

Nichtinterventionelle Untersuchungen

Formen, Methoden, Abgrenzungen

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, relative 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.

Nicht-interventionelle Untersuchungen (AWB / NIS)

Nicht-interventionelle Untersuchungen / Anwendungsbeobachtungen sind nach dem 15. 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“.

Nach § 67 (6) „hat der pharmazeutische Unternehmer Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen“.

„Dabei sind Ort, Zeit, Ziel **und Beobachtungsplan (neu)** und Ziel der Anwendungsbeobachtung anzugeben sowie gegenüber der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen die beteiligten Ärzte namentlich zu benennen. Entschädigungen, die an Ärzte für ihre Beteiligung an Untersuchungen nach Satz 1 geleistet werden, sind nach ihrer Art und Höhe so zu bemessen, dass kein Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel entsteht. Sofern beteiligte Ärzte Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringen, sind bei Anzeigen nach Satz 1 auch die Art und die Höhe der an sie geleisteten Entschädigungen anzugeben sowie jeweils eine Ausfertigung der mit ihnen geschlossenen Verträge zu übermitteln; hiervon sind Anzeigen gegenüber den zuständigen Bundesoberbehörden ausgenommen“.

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.

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

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 können mehrere, unterschiedliche Studienformen bei gleicher Fragestellung Verwendung finden.

Fall-Bericht (case report, case series)

Der Fall-Bericht ist eine Methode der systematischen Informationsgenerierung und betrifft die Untersuchung einzelner Patienten (ggf. kleine Serien), wobei eine Kontrollgruppe in der Regel fehlt. Der Fall-Bericht ist keine Studie keine Interventionelle

Untersuchung im klassischen Sinne. Fallberichte können in einer Publikation zusammengefasst und dann gemeinsam bewertet werden. Die Contergan-Missbildungen wurden so erst durch gesammelte Fallberichte erkannt und dann einer in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie (s. u.) verifiziert.

Fall-Kontroll-Studie (case-control study)

Eine Fall-Kontroll-Studie ist nichtexperimentell und wird immer retrospektiv bei einer Stichprobe durchgeführt. Zumeist werden "Erkrankte" mit "Nicht-Erkrankten" in Bezug auf eine Exposition verglichen (Arzneimittel, Begleitmedikationen oder Noxen wie Rauchen). Untersuchungsziel ist nicht eine angenommene Kausalität sondern eine neue Erfahrung, d.h. man kann nur eine Korrelation zwischen Risikofaktor und Erkrankung erkennen. Zumeist werden Patienten und Kontrollen nach Krankheits-Status (oder anderer Faktoren wie Arzneimitteleinnahme) ausgewählt.

Mit einer Fall-Kontroll-Studie konnte die Beziehung zwischen Tabakrauchen und Lungenkrebs erstmals eindeutig nachgewiesen werden.

Kohorten-Studie (cohort study)

In Kohorten-Studien (so genannte Longitudinal- / Follow-up-Studien, quasiexperimentelle Studien) werden prospektiv oder retrospektiv Personen mit und ohne Exposition gegenüber einem Risikofaktor ausgewählt und dann bezüglich z.B. des Auftretens der Erkrankung über einen definierten Zeitraum überwacht. Dabei können Kontrollen ohne Randomisierung oder Untersuchungen mit sog. historischen Kontrollen oder mit einer alternierenden Medikamentenzuteilung gewählt werden. Bei retrospektiven Kohorten-Studien sind Exposition und Auftreten der bestimmten Erkrankung zum Studienzeitpunkt bereits erfolgt, bei prospektiven hingegen nur die Exposition. Das bekannteste Beispiel für eine Kohortenstudie ist die so genannte Framingham Heart Study, die den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht.

Querschnitts-Studie (cross sectional study)

Bei einer Querschnitts-Studie werden die Daten einer Exposition und/oder Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt erhoben. Sie dient hauptsächlich der Generierung von Hypothesen. Viele allgemeinmedizinische Studien können Querschnittsstudien sein, wenn es nur darum geht, eine Prävalenz zu bestimmen.

Dieser Studientyp ist in seiner Aussage bzgl. der Bewertung einer Kausalität zwischen Ursache und Wirkung sehr schwach.

Eine Querschnittsstudie liegt z.B. vor wenn Blutdruckmessung (Messung der Exposition) und Angina pectoris (Erkrankung) bei jedem Patienten gleichzeitig beurteilt werden (Messung und Fragebogen zur Symptomatik in einer Sitzung).

Pharmako-ökonomische Studie (pharmacoeconomic study)

Die Pharmakoökonomie ist eine empirische, interdisziplinäre Wissenschaft an der Schnittstelle zwischen Medizin, Ökonomie und Statistik.

