

Die meisten deutschen Anwendungsbeobachtungen sind zur Generierung wissenschaftlich valider Erkenntnisse nicht geeignet

Eva Susanne Dietrich

Wissenschaftliches Institut der Techniker Krankenkasse für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen (WINEG), Hamburg

Most post-marketing surveillance studies in Germany are not useful to generate valid scientific evidence

Abstract

Introduction: Anwendungsbeobachtungen (AWB) are a common type of post-marketing surveillance studies in Germany. They can provide information on safety, effectiveness, and benefit of drugs in daily use in health services research. However, due to the scarce study design, they are often considered as marketing activities of pharmaceutical companies. The main objective of this study was to evaluate the quality of AWP and the cost of drugs assessed in AWP.

Study design: All AWP that had been announced to the National Association of Statutory Health Insurance Physicians (NASHIP) between July and December 2005 for the first time were evaluated. Additional information like study protocols was requested from the institutions carrying out the AWP.

Methods: The quality of 118 AWP study protocols was analysed by using a scoring system that covered all criteria included in the recommendations of the Federal Institute for Drugs and Medical Devices for the accomplishment of AWP. The appropriateness of the design to investigate the specified endpoints was evaluated. Cost was estimated by means of Insight Health data (January 2005).

Results: 118 AWP included statements about goals. The most commonly specified were drug safety 94%, effectiveness 73%, drug utilisation 50%, and quality of life 26%. Half of all AWP included statements about study design. 12% of AWP were case series, 28% cohort studies without control group, and 10% cohort studies with control group. 15% chose a design that was suitable to analyse the specified research goals and 32% a partly suitable design, basically those that examined safety and drug utilisation. About 355,000 patients and 57,000 physicians participated in these AWP. 50% of all evaluated drugs had obtained marketing authorisation before 2000, 13% in the year 2005. Most drugs were high priced and the costs per prescription averaged €370 compared to €40 on average in Germany. Total costs amounted to €330 million. Only 19% mentioned that a publication was planned.

Einleitung

Anwendungsbeobachtungen (AWB) sind ein wichtiges Instrument der Arzneimittelforschung nach Zulassung. Sie dienen der Beobachtung routinemäßiger Behandlungsmaßnahmen durch den Arzt und können Erkenntnisse zu Anwendung, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln in der Praxis liefern.

Nach den Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen können folgende mögliche Studienziele unterschieden werden:^[1] Arzneimittelutilisation und Pharmakoökonomie, Arzneimittelsicherheit, Wirksamkeit unter Praxisbedingungen sowie Lebensqualität.

AWB können als Fallserie sowie als ein- oder mehrarmige Kohortenstudie durchgeführt werden. Im Unterschied zu experimentellen Studien besitzen AWB ein offenes Design. Auftretende Veränderungen werden dokumentiert. Allerdings erfolgt bei einer AWB definitionsgemäß keine festgelegte Intervention,^[1] d. h. es werden dem behandelnden Arzt keine Vorschriften gemacht, „ob überhaupt oder mit welchem Arzneimittel zu therapieren ist, wie die Modalitäten der Behandlung sind, unter welchen Umständen die Therapie abgesetzt bzw. geändert wird“.^[1] Im Rahmen einer AWB dürfen damit keine über die ärztliche Praxis hinausreichenden Diagnose- oder Überwachungsverfahren angewendet werden.^[2] Weiterhin muss im Sinne der Nichtintervention die Entscheidung, einem Patienten ein Arzneimittel zu verordnen, klar vom Entschluss getrennt werden, einen Patienten in eine AWB einzuschließen.

Für den pharmazeutischen Unternehmer besteht die Pflicht, die Durchführung von Anwendungsbeobachtungen gegenüber der zuständigen Bundesoberbehörde, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und dem Spitzenverband Bund anzuzeigen.^[3] Die Anzeige umfasst die Angabe von Ort, Zeit, Ziel, sowie die Benennung der teilnehmenden Ärzte und seit 1. April 2007 auch die Angabe der Honorare.

Die Qualität und Akzeptanz von Anwendungsbeobachtungen ist sowohl in der Fachwelt als auch beim Gesetzgeber, den Krankenkassen und den Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) umstritten, da sie in der Vergangenheit oftmals von den Herstellern als Teil der Vermarktungsstrategie zur Steigerung des Absatzes genutzt wurden.^[4,5] Es ist belegt, dass von der Industrie gesponserte Studien die Verordnungspräferenzen für die entsprechend untersuchten Präparate beim teilnehmenden Arzt erhöhen.^[6]

Eine Nutzung einer AWB als Marketinginstrument ist vor allem dann zu vermuten, wenn die AWB keine wissenschaftlichen Erkenntnisse liefert (und in diesem Zusammenhang auch keine Publikation stattfindet), die AWB der Präparateumstellung bei den Patienten dient (oder zu dienen geeignet ist), AWB bei Präparaten durchgeführt werden, die bereits sehr lange auf dem Markt sind, Präparate in unzulässiger Weise über die Zulassungsindikation hinausgehend eingesetzt werden sollen, das Studiendesign nicht mit dem Studienziel korrespondiert bzw. die Beobachtungszeiträume zu kurz gewählt sind.

Unter Umständen wird der Arzt somit zur Verordnung unwirtschaftlicher Arzneimittel verleitet und das Arzneimittelbudget bzw. das Ausgaben-volumen der GKV somit unnötig belastet.

Die primären Fragestellungen der Untersuchung lauteten:

- Korrespondiert das in den AWB gewählte Studiendesign mit den Studienzielen der AWB?
- Werden klinische Endpunkte bzw. Evaluierungsmethoden klinischer Endpunkte gewählt, die zur Generierung von Aussagen bezüglich der Zielstellung geeignet sind?
- Erfüllen die AWB wesentliche Anforderungen der Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) von 1998?
- Werden qualitätssichernde Maßnahmen ausreichend berücksichtigt?
- Welche Qualität weisen die Studienpläne auf?

Weiterhin wurde analysiert, welche Arzneimittelkosten im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen anfallen.

Studiendesign

Im Rahmen der Studie wurden alle Meldungen zu Anwendungsbeobachtungen, die im zweiten Halbjahr 2005 (Briefdatum 01.07.2005 bis 31.12.2005) an die Kassenärztliche Bundesvereinigung gemeldet worden waren, gesichtet und bewertet.

