

Klinische Prüfung – Nichtinterventionelle Untersuchung

Epidemiologische Methoden und Untersuchungsdesigns bei Nicht-interventionellen Untersuchungen (AWB)

Dr. med. C. Kori-Lindner, Ko-Li - Med.-Wiss.-Service, München

Anders als bei kontrollierten klinischen Zulassungsstudien soll bei Nicht-interventionellen Untersuchungen die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen d. h. „Effectiveness“ die Sicherheit, Unbedenklichkeit und der Nutzen eines Arzneimittels unter Alltagsbedingungen nach der Zulassung untersucht werden. Es geht dabei um die Erfahrungen in der Praxis, relativen Größen im Vergleich zu anderen Mitteln und Verfahren - auch abhängig von der Prädisposition / Begleiterkrankungen des einzelnen Patienten. Diese Informationen sind häufig erst in der breiten praktischen Anwendung im Vergleich zu therapeutischen Alternativen bestimmbar und zumeist nicht zur Zulassung, sondern erst nach einigen Jahren der Anwendung in Erfahrung zu bringen.

Klinische Forschung vs. Epidemiologie vs. Versorgungsforschung

Die Unterschiede von Klinischer Forschung mit kontrollierten klinischen Prüfungen, der Epidemiologie mit Nichtinterventionellen Untersuchungen und den Instrumenten der Versorgungsforschung sind in Tab. 1 dargestellt:

	Klinische Forschung	Epidemiologie	Versorgungsforschung
Zielsetzung	AM-Wirksamkeit, AM-Unbedenklichkeit, AM-Sicherheit	Ursachen Kausalität (bedingt)	Effizienz Kosten
Studienobjekte	Institutionalisierte Menschen	„freilebende“ Menschen in Bevölkerungen	Institutionen Subsysteme im Gesundheitswesen
Messinstrumente	Klinisch, meist unkalibriert	„Beobachter“	Register, Institutionen, Datenerfassung
Untersuchungsdauer	Kurzfristig oder lang	zumeist lang	Verschieden
Spezifität	Hypothese einfach zu definieren, Messung schwierig	Abgrenzung und Zuordnung von Ursachen und Effekten; Verzerrungen	Variabilität der Methoden

Nicht-interventionelle Untersuchungen (AWB)

Nicht-interventionelle Untersuchungen sind nach Arzneimittelgesetz § 4 Abs. 23, Satz 2 „Untersuchungen, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden. Dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis, soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung“.

Epidemiologische Methoden

Nicht-Interventionelle Untersuchungen sollen nach epidemiologischen Methoden ausgewertet werden. Diese sind nachzulesen in den Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) von der Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE).

Die 11 Leitlinien der DAE erfassen: Ethik, Forschungsfrage, Studienplan, Probenbanken, Qualitätssicherung, Datenhaltung und Datendokumentation, Auswertung, Datenschutz, Vertragliche Rahmenbedingungen, Interpretation, Kommunikation und Public Health.

Zu jeder Leitlinie liegen teilweise auch zahlreiche Detailempfehlungen vor.

Die Leitlinie 7 „Auswertung“ fordert so u. a. die Verwendung adäquater Methoden, keine unangemessene Verzögerung, eine vollständige Datenaufbewahrung in reproduzierbare Form über min. 10 Jahre, die Auswertung selbst auf der Grundlage des Auswertekonzepts: zügig, valide, transparent und jederzeit für Dritte nachvollziehbar.

Die Empfehlungen zur Leitlinie 7 lauten:

(7.1) Auswertung zu den Fragestellungen nur nach zuvor erstellten Analyseplan, die Empfehlung, (7.2) Zwischenauswertungen nur begründet durchführen, die Empfehlung, (7.3) Auswertungen vor Publikation nur nach Gegenprüfung und eine Archivierung der Daten und Programme vollständig in reproduzierbare Form.

Epidemiologische Häufigkeitsmaße

Inzidenz ist die Anzahl Neuerkrankter im Zeitraum x Beobachtete Personengruppe

Prävalenz ist die Anzahl Kranker zu Zeitraum/Zeitpunkt x Beobachtete Personengruppe

Mortalität ist die Anzahl Todesfälle im Zeitraum x Beobachtete Personengruppe

Letalität = Anzahl Todesfälle im Zeitraum x Anzahl Erkrankter

Aspekte und ihre Bedeutung

Stärke des Effekts: Stark erhöhte relative Risiken sprechen eher für einen kausalen Zusammenhang als gering erhöhte relative Risiken.

Konsistenz: Mehrere Studien an verschiedenen Orten, zu verschiedenen Zeiten führen zu gleichen Ergebnissen.

Spezifität: Die Exposition löst ein ganz spezifisches Krankheitsbild eines bestimmten Organs aus.

