

Rheinische Friedrich Wilhelms-Universität  
Fachdidaktik Biologie

---

Die Anwendungsbeobachtung in der Apotheke als Instrument der  
Arzneimittelforschung für ein Arzneimittel nach der Zulassung:  
Methodik und Evaluierung an ausgewählten Praxisbeispielen

**Inaugural-Dissertation**

zur

Erlangung des Grades

Doktor der Ernährungs- und Haushaltswissenschaft  
(Dr. oec. troph.)

der

Hohen Landwirtschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität  
zu Bonn

vorgelegt am 08. Januar 2004

von Ulrike Weingärtner

aus Köln

Referent:  
Korreferent:  
Tag der mündlichen Prüfung:

PD Dr. Marianne Petersen-Braun  
Prof. Dr. med. vet. Klaus Pietrzik  
20. Juli 2004

## **Die Anwendungsbeobachtung in der Apotheke als Instrument der Arzneimittelforschung für ein Arzneimittel nach der Zulassung: Methodik und Evaluierung an ausgewählten Praxisbeispielen**

Anwendungsbeobachtungen zählen als systematische Kohortenstudien zu den pharmakoepidemiologischen Beobachtungsstudien, die die Arzneimittelanwendung unter Alltagsbedingungen erfassen. Auf Basis der im November 1998 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) herausgegebenen Empfehlungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen können sie für rezeptfreie Arzneimittel auch in Kooperation mit Apotheken durchgeführt werden.

Eine systematische Untersuchung zur Validität apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen lag bislang nicht vor. Daher wurden sechs Praxisbeispiele, die einen aussagekräftigen Querschnitt der Selbstmedikation abdecken, hinsichtlich ihrer Aussagekraft untersucht. Ziel war die Bewertung ihres Beitrages zum Erkenntnisgewinn über die Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation.

Die Evaluierung zeigt die Zweckmäßigkeit und den Nutzen apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen. Ihre Ergebnisse sind reproduzierbar. Die Validität der Daten konnte durch den Vergleich mit den Ergebnissen klinischer Studien und anderem Erkenntnismaterial gezeigt werden.

Durch apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen können die Ergebnisse klinischer Prüfungen unter den Alltagsbedingungen der Selbstmedikation verifiziert werden. Die Daten werden durch standardisierte Erhebungsbogen direkt von den Patienten gewonnen. Elemente validierter Fragebogen oder Zielparameter klinischer Studien erhöhen die Aussagekraft und ermöglichen einen direkten Vergleich mit den Ergebnissen kontrollierter klinischer Prüfungen. Aus den Angaben der Patienten zur Arzneimittel-Utilisation lassen sich Aussagen über den bestimmungsgemäßen Gebrauch und die Fähigkeit zur Eigendiagnose ableiten, die für die Bewertung der Sicherheit der Selbstmedikation relevant sind. Die Limitierung dieses Studieninstruments liegt in der fehlenden Rückfragemöglichkeit und wird bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse deutlich: Aufgrund der anonymisierten Daten kann der Zusammenhang der durch die Patienten selbst dokumentierten unerwünschten Ereignisse mit der Arzneimittelanwendung nicht geprüft werden. Außerdem wurde ein Trend zu einer höheren Inzidenz unerwünschter Ereignisse beobachtet, wobei die geschlossene Abfrage mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten eine höhere Inzidenz erzeugte als eine offene Frage mit Freitextangabe.

Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen liefern aussagekräftige, valide Ergebnisse. Sie verifizieren die Ergebnisse klinischer Prüfungen unter Alltagsbedingungen und erfassen gezielt Patienten mit Selbstmedikation, die sich von arztgestützten Untersuchungen unterscheiden können. Durch Anwendungsbeobachtungen mit selektierten Patientengruppen oder Subgruppenanalysen können die Arzneimittelanwendung und die Arzneimittelwirkungen auch in sensiblen Gruppen wie beispielsweise Schwangeren oder Säuglingen, die in der Regel meist nicht in klinische Studien eingeschlossen werden, untersucht werden. Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen sind somit ein valides Instrument der Arzneimittelforschung, die die Ergebnisse klinischer Prüfungen sinnvoll ergänzen und als pharmakoepidemiologische Beobachtungsstudien zum Erkenntnisgewinn über den Gebrauch, die Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation beitragen.

**Pharmacy-based observational studies as a tool in post marketing drug research: Methodology and evaluation of selected examples**

The German term "Anwendungsbeobachtung" describes systematic cohort studies which belong to the category of observational studies in Pharmacoepidemiology. They track and evaluate the usage and effects of drugs under real-life conditions. In the case of non-prescription drugs such studies can be performed under involvement of pharmacies. Planning and conducting of these studies is based on the recommendation of the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), issued in November 1998.

In order to get insights into the validity of pharmacy-based observational studies and because a systematic overview is lacking, six examples of pharmacy-based studies have been investigated which cover a broad and significant section of self-medication. The objective was to evaluate their contribution to the knowledge about the drug use in self-medication.

The results of the comparative evaluation of these pharmacy-based observational studies show the appropriateness and benefits of this research tool. They provide reproducible results, and the validity of the data could be verified by comparison with clinical trials and other sources of knowledge.

Pharmacy-based studies enable the verification of findings derived from corresponding clinical trials under real-life conditions. The data is gathered directly from the patients by standardized questionnaires. The integration of elements of validated questionnaires or efficacy parameters also used in clinical studies increase the significance of information. In addition they allow direct comparisons to the results of controlled clinical trials. An important safety issue in self-medication is the usage according to the designated indication and dosage. These data can be derived from information gathered directly from the patients using the drug and allow the evaluation of the appropriate use. However, the following limitations of pharmacy-based observational studies should be considered: because of the anonymity of personal patient data this method of data collection does not provide the opportunity of queries. Therefore the causal relationship of adverse events can not be investigated. Furthermore, a tendency towards a higher incidence of adverse events self-reported by patients can be observed. Adverse events are more frequently reported by using a closed question including a check list compared to open questions.

Pharmacy-based observational studies deliver valid and meaningful findings about the usage, efficacy and safety of drugs under real-life conditions. They can specifically target patients under self-medication, a population which may be different from patients under medical attendance and embed patient groups which are not generally included in clinical trials. In particular, studies with selected patient groups and subgroup analyses enhance the knowledge base by providing information about drug use in special groups of patients, e.g. infants or pregnant women which are rarely included in clinical trials. Thus pharmacy-based observational studies are a valid instrument in drug research by providing worthwhile additional results that complement clinical trials. In terms of pharmacoepidemiological observational studies they contribute to the knowledge about the drug use in self-medication.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	III
Verzeichnis der Abbildungen	V
Verzeichnis der Tabellen	VI
<b>I Einführung</b>	<b>1</b>
1. Einführung in die Thematik	1
2. Zielsetzung und Vorgehensweise der Arbeit	2
<b>II Rahmenbedingungen der Anwendungsbeobachtung</b>	<b>4</b>
1. Grundlagen der Anwendungsbeobachtung	4
1.1 Begriffsbestimmung der Anwendungsbeobachtung	4
1.2 Einordnung in das Instrumentarium der Arzneimittelforschung	7
1.3 Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen	15
2. Umfeld der Anwendungsbeobachtung	20
2.1 Rechtliche Rahmenbedingungen	20
2.2 Sozioökonomisches Umfeld	24
3. Methode zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen	29
3.1 Planung und Durchführung	29
3.2 Datenmanagement und Auswertung	36
<b>III Analyse und Evaluierung apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen</b>	<b>40</b>
1. Vergleichende Analyse der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen	40
1.1 Synoptische Darstellung und Beschreibung	40
1.2 Vergleichende Analyse der Erhebungsbogen	44
1.3 Vergleichende Analyse der Durchführung und Auswertung	48
2. Evaluierung der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen	52
2.1 Anwendungsbeobachtung Aspirin <sup>®</sup> Migräne: Erkenntnisgewinn im Vergleich zur kontrollierten klinischen Prüfung	52
2.2 Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten <sup>®</sup> : Vergleich von apothekenbasierten und arztgestützten Beobachtungsstudien	71
2.3 Anwendungsbeobachtung Lefax <sup>®</sup> Tropfen: Vergleich der Patientengruppen einer zweiarmigen, arzt- und apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung	83
2.4 Anwendungsbeobachtung Talcid <sup>®</sup> : Erkenntnisgewinn durch eine Subgruppenanalyse	96
2.5 Anwendungsbeobachtung Aspirin <sup>®</sup> plus C: Vergleich mit einer repräsentativen Bevölkerungsumfrage und einer kontrollierten klinischen Prüfung	105

---

<b>IV Diskussion und Ausblick</b>	<b>111</b>
1. Möglichkeiten und Grenzen apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen	111
1.1 Methodische Aspekte	111
1.2 Erweiterung der Erkenntnisse und Erkenntnisgewinn	115
2. Stellenwert und Bedeutung apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen	125
3. Chancen apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen	127
<b>V Zusammenfassung</b>	<b>130</b>
<b>VI Literatur</b>	<b>134</b>
<b>VII Anhang</b>	<b>147</b>

## Abkürzungen

AMG	Arzneimittelgesetz in der geltenden Fassung
AWB	Anwendungsbeobachtung
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
BAnz.	Bundesanzeiger
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn
BMI	Body Mass Index
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
EDA	Explorative Datenanalyse
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EMA	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EU	Europäische Union
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
GPHY	Gesellschaft für Phytotherapie
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICH	International Conference on Harmonisation
IHS	Internationalen Headache Society
IMS	Institut für medizinische Statistik
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kum	kumuliert
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MSSO	Maintenance and Support Services Organization
n.a.	not applicable
ns	nicht signifikant
NBL	Neue Bundesländer
NRW	Nordrhein-Westfalen
NSAR	Nicht-Steroidale-Antirheumatika
OJ	Official Journal of the European Union
OTC	rezeptfreie Arzneimittel (Over the Counter)
OTX	verordnete, rezeptfreie Arzneimittel
o.V.	ohne Verfasser
PASS-Studien	Company-Sponsored Post-Authorisation Safety Studies
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PhEBS	pharmakoepidemiologische Beobachtungsstudie
PMS	Postmarketing Surveillance
PRO	Patient reported outcome
QOL	Quality of Life