Nachmeldungen zu Erstmeldungen für AWB des ersten Halbjahres 2005 bzw. vorangegangener Jahre wurden ausgeschlossen. Eine Nachmeldung bezieht sich auf eine vorangegangene AWB-Erstanzeige und beinhaltet in der Regel zusätzliche Informationen wie z. B. aktualisierte Ärztelisten oder Anzeigen zur Verlängerung der AWB-Dauer. In die anschließende Auswertung einbezogen wurden AWB-Erstmeldungen des zweiten Halbjahres 2005 in Kombination mit den Inhalten der AWB-Nachmeldungen zu AWB-Erstmeldungen des zweiten Halbjahres 2005. Um die Qualität von Anwendungsbeobachtungen beurteilen zu können, waren Informationen und Unterlagen notwendig, die über die gesetzlichen Verpflichtungen nach § 67 Arzneimittelgesetz hinausgehen. Ihre Bereitstellung durch den pharmazeutischen Unternehmer beruht daher auf freiwilliger Basis. Einige der Erstmeldungen enthielten bereits die für die Auswertung erforderlichen Daten (z. B. Studienplan). Zusätzlich wurden die pharmazeutischen Unternehmen bzw. die AWB-anzeigenden Firmen oder Einrichtungen um die Einreichung weiterer Unterlagen gebeten und diese in die Auswertung und Beurteilung einbezogen, sofern sie bis einschließlich 26.05.2006 bei der KBV eingingen.

Die Einschlusskriterien für die Aufnahme von AWB in die Studie waren: Erstmeldung im zweiten Halbjahr 2005; es handelt sich um Untersuchungen zu zugelassenen oder registrierten Arzneimitteln, Medizinprodukten oder Diätetika – auch wenn diese im Rahmen der AWB nicht näher spezifiziert oder definiert werden.

Die Ausschlusskriterien waren: Erstmeldung im ersten Halbjahr 2005 bzw. in vorangegangenen Jahren; Meldungen zu Untersuchungen von nicht zugelassenen oder registrierten Arzneimitteln; Mel-

dungen von klinischen Prüfungen (Phase I bis IV); epidemiologische Untersuchungen, die in erster Linie dem Gewinnen von Informationen zu Erkrankungen dienen und bei denen kein Einsatz eines Arzneimittels, Medizinproduktes oder Diätetikums geplant ist; ausdrücklicher Wunsch des pharmazeutischen Unternehmers bzw. einer anderen AWB-durchführenden Einrichtung, keine internen Daten im Rahmen der Studie auszuwerten.

Methoden

Zur systematischen Erfassung und Auswertung der bei der KBV eingegangenen AWB-Meldungen wurde ein Erfassungsbogen entwickelt, der sich an den Empfehlungen des BfArM orientiert.

In die Bewertung der Qualität wurden nur AWB mit eingereichtem Studienplan einbezogen ($n = 58/118$). Dabei wurden u. a. für folgende Aspekte Punkte vergeben: Angaben zu beteiligten ärztlichen Fachgruppen, Studienzielen, klinischen Endpunkten, Patientengruppen, Ein- und Ausschlusskriterien, geplanter Gesamtpatientenzahl, Anzahl der Patienten pro Arzt, Beobachtungszeitraum pro Patient, verantwortlichen Personen, UAW-Berichtswegen; Übereinstimmung der im Studienplan angegebenen Studienziele mit denen des Anschreibens (der Meldung); Fallzahlschätzung; Benennung möglicher Störgrößen; Angaben zur statistischen Handhabung der Störgrößen; Studiendesign; Eignung des Studiendesigns zur Untersuchung der genannten Zielstellungen; adäquater Behandlungszeitraum pro Patient; Beschreibung des Vorgehens zur Rekrutierung der Ärzte; Anleitung zum Ausfüllen des Erfassungsbogens; vorgesehenes Monitoring; statistische Auswertung und Veröffentlichung der Ergebnisse.

Für die Bewertung der Eignung des Studiendesigns in Abhängigkeit zur Zielstellung wurden vier Algorithmen entwickelt (zur Erläuterung siehe Masterarbeit Zierold, Kapitel 1.2.3).^[7] Sollten in einer AWB mehrere Zielstellungen untersucht werden, wurde als Maßstab in der Beurteilung der Eignung des Studiendesigns die bestmögliche Variante angelegt. War das gewählte Studiendesign

für das Ziel Arzneimittelutilisation geeignet, für die Evaluierung der Wirksamkeit jedoch nur bedingt, wurde im Ergebnis das Gesamt-Studiendesign nur als bedingt geeignet bewertet.

Zur Bewertung der Eignung der gewählten klinischen Endpunkte wurden folgende Kriterien herangezogen:

- Gewählte Endpunkte geeignet: Verwendung validierter Messinstrumente/Methoden zur Evaluierung; für jede Zielstellung ist die Methode der Erfassung des Endpunktes in den AWB-Unterlagen angegeben.
- Gewählte Endpunkte bedingt geeignet: unvollständige Angaben; Verwendung nicht validierter Messinstrumente (selbsterarbeitete Fragebögen, adaptierte Fragebögen); fehlende Angabe der Messinstrumente oder unsachgemäßer Einsatz von Messinstrumenten.
- Gewählte Endpunkte eher nicht geeignet: Die Zuordnung der in AWB gewählten klinischen Endpunkte zu dieser Gruppe 3 erfolgte bei Häufung der nachstehenden Kriterien: Verwendung nicht validierter Scores (z. B. Adaption ohne Nachweis der Validität); überwiegend unvollständige Angaben bezüglich der für die entsprechenden Zielstellungen untersuchten klinischen Endpunkte; Verwendung von in der Literatur gegensätzlich oder negativ bewerteten Surrogatmarkern.

Grundlage für die Bewertung der in der AWB untersuchten Arzneimitteltherapie und des Beobachtungszeitraums pro Patient waren die indikations-spezifischen Leitlinien der europäischen Zulassungsbehörde zur Durchführung von Studien sowie die Therapieempfehlungen und Leitlinien von Fachgesellschaften. Ergänzend wurden die Fachinformationen der Präparate sowie sonstige Angaben in der Fachliteratur in die Bewertung einbezogen.^[8-11]

Um die Gesamtqualität einer AWB anschaulicher zu quantifizieren, wurden für die einzelnen Parameter Punkte vergeben. Die maximal erreichbare Punktzahl betrug 37. Eine AWB, die in der Summe mindestens 75 % der Punkte der Maximalpunktzahl 37 erreichte, wurde als qualitativ hochwertig eingestuft.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte deskriptiv. Zur Indikationsklassifizierung der un-

tersuchten Arzneimittel wurde die Rote Liste 2005 zugrunde gelegt. Die Analyse des durchschnittlichen Preises pro Verordnung für die in AWB eingesetzten Präparate erfolgte mit Hilfe des KV-Analyzers der Firma Insight Health (Version 2.0; Datenstand Dezember 2006). Grundlage der Preisberechnung waren die Apothekenverkaufspreise der Lauer-Taxe, Preisstand Januar 2005.