Temporalität: Die Ursache findet zeitlich vor der Wirkung, d.h. Krankheitsauslösung, statt.

Biologischer Gradient: Das Erkrankungsrisiko ist bei stärkerer Exposition höher als bei niedriger Exposition.

Plausibilität: Der Zusammenhang ist aufgrund biologischen Befunden plausibel.

Kohärenz: Der vermutete Zusammenhang steht im Einklang mit dem natürlichen Verlauf und der Biologie der Erkrankung.

Experiment: Interventionen, die einen vermuteten Risikofaktor reduziert, sollten zu einer Senkung der Erkrankungsraten führen.

Analogie: Es besteht eine Analogie mit einer anderen Erkrankung oder Exposition.

Untersuchungsdesigns

Im Rahmen von Nicht-Interventionellen Untersuchungen werden mehrere Studienformen genannt, deren Begriffe und Abgrenzungen nicht immer bewusst sind.

Im Folgenden sind einige Definitionen zusammengestellt, die bei Nicht-Interventionellen Studien auftreten.

Fall-Bericht (case report, case series)

Der Fall-Bericht betrifft die Untersuchung einzelner Patienten oder kleiner Serien, wobei eine Kontrollgruppe in der Regel fehlt. Der Fall-Bericht ist weder eine Studie noch eine Interventionelle Untersuchung. Fallberichte können in einer Publikation zusammengefasst und so bewertet werden. So wurden klassischerweise z. B. die Contergan-Missbildungen erst durch gesammelte Fallberichte erkannt und dann in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie verifiziert.

Fall-Kontroll-Studie (case-control study)

Eine Fall-Kontroll-Studie wird retrospektiv durchgeführt (so genannte „retrospektive Studie“). Zumeist werden "Erkrankte" mit "Nicht-Erkrankten" in Bezug auf eine Exposition verglichen (Rauchen, bestimmte Arzneimittel). Untersuchungsziel ist also nicht eine angenommene Kausalität sondern eine neue Erfahrung. Zumeist werden Patienten und Kontrollen nach Krankheits-Status (oder anderer Faktoren wie Arzneimitteleinnahme,) ausgewählt, so z. B. können Tumor-Patienten mit Gesunden z. B. bezüglich des Rauchens oder Klinik-Patienten mit Ambulanten bezüglich von Arzneimitteleinnahmen in einem definierten Zeitraum verglichen werden.

Kohorten-Studie (cohort study)

In Kohorten-Studien (sogenannte Longitudinal- / Follow-up-Studien, quasiexperimentelle Studien) werden prospektiv oder retrospektiv Patienten nach einer bestimmten Exposition ausgewählt und dann bezüglich z.B. des Auftretens der Erkrankung überwacht.

In quasiexperimentellen Studien können sein: Kontrollen ohne Randomisierung oder Untersuchungen mit sog. historischen Kontrollen oder mit einer alternierender Medikamentenzuteilung. Quasiexperimentelle Studien haben jedoch immer das Risiko von Verzerrungen (Bias).

Bei retrospektiven Kohorten-Studien sind Exposition und Auftreten der bestimmten Erkrankung zum Studienzeitpunkt bereits erfolgt, bei prospektiven nur die Exposition. Prospektiv können z.B. Patienten mit festem Hausarzt vs. ohne Hausarzt über eine definierte Zeit (Monate / Jahr) bzgl. ihrer Facharztbesuche und/oder Klinikaufenthalte mit bestimmten Parametern erfasst werden.

In retrospektiven Kohortenstudien können Patienten z. B. anhand von Patientenkarteeien je nach ihrer Medikamenten-Nahrungseinnahme in Exponierte und Nicht-Exponierte eingeteilt und dann nach dem Auftreten einer definierten Erkrankung erfasst werden.

Querschnitts-Studie (cross sectional study)

Eine Querschnitts-Studie ist eine sog. epidemiologische Studie bei der Daten einer Exposition und/oder Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt erhoben werden.

Eine Querschnittsstudie liegt auch vor, wenn z.B.:

- die Blutdruckmessung (Exposition) und eine Herzerkrankung, gleichzeitig beurteilt, mittels RR-Messung und einem Fragebogen zur Symptomatik in einer Sitzung erfolgt.
- die Datenerhebung aus logistischen/organisatorischen Gründen sich über einen längeren Zeitraum (Tage / Wochen) erstreckt oder,
- für die Erhebung einer bestimmten zu erreichenden Größe eine gewisse Zeit benötigt wird, z.B. Blutzucker-Messungen bei der Glucosetoleranz, oder.
- die Erfassung der Patientenzufriedenheit vor und nach Konsultation erhoben wird
- Daten aus Patientenkarteen erfasst und entsprechende Zusammenhänge zwischen so erhobenen Variablen ermittelt werden.