Bei pharmako-ökonomischen Untersuchungen geht es um Wirksamkeits- und Kostenvergleiche bei gleicher, definierter Indikation mit konkurrierenden Arzneimitteln oder anderen Therapieverfahren. Parameter der Beobachtung sind nicht Individuen, sondern Einheiten/Kosten. 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: Behandlungsergebnisse und Nebenwirkungen von Behandlungen (z.B. Besserungsraten, Heilungsraten, Lebensverlängerung oder kostenträchtige Komplikationen), Ressourcenverbrauch unter der jeweiligen Therapie, z.B. Anzahl und Art von Arztbesuchen, Anzahl und Dauer von Krankentagen / Krankenhausaufenthalten, Kosten / Nachfolgekosten (z.B. verursacht durch aufgetretene Komplikationen) und Kosten bzw. Preise der einzelnen Ressourcen in Einheiten wie Krankenhaustage, Arztbesuche, Medikamentenverbrauch etc..

Die Daten werden heute insbes. für das IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln nach dem SGB V benötigt.

Registerstudie / Register

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

Registerstudien eignen sich u. a. zur Gewinnung von Daten zu Nutzen, Lebensqualität, Therapiekosten und Arzneimittelsicherheit.

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)

PASS können nach dem 15. AMG (§ 28) im Rahmen des Risikomanagementsystems nach der Zulassung von der Bundesoberbehörde (BOB) mit Vorgaben angeordnet werden und dass nach der Zulassung Erkenntnisse bei der Anwendung des Arzneimittels systematisch gesammelt, dokumentiert und ausgewertet werden und der BOB über die Ergebnisse dieser Untersuchung innerhalb einer bestimmten Frist berichtet wird. Eine PASS dient gezielt und ausschließlich der Arzneimittelsicherheit.

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 Abgrenzung entscheidende Punkte.

PASS basieren auf einem expliziten Prüf- bzw. Beobachtungsplan und einem 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 vs. AWB (PMS/PASS) vs. Register

Die Charakteristika von Klinischen Phase IV Studien und Post Marketing Surveillance (PMS) Studies bzw. Post-Authorisation Safety Study (PASS) und Registern sind wichtige Abgrenzungsmerkmale zur Auswahl des optimalen Studiendesigns.

Charakteristika	Klinische Studie Phase IV	AWB (PMS / PAAS)	Register
Zielsetzung	AM-Wirksamkeit, -Unbedenklichkeit, -Sicherheit	AM-Sicherheit AM-Anwendung Lebensqualität	Ursachen, Effizienz, Kosten Lebensqualität
Fokus	Kontrollierte Studie Wirksamkeit / Sicherheit	Praxisbedingungen Wirksamkeit / Unbedenklichkeit	Wirklichkeit
Bezug	Arzneimittel	Arzneimittel ggf. Krankheit	Patienten / Krankheiten ggf. Arzneimittel
Intervenierend	ja	obsolet	nein
Patientenkollektiv	auf Prüfplan beschränkt	gemäss Fach- Information	offen
Beobachtung	nein	ja	ja
wissenschaftlich	obligat	ja	ja
GCP-Vorgaben	obligat	möglichst	nein
BOB-Genehmigung EK-Zustimmung	obligat	nein, (EK ggf.)	nein
Meldung bei Behörde(n) / KV	Landesbehörde/ BOB	BOB/ KBV / Spitzenverband der Kassen	nein

Dokumentation	Patientenprotokoll (CRF)	Beobachtungs-Bogen	Registerblatt
Vorgabeneinhaltung	Prüfplan strikt	Beobachtungsplan weitestgehend	Registerblatt weitgehend
Einschluss-/ Ausschlusskriterien	obligat	möglich	selten
Komorbidität	ggf. selektiv	zumeist	ja
Patienten-Aufklärung / -Einwilligung (dokumentiert)	obligat	nein	nein
Vergleichspräparat	Ja	möglich	nein
Kontrollgruppe	ja	möglich	nein
Randomisation	ja	möglich	nein
Verblindung	ja / meistens	nein	nein
Größe	wenige Zentren wenige Patienten	viele Zentren / viele Patienten	viele Zentren / viele Patienten
Patienten-Population	sehr eng / eng	breit	sehr breit
Dauer	Kurzfristig / lang Wochen / Monate	Monate ggf. Jahre	Jahre
Studienmedikation bereitgestellt	obligat	obsolet	nein
Begleitmedikation	ggf. selektiv / ggf. ja	ja, möglich	ja
Monitoring	obligat	ggf. 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
optimale Praxisnähe	nein	ja	ja
Abschlussbericht	obligat	Ja (nicht obligat)	nicht obligat

Literatur:

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

Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen, Entwurfsfassung vom 9. Mai 2007

Eberhardt R., C. Kori-Lindner

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

Dietrich E. S.

Die meisten deutschen Anwendungsbeobachtungen sind zur Generierung wissenschaftlich valider Erkenntnisse nicht geeignet, PharmacoEconomics 7 (1) 3-14 (2009)

Kori-Lindner C., 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)

Zunft H.-J. Ernährungsepidemiologie, Vorlesung Uni. Wien (SS 2003)

Kienle G.S., Kiene H. Zur Methodik der Einzelfallbeschreibung, Der Merkurstab, Heft 3, 2009 S. 239-242.