Grundlage der berechneten Arzneimittelkosten waren die Tagestherapiekosten (DDD-Kosten) nach Arzneiverordnungsreport 2005. Für Arzneimittel mit fehlenden Angaben im Arzneiverordnungsreport wurden die Tagestherapiekosten näherungsweise mit den DDD-Angaben aus dem amtlichen DDD-ATC-Katalog 2005 des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bzw. den Dosierungsempfehlungen nach der Roten Liste und den Preisangaben aus der Roten Liste 2005 berechnet. Mit Hilfe der ermittelten Tagestherapiekosten wurden die Gesamtarzneimittelkosten gewichtet nach Patientenzahl und Therapiedauer näherungsweise berechnet. Für fehlende Angaben zu Patientenzahl oder Tagestherapiedauer wurde der Median eingesetzt.

Ergebnisse

Im zweiten Halbjahr 2005 wurden 453 Anzeigen zu Anwendungsbeobachtungen bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung eingereicht. Darunter waren 258 Nachmeldungen zu Erstmeldungen des 1. Halbjahres 2005 oder vorangegangener Jahre und 72 Nachmeldungen zu Erstmeldungen des 2. Halbjahres 2005. Von den 123 Erstmeldungen mussten fünf ausgeschlossen werden, da es sich um Meldungen klinischer Prüfungen ($n = 2$) oder epidemiologischer Studien ($n = 2$) handelte bzw. der Hersteller die Auswertung der Daten nicht freigegeben hatte ($n = 1$).

Von 41 pharmazeutischen Unternehmen bzw. universitären Einrichtungen wurden ergänzende Unterlagen (Studienplan, Erfassungsbögen, Fachinfo etc.) eingereicht.

Die ausgewerteten 118 AWB wurden von insgesamt 85 Unternehmen bzw. Einrichtungen an-

gezeigt. Davon waren 5 % universitäre Einrichtungen, 22 % Auftragsunternehmen und 73 % pharmazeutische Unternehmer. 40 % der Firmen waren Mitglied im Verein „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e. V.“

Die nach § 67 Arzneimittelgesetz vorgeschriebene Meldepflicht wurde für 28 AWB korrekt durchgeführt (24 %). Probleme traten vor allem bei der korrekten Meldung der Dauer auf: 34 % gaben die Dauer, 69 % die teilnehmenden Ärzte und 91 % ein Ziel korrekt an.

62 % (n = 73/118) enthielten unvollständige Angaben, wobei für 62 dieser 73 AWB die Dauer aus den unvollständigen Angaben ermittelt werden konnte. Um ein möglichst repräsentatives Abbild der durchgeführten AWB erhalten zu können, wurden auch die näherungsweise gewonnenen Ergebnisse aus unvollständigen Angaben in die nachfolgende Darstellung einbezogen.

Eine AWB dauerte durchschnittlich 17 Monate. Die maximal angegebene Dauer einer AWB betrug 156 Monate (Dermatikum); die minimale Dauer 1,5 Monate (Sedativum, Laxans). Der Median lag bei 10 Monaten.

Die meisten AWB (n = 102/118) enthielten Angaben zu den beteiligten Arztgruppen. Mit deutlichem Abstand gegenüber anderen ärztlichen Fachgruppen sind in AWB des zweiten Halbjahres 2005 internistisch tätige Ärzte (40 %, n = 47/118) vertreten. Dabei wurde in 37 von 47 AWB die internistische Fachgruppe näher differenziert. Der größte Anteil innerhalb der Internisten entfiel auf die Onkologen/Hämatologen (n = 19/47); gefolgt von Pneumologen (n = 8/47) und Gastroenterologen (n = 6/47).

In den 118 ausgewerteten Anwendungsbeobachtungen des zweiten Halbjahres 2005 wurden Untersuchungen zu insgesamt 105 verschiedenen Arzneimitteln bzw. Diätetika und einem Medizinprodukt durchgeführt. Dabei wurden in einigen AWB mehrere Präparate bzw. Kombinationen verschiedener Präparate betrachtet; teilweise wurden mehrere Anwendungsbeobachtungen zu einem Präparat durchgeführt. Insgesamt wurden in den 118 ausgewerteten AWB 131 Arzneimittel, Medizin-

produkte und Diätetika betrachtet und in die nachfolgende Auswertungen einbezogen (Mehrfachnennungen waren möglich). Die Hälfte aller in AWB untersuchten Präparate wurde vor dem Jahr 2000 in den deutschen Markt eingeführt, 13 % im Jahr 2005 (n = 14/105). Das mediane Alter der Präparate liegt bei 5,7 Jahren; das durchschnittliche Alter bei 9,8 Jahren.

Ein Großteil der durchgeführten AWB fokussierte auf Arzneimittel der Gruppen Immunmodulatoren (n = 14), Antibiotika/Antiinfektiva (n = 10) und Broncholytika/Antiasthmatica (n = 11). Ebenfalls häufig durchgeführt wurden AWB zu Psychopharmaka, Sexualhormonen, Magen-Darm-Mitteln und zur Gruppe der Sera, Immunglobuline und Impfstoffe. AWB mit Antihypertonika, Magen-Darm-Mitteln und Diagnostika wiesen mit Abstand die höchsten durchschnittlichen Patientenzahlen pro AWB auf (Abbildung 1).

Die in AWB eingesetzten Präparate (n = 106) wurden hinsichtlich ihres durchschnittlichen Preises pro Verordnung (in Euro) untersucht (Abbildung 2). In die Auswertung einbezogen wurden 103 von 106 Präparaten; für drei Produkte waren keine Apothekenverkaufspreise verfügbar, da die Präparate nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig oder dem Praxisbedarf zuzurechnen sind. Im Mittel lag der durchschnittliche Preis je Verordnung bei ca. € 370. Er betrug damit in etwa das Neunfache des durchschnittlichen Preises je Verordnung von ca. € 40.

Am Beispiel von drei Präparaten, die in AWB betrachtet wurden und gleichzeitig auch Bestandteil der „Me-Too-Liste“ der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein sind, wird das Kostenniveau in der Tabelle I dargestellt.