---

SM	Selbstmedikation
SPC	Summary of Product Characteristics
Tabl.	Tabletten
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	unerwünschtes Ereignis
VRS	verbale Ratingskala
WHO	World Health Organization
WHO-ART	World Health Organization: Adverse Reaction Terminology

## Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung	1: Schematische Darstellung der Arzneimittelentwicklung	8
Abbildung	2: Substitutionsbeziehung zwischen ärztlichen Verordnungen und der Selbstmedikation beispielhaft dargestellt an den Jahren 1989, 1992, 1993, 1999 und 2000 .	26
Abbildung	3: Einfache Trendprojektion der Marktentwicklung von 1992 – 2001	27
Abbildung	4: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Globale Wirksamkeitsbeurteilung der Teilnehmer im Vergleich zur kontrollierten klinischen Prüfung	58
Abbildung	5: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Häufigkeit der Angabe von unerwünschten Ereignissen im Verlauf der Beobachtungsphase	61
Abbildung	6: Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Anteil fehlender Werte zur Intensität der Kopfschmerzen und der Begleitsymptome im Zeitverlauf bis zwei Stunden nach Arzneimitteleinnahme	64
Abbildung	7: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten: Ausmaß der Beeinträchtigung durch die Infektion	79
Abbildung	8: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten: Zufriedenheit mit dem Behandlungserfolg im Vergleich zur ärztlichen Wirksamkeitsbeurteilung	80
Abbildung	9: Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Beurteilung der Wirksamkeit im Patiententagebuch im Vergleich zur Beurteilung des Arztes	88
Abbildung	10: Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Angabe der Höhe der Einzeldosis im Patiententagebuch im Vergleich zur Dokumentation des Arztes	89
Abbildung	11: Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Angabe zum Zeitpunkt der Anwendung im Patiententagebuch im Vergleich zur Dokumentation des Arztes	90
Abbildung	12: Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Beurteilung der Wirksamkeit Patiententagebücher mit Selbstmedikation versus Verordnung	93
Abbildung	13: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin plus C: Geschlechterverteilung im Vergleich zur repräsentativen Bevölkerungsumfrage und zur kontrollierten klinischen Prüfung	106
Abbildung	14: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin plus C: Erkältungssymptome im Vergleich zur repräsentativen Bevölkerungsumfrage und zur kontrollierten klinischen Prüfung	107
Abbildung	15: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin plus C: Dosierung im Vergleich zur repräsentativen Bevölkerungsumfrage und zur kontrollierten klinischen Prüfung	108

## Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Methodik und Evaluierung apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen: Vorgehensweise der Untersuchung	3
Tabelle 2:	Merkmale der Arzneimittelanwendung kontrollierter klinischer Prüfungen und nicht-intervenierender Beobachtungsstudien	9
Tabelle 3:	Zielsetzungen der Arzneimittelforschung nach Zulassung	10
Tabelle 4:	Instrumentarium der Arzneimittelforschung nach Zulassung	11
Tabelle 5:	Abgrenzung von Anwendungsbeobachtungen gegenüber kontrollierten klinischen Prüfungen	12
Tabelle 6:	Abgrenzung von Anwendungsbeobachtungen, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien	14
Tabelle 7:	Gegenüberstellung der BfArM-Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen und den Vorgaben der europäischen Pharmakovigilanz-Leitlinien zu PASS-Studien	18
Tabelle 8:	Rechtspflichten bei der Durchführung von Anwendungsbeobachtungen im Vergleich zur klinischen Prüfung	21
Tabelle 9:	Inhaltliche Gestaltung des Dokumentationsbogens einer Anwendungsbeobachtung	34
Tabelle 10:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen: Übersicht nach Präparaten, Wirkstoff und Indikation	41
Tabelle 11:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen: Zielsetzung gruppiert nach den drei übergeordneten Zielen der Arzneimittelforschung nach der Zulassung	42
Tabelle 12:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen: Dauer der Feldphase, Zahl der Apotheken und Rücklauf	43
Tabelle 13:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen: Umfang der Erhebungsbogen	45
Tabelle 14:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen: Inhaltliche Gestaltung der Erhebungsbogen	46
Tabelle 15:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen: Inhaltliche Gestaltung von Beobachtungs- und Ablaufplan	48
Tabelle 16:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Charakteristika des Patientenkollektivs und Art der Beschwerden	55
Tabelle 17:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Demografie der Teilnehmer im Vergleich zur kontrollierten klinischen Studie	57
Tabelle 18:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Responderrate bezüglich Schmerzbefreiung im Vergleich zur kontrollierten klinischen Prüfung	58
Tabelle 19:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Schmerzfreiheit nach zwei Stunden, Co- bzw. Ausweichmedikation und Wiederauftreten von Schmerzen innerhalb von 24 Stunden im Vergleich zur kontrollierten klinischen Prüfung	59
Tabelle 20:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Verlauf der Begleitsymptome im Vergleich zur kontrollierten klinischen Prüfung	60
Tabelle 21:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Verteilung offener und geschlossener Fragen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse	61

Tabelle 22:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Einzelnennungen unerwünschter Ereignisse in Abhängigkeit der Frageform	62
Tabelle 23:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur kontrollierten klinischen Prüfung	63
Tabelle 24:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Globale Beurteilung der Verträglichkeit in Abhängigkeit der Dosierung	63
Tabelle 25:	Evaluierung apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten: Konzept der Untersuchung	73
Tabelle 26:	Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten: Datenmaterial der statistischen Auswertung nach Zahl der Fragebogen	75
Tabelle 27:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten: Alter, Berufstätigkeit und Häufigkeit der Infektion	75
Tabelle 28:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten gepoolt: Alter, Berufstätigkeit und Häufigkeit der Infektion im Vergleich zu den arztgestützten Beobachtungsstudien 1994 und 1998	76
Tabelle 29:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten: Verhalten bei Rezidiv	77
Tabelle 30:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten: Unterschiede in der Beeinträchtigung durch die Infektion	78
Tabelle 31:	Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Konzept der Evaluierung	85
Tabelle 32:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen Lefax Tropfen: Datenmaterial der statistischen Auswertung	87
Tabelle 33:	Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Verlauf der Schreiatteckungen bei 7-tägiger Beobachtungsdauer	87
Tabelle 34:	Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Geschlecht, Alter, Gewicht, Berufstätigkeit der Eltern und Dauer der Beschwerden (Patiententagebücher mit Selbstmedikation versus Verordnung)	91
Tabelle 35:	Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Häufigkeit und Zeitpunkt der Anwendung sowie Anzahl Pumpstöße pro Einzeldosis (Patiententagebücher mit Selbstmedikation versus Verordnung)	92
Tabelle 36:	Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Beschwerden im Zusammenhang mit der Anwendung (Patiententagebücher mit Selbstmedikation versus Verordnung)	94
Tabelle 37:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Talcid: Beurteilung des Therapieerfolges im Vergleich zur offenen arztgestützten Kohortenstudie	98
Tabelle 38:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Talcid: Art der unerwünschten Ereignisse im Vergleich zur offenen arztgestützten Kohortenstudie	99
Tabelle 39:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Talcid: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu arztgestützten offenen Kohortenstudien	99
Tabelle 40:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Talcid: Merkmale der Subgruppe der Schwangeren im Vergleich zum Gesamtkollektiv	101
Tabelle 41:	Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin plus C: Alter im Vergleich zur kontrollierten klinischen Prüfung	107
Tabelle 42:	Abgrenzung von arzt- und apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen	126
Tabelle 43:	Anwendungsbeobachtungen: Möglichkeiten des Erkenntnisgewinn zur Wirksamkeit und therapeutischen Effizienz	129

# I Einführung

„Drug evaluation is a continuous process that only begins during premarketing clinical trials.“ (ROSENBAUM 1990).

## 1. Einführung in die Thematik

Mit dem Begriff Arzneimittelforschung wird üblicherweise die Erforschung eines Wirkstoffs vor seiner Marktreife verknüpft. Aber auch nach der behördlichen Zulassung eines Arzneimittels für die breite Anwendung am Menschen wird kontinuierlich geforscht. Die kontrollierten Bedingungen klinischer Prüfungen sind nur bedingt mit den Alltagsbedingungen der Arzneimittelanwendung vergleichbar. Arzneimittelforschung nach der Zulassung untersucht daher die Anwendung von Arzneimitteln in der therapeutischen Praxis und dient der Abschätzung des Nutzen-Risikoprofils sowie der Verifizierung der Erkenntnisse klinischer Prüfungen in der breiten Anwendung.

Die Selbstmedikation, d.h. eigenverantwortliche Maßnahmen der Patienten zur Erhaltung der Gesundheit und zur Behandlung von Gesundheitsstörungen, ist ein integraler Bestandteil des deutschen Gesundheitssystems. Sie hat in den vergangenen Jahren an Bedeutung gewonnen, wobei die gesundheitspolitischen und soziodemografischen Entwicklungen eine Fortsetzung dieses Trends erwarten lassen. Zur Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation liegt jedoch bislang nur in begrenztem Maß Erkenntnismaterial vor. Daher müssen Instrumente geschaffen werden, die die breite Anwendung von Arzneimitteln erfassen und aussagekräftige, valide Daten liefern, auf deren Basis Aussagen zur Sicherheit der Selbstmedikation gemacht werden können.

Ein Instrument der Arzneimittelprüfung nach der behördlichen Zulassung ist die Anwendungsbeobachtung. Das Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) hat im Jahr 1998 Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen ausgesprochen. Auf Basis dieser Empfehlungen können sie für rezeptfrei erhältliche Arzneimittel auch in Zusammenarbeit mit Apotheken durchgeführt werden. Unter der Voraussetzung, dass sie wissenschaftlich geplant und sorgfältig durchgeführt wurden, können sie als anderweitiges Erkenntnismaterial in die Nutzen-Risikobewertung eines bekannten Arzneimittels einbezogen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit soll untersucht werden, ob apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen ein valides und zweckmäßiges Instrument zur Erfassung der Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation sind, und welchen Beitrag sie zum Erkenntnisgewinn zur Wirksamkeit, Sicherheit und zum Gebrauch eines Arzneimittels leisten können.