Viele allgemeinmedizinische Studien können Querschnittsstudien sein, wenn es nur darum geht, eine Prävalenz zu bestimmen. Wenn jedoch Kausalzusammenhänge und/oder therapeutische Interventionen erfasst werden sollen, kommt es auf das gewählte Studiendesign an, ob diese Studien unter den Begriff der Querschnittsstudien fallen.

Pharmako-ökonomische Studie (pharmacoeconomic study)

Pharmakoökonomischen Untersuchungen sind ebenfalls nichtinterventionelle Untersuchungen bei denen geht es um Wirksamkeits- und Kostenvergleiche bei gleicher, definierter Indikation mit konkurrierenden Arzneimitteln oder anderen Therapieverfahren geht. Diese sind geeignet den Einsatz von Arzneimitteln unter lebensnahen Bedingungen zu bewerten. Neben prospektiven experimentellen Untersuchungen auf der Basis von Einzelfalldaten sind auch nichtinterventionelle Beobachtungen, retrospektive Untersuchungen, Metaanalysen und Modellrechnungen möglich.

Für diese Untersuchungen werden 3 Datenarten benötigt und miteinander kombiniert:

- Daten zu Behandlungsergebnissen und Nebenwirkungen von Behandlungen (z.B. Besserungsraten, Heilungsraten, Lebensverlängerung)
- Daten zum Ressourcenverbrauch unter der jeweiligen Therapie, z.B. Anzahl und Art von Arztbesuchen, Anzahl und Dauer von Krankentagen / Krankenhausaufenthalten, Kosten / Nachfolgekosten (auch verursacht durch aufgetretene Komplikationen).
- Informationen zu Kosten bzw. Preisen der einzelnen Ressourcen (Krankenhaustage, Arztbesuche etc.).

Registerstudie / Register

Register-Studien sind retrospektive Untersuchungen, in deren Rahmen praxisbezogene Daten zu Diagnose und Therapie bei einer in einem Register vollständig erfassten Population in einem definierten Indikationsgebiet.

Man unterscheidet: Arzneimittel-Register, Patienten-Register und Krankheits-Register.

Die Register sind Instrumente der epidemiologischen Forschung, wobei heute die Bereiche der Qualitätssicherung und der Versorgungsforschung hinzukommen

In Public Health fließen unterschiedliche Forschungsaktivitäten ein, die sich in den jeweiligen Forschungsaktivitäten unterscheiden und darüber hinaus durch spezifische Charakteristika gekennzeichnet sind.

	Klinische Forschung	Epidemiologie	Versorgungsforschung
Zielsetzung	Wirksamkeitsprüfung	Ursachen Kausalität (bedingt)	Effizienz Kosten
Studienobjekte	Institutionalisierte Menschen	„freilebende“ Menschen in Bevölkerungen	Institutionen Subsysteme im Gesundheitswesen
Mess- instrumente	Klinisch, meist unkalibriert	Subjekt als Beobachter	Register, Institutionen, Datenerfassung
Untersuchungs- dauer	Lang oder lebenslang	Überwiegend lang	Verschieden
Spezifika	Hypothese einfach zu definieren, Messung schwierig	Abgrenzung und Zuordnung von Ursachen und Effekten; Verzerrungen	Variabilität der Methoden

Post Marketing Surveillance (PMS) Studies

PMS-Studien werden vor allem bei Medizinprodukten durchgeführt gemäß der Recommendation NBMED/2.12/Rec1 „Co-ordination of Notified Bodies Medical Devices (NB-MED) on Council Directives 90/385/EEC,93/42/EEC and 98/79/EC und dienen insbesondere der Entdeckung eines Herstellungsproblems, dem Fortschritt in der Produktqualität, der Bestätigung einer Risikoanalyse, Erkenntnisgewinnung über langfristiges Leistungsverhalten / Betriebssicherheit oder Komplikationen bei Langzeitanwendung.

Mit PMS-Studien sollen ferner Erkenntnisse gewonnen werden über Änderungen der Produktleistung (inkl. Trends) und der Produktleistung bei unterschiedlichen Anwendern. Wichtig sind die Rückmeldungen über den bestimmungsgemäßen Gebrauch, Einsatz der Gebrauchsinformation (Produktanleitung), zur Notwendigkeit eines Anwendertrainings, dem Einsatz anderer Medizinprodukte und Anwenderzufriedenheit. Weitere Informationen aus PMS-Studien dienen der Bestätigung von Vigilance-Berichten, sowie Erkenntnissen über Fehlgebrauch, of label use etc..

Post-Authorisation Safety Study (PASS)

Eine PASS ist eine Sonderform, die je nach Studiendesign (Ausrichtung, Planung und Zielsetzung) als nicht-interventionelle Studie oder als klinische Prüfung der Phase IV durchgeführt wird. Beobachtungsplan bzw. Studienprotokolls und Beobachtungsbogen / CRF sind zur Differenzierung entscheidend.