11 der 106 eingesetzten Arzneimittel, Medizinprodukte bzw. Diätetika stammten aus dem Bereich der Selbstmedikation (apotheken-, aber nicht rezeptpflichtig). Der überwiegende Teil der Präparate (n = 92/106) unterlag der Rezeptpflicht. Drei Präparate fielen in die Gruppe der Infusionslösungen, die zwar nicht rezeptpflichtig, aber rezeptfähig sind und im Allgemeinen nicht vom Patienten selbst verabreicht werden. Für die in den 118 AWB

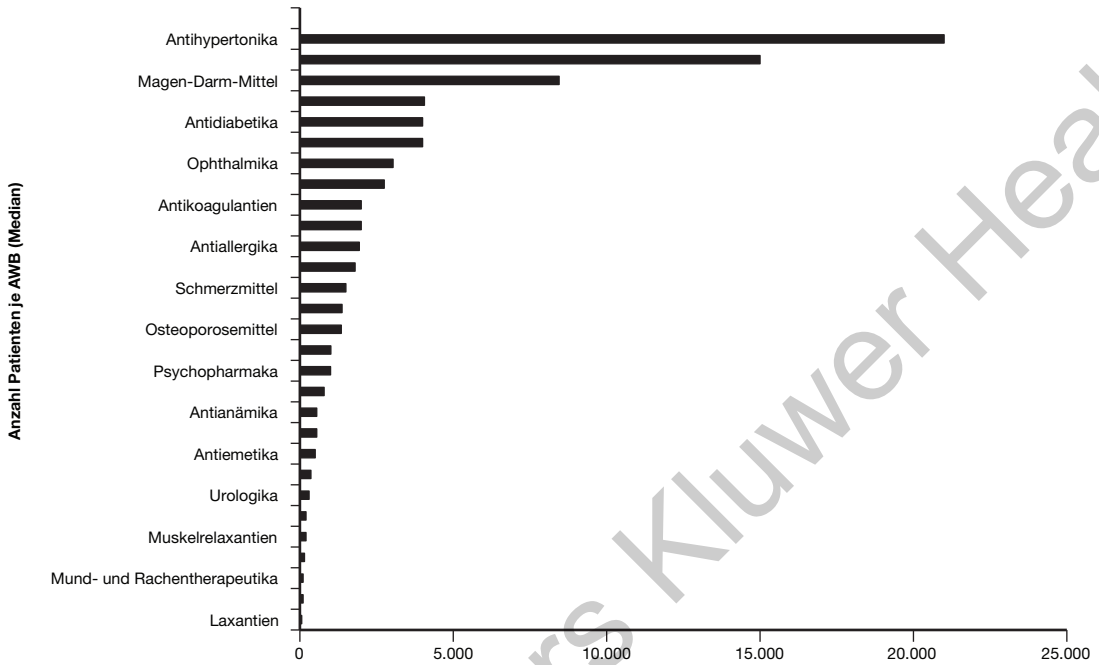


Abb. 1. Patientenzahl je Anwendungsbeobachtung

eingesetzten Arzneimittel ergaben sich nach eigenen Berechnungen Gesamtkosten von insgesamt € 340 Mio., die im Wesentlichen durch die gesetzliche Krankenversicherung, aber im Bereich der Selbstmedikation auch durch den Patienten getragen werden.

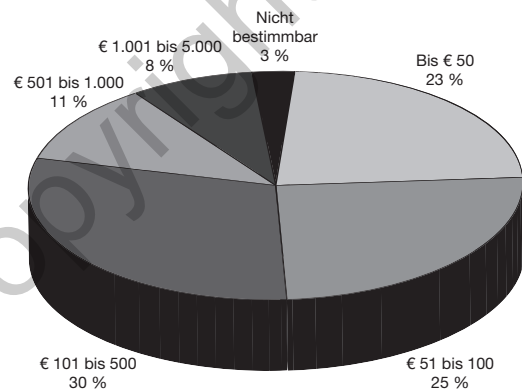


Abb. 2. Einteilung der eingesetzten Präparate nach Preis

Tabelle I. Vergleich der Kosten je Daily Defined Dose (DDD; Tagestherapiedosis) für ausgewählte Präparate

Medikament	DDD-Kosten
Magen-Darm-Mittel (Protonenpumpenhemmer)	
AWB-Präparat	€ 2,03
Durchschnittliches Vergleichspräparat (gleiche Gruppe, gleiche Indikation laut Rote Liste)	€ 1,06
Preiswertestes Generikum für Vergleichspräparat (gleiche Indikation laut Rote Liste)	€ 0,91
Magen-Darm-Mittel (entzündungshemmend)	
AWB-Präparat	€ 2,26
Preiswerteres Vergleichspräparat (gleicher Wirkstoff, gleiche Indikation laut Rote Liste)	€ 1,75
Psychopharmakon	
AWB-Präparat	€ 6,19
Durchschnittliches Vergleichspräparat (gleiche Gruppe, gleiche Indikation laut Rote Liste)	€ 2,57
Preiswertestes Generikum für Vergleichspräparat (gleiche Indikation laut Rote Liste)	€ 2,17

In den 118 ausgewerteten AWB wurden in 91 % der Fälle (n = 108/118) Angaben über die Ziele der durchgeführten oder geplanten Anwendungsbeobachtung gemacht. Etwa 40 % der AWB (n = 42/108) untersuchten mindestens drei unterschiedliche Zielstellungen. 94 % betrachteten die Arzneimittelsicherheit, 73 % die Wirksamkeit in der Praxis, 50 % die Arzneimittelutilisation und 26 % die Lebensqualität.

Eine Einordnung nach Studiendesign war aufgrund der eingereichten Unterlagen (inklusive nachgereichter Unterlagen) für 50 % (n = 59/118) aller AWB möglich. Für die andere Hälfte der AWB konnte das Studiendesign aufgrund fehlender Angaben nicht bestimmt werden. Für vier von 59 AWB wurde die Wahl des Studiendesigns explizit begründet. In 12 % der AWB handelte es sich um Fallserien (n = 14/118), in 28 % um einarmige Kohortenstudien (n = 33/118) und in 10 % um mehrarmige Kohortenstudien (n = 12/118). Unter letztgenannten befanden sich acht zweiarmige, acht dreiarmige und drei vierarmige Kohortenstudien.

Die Mehrzahl der Anwendungsbeobachtungen wurde multizentrisch (85 %, n = 100/118) durchgeführt. Für ca. 4 % (n = 5/118) der AWB war eine monozentrische Durchführung vorgesehen; 11 % (n = 13/118) der AWB konnten aufgrund mangelnder Angaben nicht zugeordnet werden.