## 2. Zielsetzung und Vorgehensweise der Arbeit

Die Anwendungsbeobachtung ist ein Instrument, das empirisch entwickelt wurde. Systematische Untersuchungen zur Aussagekraft liegen nur in begrenztem Maße vor. Eine synoptische Analyse des Erfahrungsmaterials zu apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen ist bislang nicht vorhanden. Die Arbeit soll die methodischen Aspekte apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen untersuchen und die Möglichkeiten und Grenzen des Erkenntnisgewinns evaluieren. Es soll bewertet werden, ob apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen aussagekräftige, valide Ergebnisse liefern, die dazu geeignet sind, Erkenntnisse über die Anwendung von Arzneimitteln in der Selbstmedikation zu gewinnen, zu vertiefen oder zu erweitern.

Untersucht werden sechs apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen, die mit rezeptfrei erhältlichen Präparaten in der Apotheke durchgeführt wurden. Es handelt sich dabei um Beispiele aus der Praxis der Arzneimittelforschung, die vom pharmazeutischen Hersteller zur Datengenerierung über die Arzneimittelanwendung durchgeführt wurden. Das Datenmaterial der Untersuchung spiegelt somit die Gegebenheiten der Praxis wider.

Diese apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen decken unterschiedliche Segmente der Selbstmedikation ab. Vier der sechs Untersuchungen fallen in die drei umsatzstärksten Segmente der Selbstbehandlung in der Apotheke: „Husten und Erkältung“, „Magen und Verdauung“ und „Schmerzmittel“. Zwei Untersuchungen wurden in Indikationsfeldern durchgeführt, die vergleichsweise neu in der Selbstmedikation sind. Damit decken diese Anwendungsbeobachtungen einen aussagekräftigen Querschnitt der Selbstmedikation mit apothekenpflichtigen Arzneimitteln ab.

Anhand dieser apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen sollen folgende Aspekte untersucht werden:

- Ist die Durchführung von Anwendungsbeobachtungen in der Apotheke sinnvoll und zweckmäßig?
- Sind bei der Durchführung von Anwendungsbeobachtungen in der Apotheke besondere methodische Aspekte zu berücksichtigen?
- Welchen Beitrag können Anwendungsbeobachtungen in der Apotheke zum Erkenntnisgewinn über die Wirksamkeit und Sicherheit sowie den Gebrauch eines Arzneimittels leisten?

Das vorliegende Datenmaterial wird deskriptiv analysiert und explorativ mit Hilfe statistischer Verfahren untersucht, um deren Aussagekraft zu bewerten. Die Analyse und Bewertung ist in mehrere Schritte untergliedert, die in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst sind.

**Tabelle 1: Methodik und Evaluierung apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen: Vorgehensweise der Untersuchung**

Methode	Evaluierung
<p style="text-align: center;"><b>Vergleichende Analyse der Praxisbeispiele</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Explorative Untersuchung der Praxisbeispiele</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konzeption</li> <li>• Beobachtungsplan</li> <li>• Erhebungsbogen</li> <li>• Auswertung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenkollektive</li> <li>• Wirksamkeit</li> <li>• Arzneimittel-Sicherheit</li> <li>• Arzneimittel-Utilisation</li> </ul>

Im ersten Schritt werden die apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen unter dem Aspekt der methodischen Vorgehensweise vergleichend analysiert. Dabei stehen praktische Gesichtspunkte, die bei der Planung und Durchführung berücksichtigt werden müssen, im Mittelpunkt. Hierzu zählen die Konzeption der Untersuchung, die Inhalte des Beobachtungsplans, die inhaltliche Gestaltung des Erhebungsbogens und die Auswertung. Basierend auf dieser Analyse sollen die methodischen Besonderheiten apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen verdeutlicht werden und die Übertragbarkeit der Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittelforschung zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen auf apothekenbasierte Untersuchungen untersucht werden.

Zur Evaluierung apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen werden die einzelnen Beispiele anhand ihrer jeweiligen Besonderheiten untersucht und mit Hilfe von anderem Erkenntnismaterial validiert. Zur Bewertung der Aussagekraft wird untersucht, ob apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen reproduzierbare Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit liefern und ob sie die Ergebnisse kontrollierter Studien in der breiten Arzneimittelanwendung verifizieren können. Außerdem wird untersucht, welchen Beitrag sie zum Erkenntnisgewinn über die Arzneimittelanwendung unter Praxisbedingungen leisten können. Im Hinblick auf die Zusammensetzung der Patientenkollektive wird geprüft, ob sich die Teilnehmer apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen von Teilnehmern arztgestützter Untersuchungen unterscheiden.

Auf Basis der vergleichenden Analyse und der explorativen Untersuchung der Praxisbeispiele können in der Gesamtbetrachtung methodische Aspekte apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen herausgestellt und ihre Aussagekraft bewertet werden.

## II Rahmenbedingungen der Anwendungsbeobachtung

### 1. Grundlagen der Anwendungsbeobachtung

Im Kapitel Rahmenbedingungen der Anwendungsbeobachtung werden zunächst die allgemein gültigen Regelungen und Empfehlungen dargestellt und unter dem Aspekt der Durchführung apothekenbasierter Untersuchungen beleuchtet. Zunächst wird der Begriff der Anwendungsbeobachtung anhand der deutschen Regelungen definiert und in den europäischen Zusammenhang gestellt. Im Anschluss daran wird das Instrument der Anwendungsbeobachtung in das gesamte Spektrum der Arzneimittelforschung eingeordnet und von anderen Studienformen abgegrenzt. Des Weiteren werden die wesentlichen Anforderungen an die Planung, Durchführung und Auswertung im Kontext europäischer und internationaler Regelwerke dargestellt. Darüber hinaus wird der rechtliche Rahmen aufgezeigt. Der Stellenwert von Anwendungsbeobachtungen wird sowohl aus zulassungsrechtlicher Sicht als auch auf Basis des sozioökonomischen Umfelds erörtert. Im Kapitel Methode zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen wird detailliert auf Aspekte der Planung, Durchführung und Auswertung eingegangen, wobei die Besonderheiten apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen aus theoretischer Sicht berücksichtigt werden. Diese zusammenfassende Darstellung der Rahmenbedingungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen erschien notwendig, da bislang nur in begrenztem Umfang Literatur zu diesem Instrument der Arzneimittelforschung vorliegt und sie die Basis für die Evaluierung der Praxisbeispiele apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen legt.

#### 1.1 Begriffsbestimmung der Anwendungsbeobachtung

Der Begriff der „Anwendungsbeobachtung“ wurde erstmals 1989 in Abschnitt 5.1 der Arzneimittelprüfrichtlinien als mögliche Form der Generierung wissenschaftlichen Erkenntnismaterials zur Beurteilung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen explizit genannt. Im Jahr 1998 formulierte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen (BFARM 1998). Dort werden Anwendungsbeobachtungen definiert als

*„... Beobachtungsstudien, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung verkehrsfähiger Arzneimittel zu sammeln. Ihr besonderes Charakteristikum ist die weitestgehende Nichtbeeinflussung des Arztes in Bezug auf Indikationsstellung sowie Wahl und Durchführung der Therapie im Einzelfall. Ziel ist die Beobachtung von Behandlungsmaßnahmen in der routinemäßigen Anwendung durch Arzt und Patient (...). Eine AWB kann ohne Vergleichsgruppe, z.B. arzneimittelorientiert, oder mit zwei oder mehr zu vergleichenden Gruppen, z.B. indikationsorientiert sein. Sie wird mit Handeware durchgeführt.“ „Eine AWB ist prospektiv... durchzuführen und orientiert sich in Anlage und Durchführung an einer Kohortenstudie.“*

Das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG), das in Deutschland die ordnungsgemäße Versorgung von Mensch und Tier mit Arzneimitteln regelt, beinhaltet keine Definition der Anwendungsbeobachtung. Es finden sich nur indirekt Hinweise auf systematische Beobachtungsstudien, zu denen Anwendungsbeobachtungen ebenfalls

zählen. Nach § 28 Abs. 3a AMG kann die zuständige Bundesoberbehörde im Interesse der Arzneimittelsicherheit die Sammlung von Erkenntnissen nach der Zulassung anordnen. Diese Erkenntnisse sollen systematisch gesammelt, dokumentiert und ausgewertet werden. In § 67 Abs. 6 AMG, der die Anzeigepflichten regelt, werden Untersuchungen erwähnt, „... die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln.“ Die Arzneimittelprüfrichtlinien ergänzen, dass mit diesem Erkenntnismaterial die therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit beurteilt werden soll, wobei dies in der zugelassenen Indikation und Dosierungsempfehlung erfolgen soll (BUNDESMINISTER FÜR GESUNDHEIT 1995).

Demnach sind Anwendungsbeobachtungen nicht-intervenierende Beobachtungsstudien, die medizinisches Erfahrungsmaterial bei der Anwendung eines Arzneimittels in der Praxis systematisch erfassen, nach wissenschaftlichen Methoden auswerten und dem Erkenntnisgewinn und der Beurteilung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dienen. Sie können im Sinne pharmakoepidemiologischer Beobachtungsstudien als Sonderfall der Kohortenstudie aufgefasst werden.

Der Begriff der Anwendungsbeobachtung wird ausschließlich in Deutschland verwendet. Im englischen Sprachgebrauch wird meist der Ausdruck „Post Marketing Surveillance“ (PMS) benutzt, wobei damit allerdings kein konkretes Instrument zur Überwachung des Arzneimittelgebrauchs gemeint ist. Darüber hinaus finden sich in der Literatur die Begriffe „company post marketing surveillance studies“ und „drug utilization studies“ (LINDEN 1997, KLÖPEL 1998). Unter PMS werden Studien und Untersuchungen im Zeitraum nach der Zulassung eines Arzneimittels verstanden. Dazu zählen sowohl kontrollierte klinische Studien der Phase IV als auch nicht-intervenierende Untersuchungen mit pharmakoepidemiologischem Ansatz wie Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien (STROM 1994b, WERTHEIMER & ANDREWS 1995, HENNESSY 1998, GORDIS 2001). Die deutsche Anwendungsbeobachtung hingegen ist methodisch klar umrissen und steht nur für ein spezielles Instrument der Arzneimittelforschung nach der Zulassung.

Auf europäischer Ebene müssen bei der Begriffsbestimmung der Anwendungsbeobachtung folgende Regelwerke berücksichtigt werden:

- Directive to the Implementation of Good Clinical Practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (DIRECTIVE 2001/20/EC)
- Pharmacovigilance Guidelines (CPMP/PHVWP/108/99).