Eine PASS dient gezielt und ausschließlich der Arzneimittelsicherheit. Sie kann entweder von den Zulassungsbehörden als Auflage bei der Zulassung (15. AMG) im Rahmen eines Risikomanagementplan (RMP) gefordert oder vom Zulassungsinhaber selbst initiiert werden.

PASS basieren auf einem expliziten Prüf- bzw. Beobachtungsplan und ein Prüfprotokoll zur Datenerfassung. PASS dienen der

- Ermittlung der Häufigkeit von bereits bekannten, unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Praxisbedingungen,
- Identifizierung bisher noch nicht bekannter, seltener Sicherheitsprobleme, die aufgrund der begrenzten Patientenzahlen in klinischen Studien nicht erfasst werden konnten,
- Untersuchung / Einschätzung möglicher Risiken bei der Anwendung innerhalb der zugelassenen Indikationen bei bestimmten Patientengruppen (z. B. alte/sehr alte Menschen, Patienten mit stark eingeschränkten Leber- oder Nierenfunktion, Schwangere, Stillende),
- Bestätigung des erwarteten Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels in der Praxis, auch im Vergleich zu anderen Medikamenten in dieser Indikation.

Klinische Studie (Phase III / IV) vs. AWB (PMS/PASS) vs. Register

Die Charakteristika von Klinischen Studien, Phase IV Studien und Post Marketing Surveillance (PMS) Studies bzw. Post-Authorisation Safety Study (PASS) und Registern sind in Tab. 2 dargestellt.

Charakteristika	Klinische Studie Phase IV	AWB (PMS / PAAS)	Register
Intervenierend	Ja	obsolet	nein
Bezug	Arzneimittel	Arzneimittel ggf. Krankheit	Patienten / Krankheiten ggf. Arzneimittel
Fokus	Kontrollierte Studie Wirksamkeit / Sicherheit	Praxisbedingungen Wirksamkeit / Unbedenklichkeit	Wirklichkeit
Beobachtung	nein	ja	ja
Streng wissenschaftlich	obligat	ja	ja
GCP-Vorgaben	obligat	nein	nein
BOB-Genehmigung EK-Zustimmung	obligat	nein	nein
Meldung bei Landesbehörde / KV	Landesbehörde/ BOB	KV / Spitzenverbände der Kassen / BOB	nein
Dokumentation	Patientenprotokoll (CRF)	Beobachtungsbogen	Registerblatt
Vorgabeneinhaltung	Prüfplan strikt	Beobachtungsplan weitestgehend	Registerblatt weitgehend
Einschluss-/ Ausschluss- kriterien	obligat	möglich	seltener

Komorbidität	ggf. selektiv	zumeist	ja
dokumentierte Patienten-aufklärung / -einwilligung	obligat	nein	nein
Vergleichs-präparat	Ja	möglich	nein
Kontrollgruppe	ja	möglich	nein
Randomisation	ja	möglich	nein
verblindet	Ja / meistens	nein	nein
Größe	wenige Zentren wenige Patienten	viele Zentren / viele Patienten	viele Zentren / viele Patienten
Patientenpopulation	sehr eng / eng	breit	sehr breit
Dauer	Wochen / Monate	Monate ggf. Jahre	Jahre
Studienmedikation bereitgestellt	obligat	obsolet	nein
Begleitmedikation	ggf. selektiv / ggf. ja	Ja, möglich	ja
Monitoring	obligat	Ja Sponsor/ CRO	Nein (ggf. CRO)
Datamanagement Statistische Auswertung	obligat	unabdingbar	unabdingbar
Endpunkte	Behörden Guidelines	Klinische Relevanz	Lebenswirklichkeit
ökonomische Endpunkte Quality of Life	möglich	Häufig / sinnvoll	häufig

Endpunkte			
optimale Praxisnähe	nein	ja	ja
Abschlussbericht	obligat	Ja / nicht obligat	nicht obligat

Literatur:

Eberhardt R. Kori-Lindner C

Nicht-interventionelle Untersuchungen (qualifizierte Anwendungsbeobachtungen)
 Formen, Ziele, Inhalte und Qualitätsstandards von Anwendungsbeobachtungen in
 der Zukunft Pharm. Ind.;68: 542–550 (2006).

Kori-Lindner C. und R. Eberhardt

Planung und Durchführung von nicht-interventionellen Untersuchungen bzw.
 Anwendungsbeobachtungen - Aktuelle regulatorische Änderungen, neue
 Empfehlungen, Hinweise für die Anwendung in der Praxis
 Pharm. Ind. 69: 1239–1247 (2007)

15. AMG - Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom
 17. Juli 2009 (BGBl. I S. 1990), in Kraft getreten am 23. Juli 2009