Die Datenhebung erfolgte in der Regel prospektiv (63 %, n = 74/118). Die retrospektive Form der Datenerhebung spielte eine untergeordnete Rolle (1 %, n = 1/118). Für einen Anteil von 36 % (n = 43/118) konnte die Form der Datenerhebung aufgrund mangelnder Angaben nicht beurteilt werden.

Eine wesentliche Fragestellung dieser Untersuchung war die Beurteilung der Eignung des Studiendesigns in Bezug auf die Zielstellung der AWB. Für 15 % der AWB (n = 18/118) konnte das Studiendesign im Hinblick auf die zu evaluierende Zielstellung als geeignet bewertet werden. 32 % der AWB (n = 38/118) wiesen ein bedingt geeignetes Studiendesign auf, 3 % (n = 4/118) ein eher ungeeignetes (Tabelle II).

In 53 % (n = 63/118) aller AWB wurden die untersuchten klinischen Endpunkte benannt. Alle

Tabelle II. Zielsetzungen der AWB und verwendete Studiendesigns

Ziel	Studiendesign	Anzahl AWB
Arzneimittelutilisation		n = 50/118
	Fallserie	8
	Einarmige Kohortenstudie	18
	Mehrarmige Kohortenstudie	8
	Keine Angabe	16
Arzneimittelsicherheit		n = 94/118
	Fallserie ³	12
	Einarmige Kohortenstudie ³	32
	Mehrarmige Kohortenstudie ²	10
	Keine Angabe	40
Wirksamkeit unter Praxisbedingungen		n = 73/118
	Fallserie	9
	Einarmige Kohortenstudie	25
	Mehrarmige Kohortenstudie ²	8
	Keine Angabe	31
Lebensqualität		n = 26/118
	Fallserie	7
	Einarmige Kohortenstudie	11
	Mehrarmige Kohortenstudie ²	4
	Keine Angabe	4

¹Nicht geeignet

²Geeignet

³Bedingt geeignet

diese 63 AWB enthielten gleichzeitig Angaben bezüglich der Zielstellung. Zehn der 31 AWB, welche die Arzneimittelutilisation untersuchten, wiesen geeignete Endpunkte auf. Bezüglich Arzneimittelsicherheit, Wirksamkeit unter Praxisbedingungen und Lebensqualität waren es 20 von 57, 14 von 45 und 5 von 26 der AWB.

17 % aller AWB (n = 20/118) enthielten Angaben zu möglichen Störgrößen bzw. Einflussfaktoren. Von diesen 20 AWB (mit Angaben zu möglichen Störgrößen) machten nur acht Aussagen zu deren geplanter statistischer Diskussion.

Etwa die Hälfte aller eingereichten AWB-Unterlagen (n = 58/118) enthielt einen Studienplan. 34 % der AWB-Unterlagen (n = 40/118) beinhalteten dabei sowohl einen Studienplan als auch das an den Arzt gerichtete Anschreiben zur Teilnahme an der AWB. Allerdings stimmten nur in 14 der

40 AWB die genannten Zielstellungen zwischen Anschreiben und Studienplan überein. Eine vermutete, zur Beeinflussung des Arztes an der Teilnahme bewusst übertriebene Darstellung der Ziele im Anschreiben, konnte in der Auswertung nicht bestätigt werden. Häufig wurden lediglich Zielstellungen im Anschreiben nicht berücksichtigt.

In 85 % der AWB wurde eine Patientengruppe angegeben ($n = 100/118$). 24 % ($n = 24/100$) dieser AWB spezifizierten die zu beobachtende Patientengruppe durch Ein- und Ausschlusskriterien näher; etwa die Hälfte der AWB ($n = 48/100$) führte eine eingeschränkte Benennung von Ein- und Ausschlusskriterien durch.

In 75 % ($n = 89/118$) der AWB-Unterlagen wurden Angaben zur geplanten Gesamtzahl der an der AWB beteiligten Patienten gemacht. Die Gesamtzahl der in diese 89 AWB eingeschlossenen Patienten beträgt ca. 327.000. Der Patientenmedian lag bei 1.000. Gewichtete Hochrechnungen (Einsatz des Patientenmedian von 1.000 für fehlende Angaben) ergeben eine Gesamtzahl von 355.000 Patienten für 118 AWB des 2. Halbjahres 2005. Die maximale Patientenanzahl einer AWB betrug 60.000 Patienten (Protonenpumpenhemmer), die minimale acht Patienten (Immunglobulin).

In 25 von 58 AWB mit Studienplan wurde die Fallzahlplanung statistisch begründet. Angaben zur Anzahl behandelter Patienten pro Arzt lagen in lediglich 30 % ($n = 36/118$) der AWB vor. Durchschnittlich wurden elf Patienten von einem Arzt betreut. Der Median lag bei sechs Patienten. Die maximale Anzahl mit 60 Patienten pro Arzt wurde in einer AWB zu einem Antiasthmatikum erreicht; das Minimum lag für zwei AWB bei je einem Patienten pro Arzt (AWB zu einem Magen-Darm-Mittel, AWB zu einem Kontrazeptivum).

51 % ($n = 60/118$) aller ausgewerteten AWB enthielten Angaben bezüglich des Beobachtungszeitraums pro Patient. Für 57 AWB konnte der Beobachtungszeitraum pro Patient ermittelt werden; drei AWB enthielten ungenaue Angaben („der Beobachtungszeitraum pro Patient entspricht der Dauer des stationären Aufenthaltes“). Der mittlere Beobachtungszeitraum pro Patient betrug 257 Tage;

der minimale Wert ein Tag, der maximale 3.650 Tage. Der Median lag bei 140 Tagen. In 87 % der AWB ($n = 52/60$) wurde der Untersuchungszeitraum so gewählt, dass ein Ansprechen der Therapie und damit Ergebnisse bezüglich der ärztlichen Behandlung zu erwarten sind. Für die restlichen 13 % der AWB ($n = 8/60$) war keine abschließende Bewertung möglich. Im Hinblick auf die Bewertung der Arzneimittelsicherheit wäre insbesondere eine Ausweitung der Beobachtungszeit pro Patient zum Teil wünschenswert. Weiterhin enthielten etwa 44 % der AWB ($n = 51/118$) Angaben zur Dosierung. Für alle diese AWB entsprach die empfohlene Dosierung der Zulassung.