In der europäischen Pharmakovigilanz-Leitlinie (CPMP/PHVWP/108/99) wird der Begriff „company-sponsored post-authorisation safety studies (PASS-Studies)“ verwendet, der ausschließlich den nicht-intervenierenden Teil der Arzneimittelforschung nach Zulassung bezeichnet. Da Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung durchgeführt werden und Daten zur Arzneimittelsicherheit erfassen, können sie unter diesem Begriff subsummiert werden (SCHWARTZ 1996). Von den dort aufgeführten methodischen Ansätzen kommen die dort beschriebenen „observational cohort studies“ den Anwendungsbeobachtungen im deutschen Sinne am nächsten. Für diesen Studientyp wurden in den europäischen Pharmakovigilanz-Leitlinien folgende Merkmale festgelegt:

- Studienpopulation so repräsentativ wie möglich,
- Studienpopulation möglichst unselektiert,
- Ausschlusskriterien auf Kontraindikationen beschränkt,

- Anwendungen außerhalb der zugelassenen Indikation sollen in die Auswertung einbezogen werden,
- möglichst mit Vergleichsgruppe,
- Verordnung des Arzneimittels in üblicher Weise,
- klare Trennung der Entscheidung zur Verordnung des Präparates von Entscheidung zur Einbeziehung in die Studie.

Die Richtlinie zur Anwendung der Good Clinical Practice (GCP) in den europäischen Mitgliedstaaten (DIRECTIVE 2001/20/EC) gibt eine Definition für „non-interventional trials“ und grenzt diese damit eindeutig von klinischen Interventionsstudien der Phasen I bis IV ab. Da das charakteristische Merkmal der Anwendungsbeobachtung die „Nicht-Intervention“ ist, müssen diese Ausführungen bei der Definition von Anwendungsbeobachtungen einfließen. Entsprechend der Richtlinie handelt es sich bei nicht-intervenierenden Studien um Untersuchungen, bei denen

- die betreffenden Arzneimittel auf übliche Weise in Verkehr gebracht werden,
- die Bedingungen der Zulassung entsprechen,
- die Behandlungsstrategie der üblichen Praxis entspricht und nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt wird,
- die Entscheidung zur Verordnung des Produktes klar von der Entscheidung zur Einbeziehung des Patienten in die Studie getrennt ist,
- keine zusätzlichen Diagnose- oder Überwachungsverfahren am Patienten Anwendung finden,
- die gesammelten Daten nach epidemiologischen Methoden ausgewertet und analysiert werden.

Führt man die Definitionen zu „nicht-intervenierenden Studien“ und „observational cohort studies“ der beiden europäischen Regelwerke zusammen, bilden sich folgende Eigenschaften heraus:

1. Die Nicht-Intervention ist das herausragende Merkmal. Das Behandlungsschema soll der üblichen Therapie entsprechen. Die Behandlungsstrategie soll nicht durch die Teilnahme an der Studie beeinflusst werden.
2. Die Patienten sollen möglichst nicht selektiert werden und so repräsentativ wie möglich die Gesamtheit aller Patienten widerspiegeln.
3. Die Untersuchungen werden mit verkehrsfähigen Arzneimitteln durchgeführt.
4. Zusätzliche Diagnose- oder Überwachungsverfahren sollen nicht angewendet werden.
5. Die Daten sollen systematisch gesammelt und nach epidemiologischen Methoden ausgewertet werden.

In Bezug auf die zulassungskonformen Bedingungen der nicht-intervenierenden Beobachtungsstudien machen beide Regelwerke widersprüchliche Aussagen. Die GCP-Richtlinie weist darauf hin, dass die Studienbedingungen den zugelassenen Indikationen entsprechen müssen. Die Pharmakovigilanz-Leitlinie führt dazu aus, dass Anwendungen außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete in die Auswertung einbezogen werden sollen. Es wird jedoch ausdrücklich betont, dass es sich dabei um durch den Arzt nach seinem Ermessen veranlasste Abweichungen von der zugelassenen Indikation handelt. Demnach darf durch eine Beobachtungsstudie eine nicht

zulassungskonforme Anwendung zwar nicht induziert werden, die Dokumentation und Auswertung ist jedoch möglich.

Der Vergleich der deutschen Definition der Anwendungsbeobachtung mit den europäischen Vorgaben zeigt, dass sie den europäischen Anforderungen gerecht wird. Als Beobachtungsstudie mit weitestgehender Nicht-Intervention sammeln Anwendungsbeobachtungen Erkenntnisse über die Anwendung zugelassener Arzneimittel an einer unselektierten Patientenpopulation und werten diese nach wissenschaftlichen Methoden aus. Damit sind auch auf Basis der europäischen Regelungen die Rahmenbedingungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen geschaffen. Dies ermöglicht es, solche Untersuchungen nicht nur in Deutschland, sondern auch in anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union durchzuführen. Bisher werden AWB-ähnliche Untersuchungen allerdings lediglich in Großbritannien durchgeführt (KLÖPEL 1998). Als deutsche Besonderheit können Anwendungsbeobachtungen mit nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln gemäß den Empfehlungen des BfArM auch in Kooperation mit anderen Heilberufen als dem Arzt durchgeführt werden. Dies eröffnet die Möglichkeit, die eigenverantwortliche Selbstmedikation ohne ärztliche Verordnung zu erfassen. Die europäischen Regelwerke sehen dies nicht vor. Sie beziehen sich ausschließlich auf den Bereich der vom Arzt verordneten Arzneimittel. Auf Basis der BfArM-Empfehlungen wurden die Praxisbeispiele apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen dieser Untersuchung mit rezeptfrei erhältlichen Arzneimitteln in Zusammenarbeit mit Apotheken durchgeführt, um Erkenntnisse zur Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation zu sammeln.

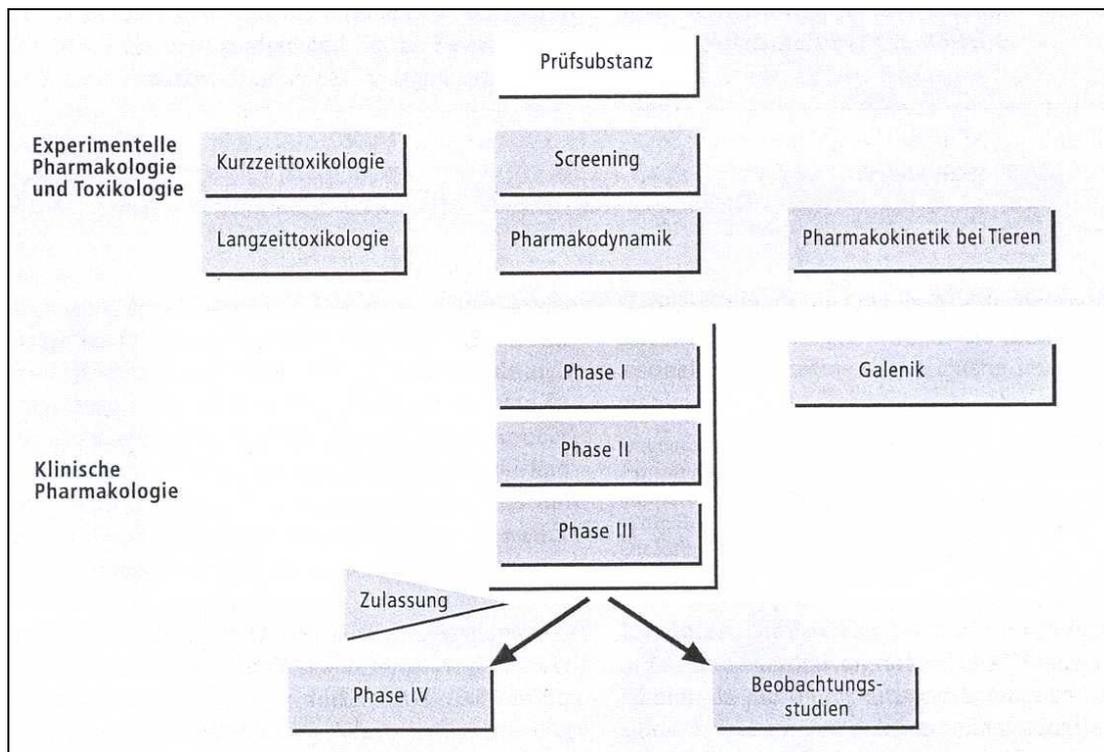
## 1.2 Einordnung in das Instrumentarium der Arzneimittelforschung

Nachdem in Kapitel II/1.1 der Begriff der Anwendungsbeobachtung anhand ihrer besonderen Charakteristika definiert wurde, soll sie nun in das Spektrum der Arzneimittelforschung eingeordnet werden. Hierzu wird zunächst ein Überblick über das Spektrum der Forschungsaktivitäten zu einem Arzneimittel gegeben und dann insbesondere auf die Forschung nach der Erteilung der Zulassung für ein Arzneimittel eingegangen. Dabei wird das Instrument der Anwendungsbeobachtung von der kontrollierten klinischen Prüfung und von anderen pharmakoepidemiologischen Untersuchungsinstrumenten abgrenzt.

Mit dem Begriff Arzneimittelforschung werden hauptsächlich Untersuchungen verknüpft, die auch als kontrollierte klinische Prüfungen der Phase I bis IV bekannt sind. Arzneimittelforschung umfasst jedoch alle Forschungsaktivitäten, die zu einem Arzneimittel angestrengt werden. Sie beschränkt sich nicht nur auf die Entwicklung eines Arzneimittels bis zur Marktreife, sondern schließt auch die Erforschung, Beobachtung und Überwachung eines Arzneimittels zur menschlichen Anwendung nach der behördlichen Zulassung mit ein.