Die Auswertung der Gesamtzahl der an AWB beteiligten Ärzte war nicht Gegenstand der eigentlichen Auswertung und wurde daher nicht gezielt erfasst. Dennoch konnte für 30,5 % der AWB ($n = 36/118$) die Zahl der beteiligten Ärzte aus dem vorhandenen Datenmaterial ermittelt werden. Die Zahl der an einer AWB teilnehmenden Ärzte lag im Mittel bei 856 und im Median bei 321. An diesen 36 AWB waren insgesamt 30.800 Ärzte beteiligt. Auf 118 AWB extrapoliert, ergibt sich damit eine Gesamtzahl von 57.000 Ärzten. Basis der Hochrechnung ist die Gesamtpatientenzahl von 355.000 für 118 AWB und die Patientenzahl von 190.800 für die erwähnten 36 AWB.

Unter Einbezug aller eingereichten Unterlagen zu AWB-Erstmeldungen des zweiten Halbjahres 2005 wurde nur in insgesamt 22 AWB eine geplante Publikation der Ergebnisse explizit erwähnt.

In die Auswertung der Qualität wurden nur AWB mit eingereichtem Studienplan einbezogen ($n = 58/118$).

60 von 118 AWB enthielten keinen Studienplan und konnten demzufolge nicht in die Qualitätsbeurteilung einbezogen werden. 14 Anwendungsbeobachtungen mit Studienplan erreichten die geforderten 75 % der Maximalpunktzahl. Sie erfüllten zentrale Bestandteile der BfArM-Empfehlungen zu Anwendungsbeobachtungen und konnten demzufolge als qualitativ geeignet eingestuft werden. Die meisten AWB, die in die Qualitätsbeurteilung einbezogen werden konnten, lagen im mittleren

(n = 39/118) oder unteren (n = 5/118) Feld des möglichen Punktwertes.

Diskussion

Die wissenschaftlich motivierte Anwendungsbeobachtung ist ein wichtiges Element der Arzneimittelforschung nach der Zulassung. Sie bietet die Möglichkeit, Erkenntnisse aus der Anwendungspraxis zu gewinnen und ist daher eine sinnvolle Ergänzung zu den aus klinischen Prüfungen gewonnenen Daten. Sie kann im Vergleich zu klinischen Prüfungen kostengünstig durchgeführt werden und bietet auch dem niedergelassenen Arzt die Möglichkeit, im Rahmen seiner praktischen Tätigkeit wissenschaftlich zu arbeiten.

In den Empfehlungen des Bundesamtes für Arzneimittel und Medizinprodukte werden für Anwendungsbeobachtungen drei mögliche Ziele benannt: Die Beantwortung von Fragestellungen aus den Bereichen der Arzneimittelutilisation, Arzneimittelsicherheit und Wirksamkeit unter Praxisbedingungen. Nach Windeler stellt die Abfolge der Aufzählung eine Hierarchie dar.^[5] Vertreter der Industrie sehen in Anwendungsbeobachtungen eher ein Instrument „um bestehende Erkenntnislücken, insbesondere der Pharmakovigilanz, zu schließen.“^[12] Dies spiegelt sich auch in der Häufigkeit der in AWB untersuchten Zielstellungen wider: Mit deutlichem Abstand zählt die Arzneimittelsicherheit zu den am häufigsten untersuchten Zielstellungen, gefolgt von der Wirksamkeit unter Praxisbedingungen. Erst an dritter Stelle erscheint das Ziel Arzneimittelutilisation.^[1] Problematisch erscheinen die Zielstellungen auch dahingehend, dass die Anwendungsbeobachtung nicht die geeignete Methode zur Evaluierung der Wirksamkeit von Arzneimitteln darstellt.^[5,13,14] Bereits eine fehlende Vergleichsgruppe, durch die ein quasi-experimentelles Studiendesign am ehesten erreicht werden könnte, stellt neben zahlreichen anderen Schwächen, wie fehlende Randomisierung bzw. Verblindung, und den daraus resultierenden Biasmöglichkeiten den Anspruch der Wirksamkeitsbeurteilung in AWB in Frage. Die häufig fehlende Vergleichsgruppe

berührt auch die Untersuchung von Fragen der Arzneimittelsicherheit: Ohne Vergleichsgruppe kann die Kausalität zwischen aufgetretener unerwünschter Wirkung und einem eingenommenen Arzneimittel kaum bewertet werden.^[15]

Ein ähnliches Resultat bezüglich der untersuchten Zielstellungen ergab bereits eine von Hasford und Lamprecht im Jahre 1998 durchgeführte Studie zum wissenschaftlichen Beitrag von Anwendungsbeobachtungen.^[14] Im Rahmen dieser Studie wurden 35 Company Observational Post-marketing Studies (COPS) untersucht. 35 COPS evaluierten die Wirksamkeit, 31 die Arzneimittelsicherheit. Lediglich acht COPS führten Untersuchungen zum Arzneimittelgebrauch (Compliance der Patienten) durch. Im Ergebnis stellten die Autoren fest, dass die durchgeführten AWB aufgrund eines schwachen Studiendesigns (fehlende Kontrollgruppe) oftmals nicht zur Untersuchung derartiger Zielstellungen geeignet waren.

Zwischen der Analyse von Hasford et al. und der vorliegenden Studie liegt ein Zeitraum von sieben Jahren (AWB 2. Halbjahr 2005) sowie die Publikation der Empfehlungen zur Planung und Durchführung von AWB durch das BfArM. Die Resultate sind dennoch ähnlich. Ein Einfluss der im Februar 2004 erschienenen Selbstverpflichtungserklärung der pharmazeutischen Industrie konnte nicht festgestellt werden, da kein Vorher-Nachher-Vergleich durchgeführt wurde und lediglich 25 der 62 AWB-durchführenden pharmazeutischen Unternehmen den Verhaltenskodex unterzeichnet hatten.

Die beschriebene Problematik findet sich nicht nur in Deutschland wieder: In England beispielsweise untersuchten Waller et al. sogenannte Company Post-marketing Surveillance Studies, die in ihrer Durchführung den deutschen Anwendungsbeobachtungen ähneln.^[16] Auch Waller et al. kommen zu dem Schluss, dass die durchgeführten Studien nur einen geringen Beitrag zur Bewertung der Arzneimittelsicherheit leisten. Als Ursache benennen die Autoren wiederum ein schwaches Studiendesign (fehlende Kontrollgruppe) und Probleme bei der Patientenrekrutierung.