Während für die Phasen I bis IV der klinischen Prüfung am Menschen klar definierte, ausgereifte und verbindliche Instrumente zur Verfügung stehen, die durch die Good Clinical Practice (GCP) (CPMP/ICH/135/95) geregelt sind, ist die Arzneimittelforschung nach Zulassung in der gesamten Bandbreite ihrer Fragestellungen noch nicht vollständig ausgereift. Wissenschaftliche Forschung nach der Zulassung macht jedoch einen nicht unerheblichen Teil der Beurteilung der Qualität eines Arzneimittels aus. Zum Zeitpunkt

der Erteilung einer Zulassung liegen nicht für alle Fragestellungen erschöpfende Informationen vor. Die Entscheidung über die Zulassung wird auf Basis der Studienergebnisse der Phasen I bis III gefällt, die zu diesem Zeitpunkt als ausreichend und überzeugend erachtet werden. Ein großer Teil des Wissens über ein Arzneimittel stammt jedoch aus den Jahren nach der Zulassung, in denen weiterführende klinische Studien, nicht-intervenierende Beobachtungsstudien wie beispielsweise Anwendungsbeobachtungen oder auch experimentelle Untersuchungen zur Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik zur Erweiterung des Kenntnisstandes durchgeführt werden (VICTOR et al 1991, MEYBOOM 1997, SCHÄFER 1997). Abbildung 1 gibt einen schematischen Überblick über die verschiedenen Phasen der Arzneimittelentwicklung.



**Abbildung 1: Schematische Darstellung der Arzneimittelentwicklung (MUTSCHLER et al 2001)**

Zunächst wird zwischen der präklinischen bzw. experimentell-pharmakologischen und toxikologischen sowie der klinischen Prüfung am Menschen unterschieden. In der präklinischen Phase werden neue Wirkstoffe „gescreent“, d.h. es werden nach einer Reihe von Versuchen grobe Wirkprofile für die einzelnen Substanzen erstellt, mit denen unzureichend wirksame Stoffe oder solche mit nicht akzeptablen Nebenwirkungen aussortiert werden. Die Substanzen, die erfolgversprechend erscheinen, werden auf ihre akuten toxikologischen Effekte untersucht und dann weiterführenden pharmakologischen Untersuchungen unterzogen. Vor der Erstanwendung am Menschen werden Untersuchungen zur chronischen Toxizität, Teratogenitäts- und Mutagenitätsprüfungen sowie pharmakokinetische Untersuchungen am Tier durchgeführt. Erst wenn eine Substanz diese Phase erfolgreich durchlaufen hat und sie für eine therapeutische oder diagnostische Anwendung am Menschen geeignet erscheint, schließen sich die klinischen Prüfungen am Menschen an.

klinische Prüfung am Menschen wird in vier Phasen unterteilt. Unter der Phase I versteht man die Erstanwendung der Prüfsubstanz am Menschen, die in der Regel mit Probanden, also gesunden Menschen, durchgeführt wird. Untersucht werden die erwarteten und unerwarteten pharmakodynamischen Effekte, das pharmakokinetische Profil und die Verträglichkeit. Außerdem werden Dosierungsvorschläge für weiterführende klinische Studien abgeleitet. Daran schließt sich die Phase II an, in der die Wirksamkeit und relative Unbedenklichkeit an einer begrenzten Zahl von stationären Patienten (100 bis 500) untersucht werden. In der Phase III wird der biometrisch abgesicherte Beweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erbracht. Diese Studien werden placebokontrolliert und meist auch im Vergleich zu einem anderen Medikament als positivem Standard kontrolliert durchgeführt. Dabei wird eine große Zahl von Patienten (oft mehr als 1000) aus Kliniken aber auch von niedergelassenen Ärzten eingeschlossen. Kontrollierte, klinische Studien nach der Zulassung werden als Phase-IV-Studien bezeichnet. Dabei handelt es sich meist um Langzeit- oder Interventionsstudien an oft mehreren Tausend Patienten, die das Wirkprofil weiter absichern, seltene Nebenwirkungen erfassen, die therapeutische Wirksamkeit mit etablierten Standardpräparaten vergleichen oder den Einfluss auf Lebensdauer und Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen untersuchen (MUTSCHLER et al 2001).

Der klinischen Forschung bis zur Zulassung und Vermarktungsreife sind Grenzen gesetzt. Klinische Studien im Stadium vor der Vermarktung eines Präparates können die Bandbreite der therapeutischen Anwendung nach Zulassung nicht widerspiegeln. Ihre ausschlaggebenden Beschränkungen liegen in der limitierten Zahl der untersuchten Patienten, der begrenzten Dauer des Behandlungszeitraumes und der zieladäquaten Selektion der Patienten. Arzneimittelforschung nach der Zulassung ist daher notwendig, um den Wissensstand zu erweitern und die Erkenntnisse unter Alltagsbedingungen zu verifizieren. Tabelle 2 zeigt die Merkmale der Arzneimittelanwendung der klinischen Prüfung vor der Zulassung im Vergleich zu nicht-intervenierenden Studien in der breiten Anwendung während der Vermarktung.

**Tabelle 2: Merkmale der Arzneimittelanwendung kontrollierter klinischer Prüfungen und nicht-intervenierender Beobachtungsstudien**

<b>Merkmale der Arzneimittelanwendung</b>		
	<b>Kontrollierte klinische Prüfung vor der Zulassung</b>	<b>nicht-intervenierende Beobachtungsstudien nach der Zulassung</b>
Patientenkollektiv	wenige Patienten homogene Patientengruppe	viele Arzneimittelanwender heterogene Anwendergruppe
Selektionskriterien	enge Ein- und Ausschlusskriterien	kaum Einschränkungen und Vorgaben
Dosierung	exakte Dosierungsanweisung	kein Einfluss; Über- und Unterdosierung möglich
Wechselwirkungen	Beachtung von Kontraindikationen	u. U. nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch
Komedikation	meist ausgeschlossen	u. U. unkontrollierter Arzneimittelgebrauch

(modifiziert nach (BERTELSMANN & SCHAEFER 1996))

In der Regel werden in der Prämarketing-Phase nur eine limitierte Zahl von Patienten mit dem zu untersuchenden Wirkstoff behandelt, so dass aufgrund der geringen Kollektivgröße nur häufig auftretende Nebenwirkungen entdeckt werden können. Um negative Langzeiteffekte zu erkennen, ist die Dauer dieser Studien unter Umständen zu kurz. Durch Ein- und Ausschlusskriterien werden Patienten nach bestimmten Kriterien selektiert, um Störgrößen und Einflussfaktoren, die die Aussagekraft einer Studie beeinträchtigen könnten, zu minimieren. Komedikation mit anderen Medikamenten - im Alltag häufig - ist meist ausgeschlossen, um Wechselwirkungen zu vermeiden oder die eindeutige Aussage über Wirksamkeit des Prüfpräparates nicht zu gefährden. Aus ethischen Gründen werden vulnerable Patientengruppen wie beispielsweise Kinder, Schwangere, Ältere oder Risikopatienten selten in klinische Studien vor Zulassung eingeschlossen. Damit kann aus diesen Untersuchungen die Wirksamkeit einer Substanz und ihre Sicherheit grundsätzlich belegt werden, weiterführende Erkenntnisse beispielsweise zur Anwendung über das gesamte Patientenspektrum, über selten auftretende Nebenwirkungen, über Wechselwirkungen und zur Praktikabilität und Compliance können jedoch erst durch die Erforschung unter Praxisbedingungen nach Zulassung generiert werden (ROSENBAUM 1990, LAWSON 1994, MEYBOOM 1997, HENNESSY 1998, BREWER & COLDITZ 1999).

Zielsetzung der Arzneimittelforschung nach Zulassung ist u.a. die kontinuierliche Prüfung und Neubewertung des Nutzen-Risikoverhältnisses unter Praxisbedingungen. Auch wenn der Bereich der Arzneimittelsicherheit die wichtigste Fragestellung der Forschung nach Zulassung ist, so befasst sie sich jedoch nicht ausschließlich mit dieser Frage, sondern bewertet auch den Nutzen eines Arzneimittels innerhalb seines Anwendungsbereiches. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Zielsetzung der Arzneimittelforschung nach der Zulassung.

**Tabelle 3: Zielsetzungen der Arzneimittelforschung nach Zulassung**

<b>Zielsetzung der Arzneimittelforschung nach der Zulassung</b>		
<b>Nutzen-Risiko-Bewertung</b>		
<b>AM-Sicherheit</b>	<b>AM-Wirksamkeit</b>	<b>AM-Utilisation</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen</li> <li>• Wechselwirkungen</li> <li>• Risikofaktoren</li> <li>• Risikogruppen</li> <li>• Risiken der Langzeiteinnahme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verifizierung innerhalb des gesamten Patientenspektrums</li> <li>• Verifizierung in Subgruppen</li> <li>• Therapeutischer Nutzen unter Praxisbedingungen</li> <li>• Anpassung der Indikation</li> <li>• Entdeckung neuer Indikationen</li> <li>• Anpassung Dosierungsempfehlung</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verordnungs- und Verschreibungsverhalten</li> <li>• Anwendungsverhalten</li> <li>• Abweichender Gebrauch</li> <li>• Compliance</li> <li>• Praktikabilität</li> <li>• Ökonomische Aspekte</li> </ul>
<b>Vergleichende Aspekte</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kosten-Nutzen-Bewertungen</li> <li>• Vergleich zu therapeutischen Alternativen</li> <li>• Einordnung in bestehende Therapieschemata</li> </ul>		

Forschung nach Zulassung verifiziert die in Phase I bis III gewonnenen Ergebnisse hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf das Gesamtkollektiv der Patienten und prüft den therapeutischen Nutzen unter Alltagsbedingungen. Eine wichtige Fragestellung ist auch die Arzneimittel-Utilisation. Sie erfasst die tatsächlichen Anwendungs- und Verordnungsgewohnheiten, auch über den bestimmungsgemäßen Gebrauch hinaus gehend

wie beispielsweise die Anwendung außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches oder Dosierungsschemas. Weiterhin ermöglicht sie eine Bewertung des Arzneimittels im Vergleich zu anderen Präparaten und Therapieschemata und eine Abschätzung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses (VICTOR et al 1991, MEYBOOM 1997, SCHÄFER 1997, BREWER & COLDITZ 1999, HENNESSY 1998).

Das methodische Spektrum der Arzneimittelforschung nach Zulassung wird unterschiedlich definiert. Einige Autoren subsumieren darunter ausschließlich Methoden mit nicht-intervenierendem Charakter (VICTOR et al 1991, LAWSON 1994, MEYBOOM 1997). Wird das Hauptaugenmerk auf den Zeitraum nach der Zulassung gelegt, werden auch Studien mit kontrolliertem, experimentellem Design einbezogen (ROSENBAUM 1990, HENNESSY 1998, SCHÄFER 1997). Tabelle 4 zeigt die Instrumente der Arzneimittelforschung nach der Zulassung.

**Tabelle 4: Instrumentarium der Arzneimittelforschung nach Zulassung**

<b>Instrumente der Arzneimittelforschung nach der Zulassung</b>		
<b>Intervenierende klinische Studien</b>	<b>Nicht-intervenierende Beobachtungsstudien</b>	<b>Sonstige Sammlung und Auswertung von Daten</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrollierte, randomisierte Studien</li> <li>• kontrollierte, nicht-randomisierte Studien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohortenstudien (Sonderfall: Anwendungsbeobachtungen)</li> <li>• Fall-Kontroll-Studien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spontanerfassungssysteme</li> <li>• Melderegister</li> <li>• Einzelfallbeobachtungen</li> <li>• Analyse von Sekundärdaten</li> </ul>

Es stehen verschiedene methodische Ansätze zur Verfügung, wobei die Wahl der Methode von der Fragestellung abhängig ist (ROSENBAUM 1990, VICTOR et al 1991, STROM 1994a, DIETRICH 2002). Intervenierende klinische Studien nach der Zulassung (Phase-IV-Studien) greifen in die Therapie ein, in dem sie Art und Dauer der Arzneimittelexposition vorschreiben (MUTSCHLER et al 2001). Auf eine Randomisierung sollte nur in begründeten Fällen verzichtet werden, wenn es aufgrund ethischer Erwägungen oder organisatorischen Gründen nicht zu vermeiden ist. Nicht-intervenierende Studien nehmen entsprechend der Definition keinen Einfluss auf die ärztliche Therapieentscheidung und -durchführung. Sie werden dann gewählt, wenn die Anwendung des Arzneimittels möglichst repräsentativ in der Praxis untersucht oder bekannte und unbekannte Arzneimittelwirkungen erforscht werden sollen.

Zur repräsentativen Erfassung der Anwendungspraxis stehen nicht-intervenierende Ansätze der Pharmakoepidemiologie zur Verfügung (VICTOR et al 1991). Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien werden durch weitere Instrumente wie Spontanerfassungssysteme, Einzelfallbeobachtungen sowie die Vernetzung und Auswertung von Sekundärdaten (record linkage) ergänzt. Anwendungsbeobachtungen sind prospektive Beobachtungsstudien und sind entsprechend den BfArM-Empfehlungen als Sonderfall der Kohortenstudie einzuordnen. Zur weiteren Verdeutlichung der spezifischen Eigenschaften und der Einsatzmöglichkeiten einer Anwendungsbeobachtung ist sie von anderen Methoden der Pharmakoepidemiologie und der klinischen Prüfung abzugrenzen.

Klinische Prüfungen werden nach dem Prinzip des wissenschaftlichen Experiments durchgeführt. Gemäß den Arzneimittelprüfrichtlinien (BUNDESMINISTER FÜR GESUNDHEIT 1995) handelt es sich dabei um

*„...eine systematische Untersuchung von Arzneimitteln am Menschen, sowohl bei Patienten als auch bei gesunden Probanden, um die Wirkungen und/oder unerwünschten Reaktionen eines Prüfpräparates festzustellen oder zu bestätigen sowie Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Exkretion eines Wirkstoffes zu untersuchen und die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels zu sichern.“*

Sie sollen kontrolliert durchgeführt werden. Um Verzerrungen zu vermeiden sollen sie möglichst randomisiert und verblindet sein. Durch zusätzliche Maßnahmen wie z.B. Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Studienpopulation werden Bedingungen geschaffen, die eindeutige Aussagen über die Eigenschaften des Arzneimittels erlauben. Dem gegenüber verzichten Anwendungsbeobachtungen weitestgehend auf eine Intervention und beschränken sich auf das Beobachten der Gegebenheiten. Sie sollen ein möglichst alltagsnahes Bild über den Gebrauch des Arzneimittels liefern. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Abgrenzung von Anwendungsbeobachtungen gegenüber kontrollierten klinischen Prüfungen.

**Tabelle 5: Abgrenzung von Anwendungsbeobachtungen gegenüber kontrollierten klinischen Prüfungen**

	<b>Kontrollierte klinische Prüfung</b>	<b>Anwendungsbeobachtung</b>
Ziel	Experimentelle Untersuchung des pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils eines Wirkstoffes	Beobachtung der Arzneimittelwirkungen und der Arzneimittelanwendung unter Alltagsbedingungen
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrollierte Bedingungen (Randomisierung, Verblindung, Ein- und Ausschlusskriterien)</li> <li>• selektierte Studienpopulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• weitestgehender Verzicht auf Intervention</li> <li>• repräsentative Studienpopulation</li> </ul>
Statistik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konfirmatorisch</li> <li>• Testen von Hypothesen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deskriptiv; exploratorisch</li> <li>• Generierung von Hypothesen</li> </ul>
Erkenntnisgewinn	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hohe interne Validität</li> <li>• eindeutige Aussagen über das pharmakodynamische und pharmakokinetische Profil:</li> <li>• erwünschte und unerwünschte Wirkungen</li> <li>• Dosis-Wirkung-Beziehung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hohe externe Validität</li> <li>• Gewinnen, Vertiefen und Erweitern der Kenntnisse über: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wirksamkeit</li> <li>- Sicherheit</li> <li>- AM-Utilisation</li> </ul> </li> </ul>

Der grundlegende Unterschied zwischen Anwendungsbeobachtungen und kontrollierten klinischen Prüfungen liegt in den Fragestellungen, die mit den unterschiedlichen Studienansätzen beantwortet werden sollen. Kontrollierte klinische Prüfungen sollen das pharmakodynamische bzw. das pharmakokinetische Profil eines Wirkstoffes untersuchen. Anwendungsbeobachtungen sollen die Arzneimittelwirkungen und die Arzneimittelanwendung unter Alltagsbedingungen abbilden. Dies stellt unterschiedliche Anforderungen an das Studiendesign und die statistische Auswertung und beeinflusst die Aussagekraft und die Art des Erkenntnisgewinns. Insgesamt betrachtet ist das hauptsächliche Unterscheidungsmerkmal zwischen Anwendungsbeobachtungen und klinischen Prüfungen das Ausmaß der Intervention (KOCH et al 1996).

Klinische Prüfungen werden mit einer selektierten Studienpopulation durchgeführt. Sie zeichnen sich durch ihre hohe interne Validität aus, d.h. die daraus gewonnenen Ergebnisse verifizieren oder falsifizieren eine vorab formulierte Hypothese mittels konfirmatorischer Statistik. Die daraus abgeleiteten Aussagen sind eindeutig, sofern kein methodischer Fehler vorliegt. Anwendungsbeobachtungen weisen meist große Fallzahlen auf. Ihr Vorteil ist die hohe externe Validität, d.h. die Ergebnisse lassen sich auf die Gesamtheit der Patienten übertragen (HERBOLD 1998a und 1998b, KORI-LINDER 1998, HERBOLD 2000b, DE MEY 2000). Ihre Kenngrößen werden deskriptiv bzw. exploratorisch ausgewertet, um Strukturen und Zusammenhänge aufzuzeigen. Sie liefern Erkenntnisse über Wirksamkeit, Sicherheit und die Arzneimittelanwendung und können auch zur Hypothesengenerierung genutzt werden (HERBOLD 2000b).

Klinische Prüfungen liefern eindeutige Aussagen, werden jedoch an „artifiziellen Patienten“ unter strenger Begrenzung möglicher Störfaktoren durchgeführt und können daher die Bedingungen und die Bandbreite der Patienten im Alltag nicht wiedergeben. Anwendungsbeobachtungen erfassen ein repräsentatives Bild des Alltags, liefern aufgrund ihres nicht-kontrollierten Ansatzes jedoch „weiche“ Daten im Hinblick auf ihre Interpretation (MICHAELIS 1992, KORI-LINDNER 1998b). Sie können genutzt werden, um die Ergebnisse der klinischen Prüfung an Risikopatienten oder anderen Patientengruppen wie z.B. Schwangeren, älteren Patienten oder in Verbindung mit der Einnahme anderer Medikamente zu verifizieren (KORI-LINDNER 1998b, MUNTER 1998) und dienen der Evaluation von Arzneimitteln unter den Routinebedingungen des Alltags (LINDEN 1997).

Das Instrument der Anwendungsbeobachtung muss nicht nur von der klinischen Prüfung der Phase IV, sondern darüber hinaus auch von anderen Methoden der Pharmakoepidemiologie abgegrenzt werden. In den BfArM-Empfehlungen werden als weitere Instrumente der Therapieforschung nach der Zulassung Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien, Korrelationsstudien mit aggregierten Daten sowie Auswertungen von Registern und Spontan-Meldesystemen genannt. Zur Abgrenzung und zur weiteren Verdeutlichung der Methode der Anwendungsbeobachtung werden die Instrumente, die auch in den europäischen Pharmakovigilanzleitlinien genannt werden, einander gegenüber gestellt. Tabelle 6 zeigt die Abgrenzung von Anwendungsbeobachtungen, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien.