Häufig werden aber gerade AWB mit einem anspruchsvollen Studiendesign durch den Grundsatz

der Nichtintervention stark eingeschränkt. Diese Situation wurde verstärkt durch die Umsetzung der europäischen Richtlinie (2001/20/EG) über die Anwendung der guten klinischen Praxis (GCP) in nationales Recht.^[3] Zwischenzeitlich erschien im Januar 2007 die neue Version der europäischen Pharmakovigilanz-Guideline (EudraLex Vol 9), die in ihren Ausführungen zumindest klarstellt, dass das Ausfüllen eines Fragebogens und das Durchführen von Interviews oder Blutuntersuchungen der gängigen klinischen Praxis entsprechen und somit zulässig sind.^[17] Problematisch bleibt die Durchführung von mehrarmigen Kohortenstudien mit Matched-Pairs-Design oder den vom IQWiG favorisierten Randomized Pragmatic Trials unter dem Dach der AWB-Aktivitäten.

Auffallend häufig fanden wir AWB zu sehr teuren Präparaten, wie z. B. TNF-alfa-Inhibitoren oder Interferonen, für die oftmals wirtschaftlichere Alternativen zur Verfügung stehen bzw. deren Einsatz durch die Arzneimittelrichtlinien des G-BA eingeschränkt ist. Die Verschiebung der Verordnungsstruktur hin zu teureren Präparaten mit teils geringem oder keinem Zusatznutzen wird somit durch AWB verstärkt und dürfte einen erheblichen Budget Impact aufweisen, der in einer gesonderten Analyse untersucht werden sollte.

Ähnlich erklärungsbedürftig schien die Durchführung von Anwendungsbeobachtungen zu drei Generika (Schmerzmittel, Psychopharmakon, Lipidsenker). Die Wirkstoffe der Generika waren bereits seit Jahren auf dem Markt, so dass beispielsweise die Untersuchung von Arzneimittelrisiken oder der Wirksamkeit unter Praxisbedingungen wenig zielführend war.

Weitere Indizien, die für einen Einsatz einer AWB als Marketinginstrument sprechen, sind mangelnde qualitative Ansprüche an eine AWB, wie z. B. ein schwaches Studiendesign.

Psaty und Rennie weisen in einer Publikation auf sogenannte Seeding Trials hin, die bereits 1994 von Kessler et al. beschrieben wurden.^[18] Kessler et al. erläutern Seeding Trials als eine Methode, die von Pharmafirmen dazu verwendet wird, Me-too-Arzneimittel zu promoten. Dabei nutzt die Firma

den Vorwand Forschung zu betreiben, um indirekt Ärzten Geld für die Verschreibung ihrer Präparate zahlen zu können. Die Studien zeichnen sich in der Regel durch ein offenes Design, die Abwesenheit einer Kontrollgruppe und hohe Aufwandsentschädigungen für eine Vielzahl von teilnehmenden Ärzten, die wenige Patienten für die Behandlung rekrutieren, und eine fehlende Publikation der Ergebnisse aus. Entsprechende Analogien finden sich in unserer Untersuchung. Die Analyse der an Ärzte gezahlten Honorare war jedoch nicht Gegenstand der Studie.

Schlussfolgerung

Es bleibt festzuhalten: AWB müssen einer medizinisch-wissenschaftlichen Zielsetzung folgen. Dabei sollte vor allem der Patientennutzen berücksichtigt werden. Sie müssen nach wissenschaftlich anerkannten Grundsätzen geplant und durchgeführt werden, damit valide wissenschaftliche Erkenntnisse generiert werden können. Die Beobachtungszeiträume müssen so gewählt werden, dass Ergebnisse zu erwarten sind. Weiterhin gehört auch der Einsatz qualitätssichernder Maßnahmen, wie z. B. das Monitoring, zu den wichtigen Grundlagen.

Von der pharmazeutischen Industrie ist damit eine weitere Steigerung qualitativer und damit wissenschaftlicher Ansprüche an eine AWB zu fordern. In Ansätzen sind in letzter Zeit insbesondere verbesserte qualitätssichernde Maßnahmen zu erkennen, die aber unbedingt ausgeweitet und auf die Mehrzahl von AWB ausgedehnt werden sollten.

Aufgrund ihrer Bedeutung und Finanzierung besitzt auch die Öffentlichkeit ein Anrecht auf Kenntnis der Ergebnisse der durchgeführten Studien. Gegenwärtig besteht keine Möglichkeit (außerhalb der Behörden) sich über aktuell in Deutschland durchgeführte Anwendungsbeobachtungen bzw. nicht-interventionelle Studien und deren Inhalte zu informieren. AWB sollten unabhängig von ihren Ergebnissen publiziert werden. Ein erster Schritt der Verbesserung wäre die Schaffung eines öffentlich zugänglichen AWB-Registers.

Und schließlich muss sichergestellt sein, dass auch im Rahmen von AWB die Kriterien Evidenz

und Wirtschaftlichkeit die Therapieentscheidung leiten und nicht die Durchführung der AWB der primäre Anlass für die Verordnung eines Arzneimittels ist.

Mit dem zum 01. April 2007 in Kraft getretenen GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz hat die Bundesregierung bereits teilweise auf die Missstände reagiert. Das Gesetz fordert, die Aufwandsentschädigung für Ärzte so zu bemessen, „dass kein Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel entsteht“.^[3] Zusätzlich wurde die Meldepflicht um die Angabe der Höhe des Arzthonorars erweitert. Auch eine Ausfertigung der geschlossenen Verträge muss an den Spitzenverband Bund und die Kassenärztliche Bundesvereinigung weitergeleitet werden.

Vom Gesetzgeber ist darüber hinaus eine Ausweitung der Meldepflicht (Angaben zum Patientenkollektiv, Ergebnisse der AWB, Studienplan) zu fordern.

Aber auch die Prüfung der AWB, insbesondere durch Ärzteverbände und Hinweise an die Ärzte auf eine eventuell unwirtschaftliche Verordnungsweise und mögliche rechtliche Probleme, die sich durch eine AWB ergeben können (versteckter Off-Label-Use, Einschränkung der Nicht-Intervention), ist von Bedeutung.

Dem praktizierenden Arzt kommt bei der Qualitätsverbesserung von AWB eine wichtige Rolle zu. Er sollte sich mit den ihm angebotenen AWB kritisch auseinandersetzen und als AWB getarnte Marketingmaßnahmen der pharmazeutischen Unternehmen ablehnen.