**Tabelle 6: Abgrenzung von Anwendungsbeobachtungen, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien**

	<b>Anwendungsbeobachtungen</b>	<b>Kohortenstudien</b>	<b>Fall-Kontroll-Studien</b>
<b>Studiendesign</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektiv</li> <li>• weitestgehend nicht-intervenierend</li> <li>• keine festgelegten Beobachtungsbedingungen; standardisierte Dokumentation; vorgegebene Beobachtungsdauer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektiv</li> <li>• weitestgehend nicht-intervenierend</li> <li>• möglichst mit Vergleichsgruppe</li> <li>• festgelegte Beobachtungsbedingungen (Untersuchungszeitpunkt, Untersuchungsumfang)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• retrospektiv</li> <li>• Vergleich von „Fällen“ mit relevantem Ereignis mit „Kontrollen“ ohne Ereignis</li> </ul>
<b>Einsatzgebiet</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkenntnisgewinn über unsystematische Einzelfallanalysen hinaus</li> <li>• Gewinnen, Erweitern und Vertiefen der Erkenntnisse zu <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sicherheit</li> <li>- Wirksamkeit</li> <li>- AM-Utilisation</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenhangsanalyse</li> <li>• Schätzung der Inzidenz bekannter UAW</li> <li>• Schätzung des relativen Risikos bzw. der Risikodifferenz bei vergleichendem Ansatz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ätiologieforschung</li> <li>• Beurteilung und Quantifizierung seltener UAW</li> <li>• Ermittlung odds ratio</li> </ul>
<b>Problemfelder</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenqualität abhängig von Zuverlässigkeit und Vollständigkeit der Dokumentation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Struktur- und Beobachtungsgleichheit der Gruppen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Struktur- und Beobachtungsgleichheit von Fällen und Kontrollen</li> <li>• anfällig gegenüber systemischen Verzerrungen</li> </ul>

Kohortenstudien und Anwendungsbeobachtungen sind beide prospektiv mit nicht-intervenierendem Charakter angelegt. Der Unterschied liegt in der Vorgabe der Beobachtungsbedingungen. Bei der Durchführung von Kohortenstudien werden Beobachtungszeitpunkte und -umfang vorgegeben, während bei Anwendungsbeobachtungen in der Regel nicht in die individuelle Gestaltung des Therapieverlaufs eingriffen und nur die Dokumentation der Untersuchungsvariablen standardisiert wird, so dass eine systematische Datensammlung und –auswertung möglich ist. Da Kohortenstudien die Beobachtungsbedingungen festlegen, können sie zur Testung vorab formulierter Hypothesen genutzt werden. Sie vergleichen exponierte Patienten, die das betreffende Arzneimittel einnehmen, mit nicht-exponierten Patienten ohne Anwendung des Arzneimittels hinsichtlich des Auftretens eines relevanten Zielereignisses. Damit erlauben sie die Schätzung der Inzidenz, aus der sich das relative Risiko bzw. die Risikodifferenz ermitteln lässt. Kohortenstudien werden hauptsächlich zur Zusammenhangsanalyse eingesetzt, die einen Risikoverdacht untersuchen. Nachteilig sind die hohen Kosten aufgrund der großen Patientengruppen und der hohe Zeitaufwand bei langer Latenzzeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) (GRIMES & SCHULZ 2002). Während Kohortenstudien hauptsächlich auf die Erfassung und Quantifizierung von sicherheitsrelevanten Daten fokussieren, liefern Anwendungsbeobachtungen darüber hinaus alltagsnahe Erkenntnisse zur Arzneimittel-Utilisation.

Fall-Kontroll-Studien sind im Vergleich zu Kohortenstudien kostengünstiger und weniger zeitaufwendig. Daher werden sie am häufigsten in der Pharmakoepidemiologie eingesetzt. Sie haben einen retrospektiven Ansatz und vergleichen „Fälle“, die das interes-

sierende Ereignis aufweisen, mit korrespondierenden „Kontrollen“ ohne Ereignis bezüglich einer zurückliegenden Einflussgröße. Sie werden zur Ätiologieforschung, d.h. zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Arzneimittelexposition und dem Auftreten einer Erkrankung bzw. seltener oder nach langer Latenzzeit auftretender unerwünschter Ereignissen herangezogen. Die daraus abgeleiteten Hypothesen können dann wiederum in Kohortenstudien an großen Fallzahlen geprüft werden. Aus Fall-Kontroll-Studien lässt sich als Näherung für das relative Risiko das Chancenverhältnis („odds ratio“) ermitteln. Es ist bei Erkrankungen mit einer niedrigen Inzidenz eine gute Näherung für das relative Risiko. Fall-Kontroll-Studien sind besonders anfällig gegenüber systematischen Verzerrungen. Problematisch ist insbesondere die Auswahl der Kontrollgruppe (selection bias) und die Auswertung von Daten, die aus der Vergangenheit gewonnen werden (recall bias). Wie bei allen beobachtenden Untersuchungen muss ein besonderes Augenmerk auf mögliche Einfluss- und Störfaktoren, die das Ergebnis verfälschen könnten, gelegt werden (VICTOR ET AL 1991, STOLLEY 1992, STROM 1994a, LEWIS & SPITZER 1995, HERBOLD 1997, GRIMES & SCHULZ 2002, SCHULZ & GRIMES 2002, WEIß 2002).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Anwendungsbeobachtungen zu den nicht-intervenierenden Beobachtungsstudien der Arzneimittelforschung nach der Zulassung zählen. Sie sind als Sonderfall der Kohortenstudie dem pharmakoepidemiologischen Instrumentarium zuzuordnen, das im Gegensatz zu den kontrollierten Bedingungen der klinischen Prüfung die Arzneimittelanwendung unter Alltagsbedingungen erfasst und somit das Wissen aus klinischen Prüfungen in der breiten Anwendung eines Arzneimittels ergänzen. Sie können genutzt werden, um die Daten der klinischen Prüfung zu verifizieren und die Anwendung von Arzneimitteln unter Routinebedingungen zu untersuchen und zu evaluieren. Im Gegensatz zu Kohortenstudien, werden Zeitraum und Umfang der Untersuchung nicht vorgegeben, sondern lediglich die Dauer der Feldphase insgesamt festgelegt. Wichtigstes Merkmal zur Abgrenzung gegenüber kontrollierten klinischen Prüfungen ist ihr nicht-intervenierender Ansatz und der unselektierte Einschluss von Patienten ohne Vorgabe von Ein- bzw. Ausschlusskriterien. Zielsetzung von Anwendungsbeobachtungen ist der Erkenntnisgewinn zur Wirksamkeit, Sicherheit und zur Anwendung eines Arzneimittels unter Alltagsbedingungen. Anwendungsbeobachtungen werden deskriptiv ausgewertet und können auf Basis weiterführender exploratorischer Untersuchungen zur Hypothesengenerierung eingesetzt werden.

### **1.3 Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen**

Die Ergebnisse von Anwendungsbeobachtungen sind nur dann aussagekräftig, wenn Planung und Durchführung nachvollziehbaren wissenschaftlichen Kriterien entsprechen. Dann können sie u.a. auch als wissenschaftliches Erkenntnismaterial in Zulassungs- oder Nachzulassungsverfahren eingesetzt werden (BFARM 1998). Diese wissenschaftlichen Kriterien sind in den 1998 vom BfArM veröffentlichten Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen niedergelegt. Im Folgenden werden die wesentlichen, grundlegenden Anforderungen dargelegt und in den Kontext europäischer und internationaler Regelwerke gestellt.

In Deutschland sind vor der Veröffentlichung der BfArM-Empfehlungen im Jahr 1998 von verschiedenen Fachgesellschaften Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen gegeben worden:

- Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)<sup>1</sup>
- Arbeitsgruppe Pharmazeutische Forschung (APF) der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (DRIBG)<sup>2</sup>
- Gesellschaft für Phytotherapie (GPHY)<sup>3</sup>

Zur Vereinheitlichung wurde im Jahr 1996 die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) vom BfArM beauftragt, den Entwurf für ein Grundsatzpapier zu erarbeiten. Sie sollte unter Berücksichtigung dieser drei Vorschläge den Begriff der Anwendungsbeobachtung präzisieren und Empfehlungen für die Planung, Durchführung und Auswertung aussprechen. Damit sollte die Anwendungsbeobachtung als Beobachtungsstudie etabliert und ein neues Instrument zum wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn über Arzneimittel geschaffen werden (VICTOR et al 1997, HERBOLD 1998b). Dieser Entwurf mündete in den Empfehlungen des BfArM zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 12. November 1998. Sie gehen auf folgende Aspekte ein (BFARM 1998):

- Begriffsbestimmung
- Ziele
- methodische Aspekte (Planung, Durchführung, Auswertung, Qualitätssicherung)
- rechtliche Anforderungen (Anzeigepflichten, Patientenaufklärung bzw. –einwilligung)
- Ethik, Honorierung und Archivierung.

Auf europäischer Ebene wurden in Großbritannien im Jahr 1994 von der Medicines Control Agency (MCA) „*The SAMM Guidelines. Guidelines for Company-Sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines*“ veröffentlicht, die Empfehlungen für die Durchführung von Studien zur Erfassung und Bewertung der Sicherheit von im Markt befindlichen Arzneimitteln geben (MEDICINE CONTROL AGENCY et al 1994). Die SAMM-Guidelines ersetzen die 1988 herausgegebenen „Guidelines on postmarketing surveillance“ (JOINT COMMITTEE of ABPI, BMA, CSM and RCGP 1988) und bildeten die Grundlage für das Kapitel „Company-Sponsored Post-Authorisation Safety Studies“ (PASS-Studien) der 1999 veröffentlichten europäischen Pharmakovigilanz-Leitlinien (PALMER 1998).

Gemäß den SAMM-Guidelines sollen derartige Studien hauptsächlich der Überwachung der Arzneimittelsicherheit dienen. Sie geben einen Rahmen für die verschiedenen Instrumente zur Datenerhebung vor. Explizit genannt werden „*observational cohort studies*“, „*case-control studies*“, „*case surveillance*“ und „*clinical trials phase IV*“. Diese Instrumente sollen jeweils individuell auf das zu untersuchende Arzneimittel und die

---

1 Arbeitsgruppe „Phase-IV-Forschung“ der AGNP 1994

2 Arbeitsgruppe der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft 1994.

3 Kraft K et al 1997.

interessierende Fragestellung angepasst werden. Darüber hinaus regeln die SAMM-Guidelines die Zusammenarbeit des pharmazeutischen Herstellers mit der zuständigen Behörde, wobei hier im Gegensatz zu den Empfehlungen des deutschen BfArM dem pharmazeutischen Hersteller mehr Pflichten auferlegt werden. Der MCA werden bereits während der Planungsphase Mitsprachemöglichkeiten eingeräumt und während der Feldphase muss regelmäßig über den Status der Studie berichtet werden. In Deutschland besteht diesbezüglich lediglich eine Anzeigepflicht bei den zuständigen Behörden zu Beginn der Untersuchung.

Die SAMM-Guidelines sind weitgehend in die europäischen Pharmakovigilanz-Leitlinien übernommen worden. Im Vergleich zu den britischen Empfehlungen sind sie in einigen Punkten etwas liberaler gestaltet. So sind die Vorgaben zur Zusammenarbeit mit der Behörde zwar übernommen worden, werden aber durch den letzten Satz „*These may require adaptation to suit the needs of individual studies*“ wieder etwas gelockert. Außerdem gestehen sie den Zugang zu identifizierbaren persönlichen Daten nicht nur dem Arzt, sondern zum Zweck der Datenverifizierung auch anderen qualifizierten Personen zu. Die geforderten Berichte über den Status und die Ergebnisse der Untersuchung sollen nicht nur den nationalen Behörden, sondern bei nach zentralem Verfahren zugelassenen Arzneimitteln auch der EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) vorgelegt werden.