Nicht-interventionelle Studien – sofern methodisch sorgfältig konzipiert – könnten eine Brücke zwischen klinischer Forschung und der Versorgungsforschung darstellen. Sie bieten die Möglichkeit, klinische Ergebnisse um Daten aus der täglichen Routineanwendung von Arzneimitteln zu ergänzen. Dazu gehören beispielsweise die Berücksichtigung im klinischen Alltag auftretender Indikationsunsicherheiten, Komorbiditäten, Komplikationen, fehlende Akzeptanz eines Arzneimittels durch Arzt oder Patient, Therapieabbrüche und Kosten unter Praxisbedingungen.

Unter diesen Gesichtspunkten ist es wünschenswert, die Qualität von Anwendungsbeobachtungen in Deutschland zu optimieren, um sie als festen Bestandteil in die Gesundheitsforschung zu integrieren.

Autorenerklärung

Die Studie wurde im Rahmen einer Masterarbeit für einen Studiengang an der Charité-Universitätsmedizin Berlin entworfen (Zierold, Franziska: Evaluation der wissenschaftlichen Qualität von Anwendungsbeobachtungen in Deutschland. Masterarbeit Studiengang Consumer Health Care, Charité Universitätsmedizin Berlin, 2007). Die Erhebung der Daten erfolgte in diesem Zusammenhang bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung; die Auswertung und weitere Verarbeitung der Ergebnisse wurde im WINEG durchgeführt.

Literatur

1. BfArM, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, PEI, Paul-Ehrlich Institut. Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen – Entwurfsfassung vom 09. Mai 2007 zur Kommentierung durch die Fachöffentlichkeit. Erhältlich unter http://www.bfarm.de/cln_030/nn_1198726/SharedDocs/Publikationen/DE/Arzneimittel/1__vorDerZul/klinpr/nichtInterventPruef/EmpfAWBEntwurf.templateId=raw,property=publicationFile.pdf/EmpfAWBEntwurf.pdf. Abgerufen am 16.12.2008
2. European Parliament and the Council. Directive 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities 2001 May 1, L121: 34–44. Erhältlich unter http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf. Abgerufen am 16.12.2008
3. AMG, Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz), i. d. F. vom 12.12.2005 (BGBl I S. 3394), zuletzt geändert durch G vom 23.11.2007 (BGBl I S. 2631), § 67, VI

4. Pigeot I, Windeler J. Klinische Prüfungen nach der Zulassung. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2005; 48(5): 580–585
5. Windeler J. Verharren in der "Schmuddelecke". Deutsches Ärzteblatt 2000; 97(42): A-2756–A-2757
6. Andersen M, Kragstrup J, Søndergaard J. How Conducting a Clinical Trial Affects Physicians' Guideline Adherence and Drug Preferences. JAMA 2006; 295(23): 2759–2764
7. Zierold F. Evaluation der wissenschaftlichen Qualität von Anwendungsbeobachtungen in Deutschland [Masterarbeit Studiengang Consumer Health Care]. Berlin: Charité-Universitätsmedizin, 2007
8. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, et al. Arzneimittelwirkungen. 8th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2001
9. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, et al. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9th ed. München/Jena: Urban & Fischer, 2004
10. AkdÄ, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneierordnungen. Empfehlungen zur rationalen Arzneimitteltherapie. 21st ed. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2006
11. Berthold HK. Klinikleitfaden – Arzneimitteltherapie. 2nd ed. München/Jena: Urban & Fischer, 2002
12. Eberhardt R, Kori-Lindner C, Stammer H. Nicht-interventionelle Untersuchungen (qualifizierte Anwendungsbeobachtungen) – Formen, Ziele, Inhalte und Qualitätsstandards von Anwendungsbeobachtungen in der Zukunft. Pharm Ind 2006; 5: 542–550
13. de Mey C. Sinn und Unsinn von Anwendungsbeobachtungen. Medizinische Klinik 2000; 95: 56–62
14. Hasford J, Lamprecht T. Company observational post-marketing studies: drug risk assessment and drug research in special populations – a study-based analysis. Eur J Clin Pharmacol 1998; 53(5): 369–371
15. Kreienbrock L, Schach S. Die ätiologische Fragestellung. In: Kreienbrock L, Schach S. Epidemiologische Methoden. 4th ed. München: Spektrum Akademischer Verlag, 2005
16. Waller PC, Wood SM, Langman MJS, et al. Review of company postmarketing surveillance studies. BMJ 1992; 304: 1470–1472
17. European Commission. Pharmacovigilance – Medicinal Products for Human use and Veterinary Medicinal Products. 2004, June, Volume 9 (EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union). Erhältlich unter http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9_10-2004.pdf. Abgerufen am 16.12.2008
18. Psaty BM, Rennie D. Clinical Trial Investigators and Their Prescribing Patterns: Another Dimension to the Relationship Between Physician Investigators and the Pharmaceutical Industry. JAMA 2006; 295(23): 2787–2790

Korrespondenzadresse: Dr. rer. nat. *Eva Susanne Dietrich*,
Steinentorstr. 19, 4051 Basel, Schweiz.
E-Mail: edietrich@healthecon.com



**Wolters Kluwer Health Pharma Solutions (Europe) Limited
NL Deutschland**

Freisinger Str. 3, 85716 Unterschleißheim, Deutschland
Tel.: +49 89 36007-3512. Fax: +49 89 36007-3514
E-Mail: reprint.services.germany@wolterskluwer.com

© 2009 Wolters Kluwer Health Pharma Solutions (Europe) Limited NL Deutschland

Alle Rechte, insbesondere das Recht auf Übersetzung in andere Sprachen, bleiben vorbehalten. Kein Teil dieser Publikation darf in irgendeiner Form durch elektronische oder mechanische Systeme (Fotokopien, Mikrofilm oder andere Informationsspeicher oder -abrufsysteme) ohne schriftliche Genehmigung von Wolters Kluwer Health reproduziert oder weiterverbreitet werden.

Obwohl der Inhalt dieser Publikation mit größter Sorgfalt zusammengestellt wurde, können der Verlag und seine Erfüllungsgehilfen keine Verantwortung oder Haftung für die Aktualität der Informationen, Fehler, Auslassungen oder Ungenauigkeiten im Original oder für mögliche Konsequenzen übernehmen. Der Verlag lehnt die Verantwortung für Verletzungen und/oder Schäden an Personen und Eigentum ab, die auf die Anwendung von in dieser Publikation beschriebenen Methoden, Produkten, Anweisungen oder Ideen zurückzuführen sind. Angaben zu Diagnosen und Dosierungen sollten vor der Verabreichung anhand der jeweiligen Fachinformation überprüft werden.