Der Vergleich der deutschen Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen mit den „Company-Sponsored Post-Authorisation Safety Studies“ (PASS-Studien) der Pharmakovigilanz-Leitlinien verdeutlicht einerseits die Anforderungen, andererseits aber auch die Möglichkeiten im Vergleich zur europäischen Sichtweise. Tabelle 7 stellt die BfArM-Empfehlungen (BFARM 1998) den Vorgaben der europäischen Pharmakovigilanz-Leitlinien (CPMP/PHVWP/108/99) zu den „PASS-Studien“ gegenüber:

**Tabelle 7: Gegenüberstellung der BfArM-Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen und den Vorgaben der europäischen Pharmakovigilanz-Leitlinien zu PASS-Studien**

	<b>BfArM-Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen</b>	<b>Europäischen Pharmakovigilanz-Leitlinien (PASS-Studien)</b>
<b>Definition</b>	Beobachtungsstudien bei der routinemäßigen Anwendung verkehrsfähiger Arzneimittel	Pharmakoepidemiologische Studie in der normalen Anwendungspraxis
<b>Ziele</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewinnen von Erkenntnissen zur AM-Utilisation</li> <li>• Vertiefen von Erkenntnissen zu bekannten Nebenwirkungen</li> <li>• Erweitern von Erkenntnissen zur Wirksamkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigung des Sicherheitsprofils</li> <li>• Quantifizierung von Nebenwirkungen</li> <li>• Identifizierung von Risikofaktoren</li> </ul>
<b>Studien-design</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallserien</li> <li>• einarmige Kohortenstudien (arzneimittelorientiert)</li> <li>• mehrarmige Kohortenstudien (indikationsorientiert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observational cohort study</li> <li>• Case-control study</li> <li>• Case-surveillance</li> <li>• Clinical trials phase IV</li> </ul>
<b>Durchführung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienplan</li> <li>• Qualitätssicherung durch adäquates Design und Auswertung</li> <li>• Sicherstellen der Repräsentativität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medizinisch-wissenschaftliche Abteilung des Sponsor verantwortlich</li> <li>• Überwachung durch Monitor</li> <li>• unabhängiges Beratungsgremium soll Studiendesign begutachten</li> </ul>
<b>Zusammenarbeit mit Behörden</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzeigepflicht bei Behörde und kassenärztlicher Bundesvereinigung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorlage Studienplan vor Beginn</li> <li>• mind. halbjährlicher Statusbericht</li> <li>• Vorlage Abschlussbericht innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss</li> <li>• Vorlage der Berichte bei EMEA für Arzneimitteln, die im Zentralverfahren zugelassen sind</li> </ul>
<b>Zusammenarbeit mit Heilberufen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arzt</li> <li>• für nicht verschreibungspflichtige Arzneimitteln auch andere Heilberufe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arzt</li> </ul>
<b>Ethikkommission</b>	kann im Fall von Interessenskonflikten zwischen Arzt, Patient und pharmazeutischem Unternehmer hilfreich sein	Konsultation, wenn Patienten systematisch eingeschlossen werden oder wenn zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden
<b>Schutz des Patienten</b>	Aufklärung und Einwilligung i.d.R. nicht erforderlich; ergänzender Aufklärungsbedarf und Patienteneinwilligung u.U. notwendig	anonyme Verarbeitung der Patientendaten
<b>Sonstiges</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verfolgung medizinisch-wissenschaftlicher Fragestellung</li> <li>• Trennung von Verordnung und Aufnahme in die Untersuchung</li> <li>• Bericht erstellen innerhalb angemessener Frist</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dürfen nicht zu verkaufsfördernden Zwecken durchgeführt werden</li> <li>• Trennung von Verordnung und Aufnahme in die Untersuchung</li> </ul>

Die deutschen Empfehlungen beschränken sich nicht nur auf die Erhebung von für die Arzneimittelsicherheit relevanten Daten, sondern schließen die Erfassung des Gebrauchs von Arzneimitteln unter Alltagsbedingungen (Verordnungsverhalten, Akzeptanz, Compliance, Praktikabilität etc.) und die Erweiterung der Erkenntnisse zur Wirksamkeit ein. Dabei ist bei verschreibungsfreien Arzneimitteln nicht nur die Zusammen-

arbeit mit dem Arzt möglich, sondern auch eine Durchführung mit Unterstützung anderer Heilberufe. Die Vorgaben der europäischen Pharmakovigilanz-Leitlinie sind enger gefasst. PASS-Studien sind explizit nur für die Erfassung sicherheitsrelevanter Daten vorgesehen, wobei das methodische Spektrum Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Einzelfallbeobachtungen und klinische Studien der Phase IV umfasst. Außerdem ist eine engere Zusammenarbeit zwischen Behörde und pharmazeutischem Unternehmer vorgesehen. Während in Deutschland lediglich eine Anzeigepflicht bei Behörde und kassenärztlicher Vereinigung gefordert ist, soll gemäß den europäischen Leitlinien schon im Vorfeld der Studienplan vorgelegt werden, der von der Behörde kommentiert werden kann. Außerdem soll regelmäßig über den Status der Studie berichtet werden. Nach Abschluss ist innerhalb von 3 Monaten die Auswertung vorzulegen und zur Publikation einzureichen. Wie bereits dargelegt, sind diese Vorgaben jedoch an den Einzelfall anzupassen.

Für PASS-Studien ist die Anhörung einer Ethikkommission dann vorgesehen, wenn vom Patienten Informationen abgefragt werden oder wenn aufgrund der Studie zusätzliche Untersuchungen gemacht werden. In diesem Zusammenhang macht das BfArM nur den Hinweis, dass bei Interessenskonflikten die Konsultation einer Ethikkommission hilfreich ist. Die BfArM-Empfehlungen gehen detailliert auf die Inhalte des Studienplanes ein, während in den Pharmakovigilanz-Leitlinien die Art und Weise der Darstellung in den Statusberichten bei Kohortenstudien genau vorgegeben werden. Beide Regelwerke betonen den wissenschaftlichen Anspruch der Untersuchungen nach der Zulassung. Sie sollen nur zum Zweck der Beantwortung medizinisch-wissenschaftlicher Fragestellungen durchgeführt werden, sie sind nicht für Werbezwecke oder zur Förderung des Absatzes einzusetzen.

Nicht-intervenierende Beobachtungsstudien zur Arzneimittelanwendung können auch in den Kontext epidemiologischer Studien eingeordnet werden. Daher können sich Planung und Durchführung solcher Studien auch an Empfehlungen zur Durchführung epidemiologischer Studien orientieren. In den USA wurden 1996 „Guidelines for Good Epidemiology Practices for Drug, Device, and Vaccine Research in the United States“ veröffentlicht (ANDREWS et al 1996). Diese Leitlinien für „Good Epidemiological Practices“ (GEP) beschreiben keine spezifischen Methoden und Instrumente der epidemiologischen Forschung, sondern sind als inhaltliche Orientierung gedacht. Sie gehen detailliert auf die zu diskutierenden Inhalte des Studienprotokolls und des Studienberichtes ein. Auch in Deutschland liegen Leitlinien zur Durchführung von epidemiologischen Studien vor (BELLACH 2000). Sie geben Empfehlungen zur Sicherung der Guten Epidemiologischen Praxis (GEP) bei der Durchführung von gesundheits- bzw. krankheitsbezogenen Untersuchungen in bestimmten Bevölkerungsgruppen, die in elf Leitlinien zusammengefasst sind. Diese Empfehlungen geben in Zweifelsfällen weitere Anhaltspunkte für die Durchführung von Anwendungsbeobachtungen.

Insgesamt kann zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen festgehalten werden, dass sowohl die BfArM-Empfehlungen als auch die internationalen Leitlinien die Grundzüge guter wissenschaftlicher Praxis und die medizinisch-wissenschaftliche Zielsetzung hervorheben. Die Verordnung des Arzneimittels und die Teilnahme an einer Anwendungsbeobachtung müssen klar voneinander getrennt sein. Sie dürfen nicht zum Zwecke der Verkaufsförderung durchgeführt werden. Wesentliche qualitätssichernde Elemente sind der Studienplan und der Abschluss-

bericht, auf die in Kapitel II/3.1 detailliert eingegangen wird. Die verschiedenen Empfehlungen zur Planung und Durchführung pharmakoepidemiologischen Studien verdeutlichen das Bestreben, diese zu standardisieren und damit die Qualität anzuheben. Bislang wurden jedoch keine international verbindlichen Standards für nicht-intervenierende Studien verabschiedet.

## 2. Umfeld der Anwendungsbeobachtung

### 2.1 Rechtliche Rahmenbedingungen

Bei der Durchführung von Anwendungsbeobachtungen sind auch die rechtlichen Rahmenbedingungen zu berücksichtigen. Im Folgenden soll dargelegt werden, inwieweit die Durchführung von Anwendungsbeobachtungen gesetzlich geregelt ist und welche Konsequenzen bzw. Anforderungen sich daraus ergeben. Diese Aspekte werden unter besonderer Berücksichtigung der Durchführung von apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen dargestellt. Aufgrund der unterschiedlichen Rechtspflichten für klinische Prüfungen und Anwendungsbeobachtungen wird außerdem auf die Abgrenzung der beiden Studieninstrumente eingegangen. Da Arzneimittelstudien bei der Zulassung oder der Verlängerung von Zulassungen für Arzneimittel von Bedeutung sind, wird darüber hinaus der Stellenwert von Anwendungsbeobachtungen aus zulassungsrechtlicher Sicht erörtert.

Das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG)<sup>4</sup> regelt in Deutschland die Arzneimittelversorgung, wobei die Sicherheit von Arzneimitteln hinsichtlich ihrer Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im Vordergrund steht. Dem Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung ist der sechste Abschnitt des Gesetzes, der die §§ 40,41,42 AMG umfasst, gewidmet. Gemäß den Regelungen des AMG bestehen für die Durchführung klinischer Prüfungen nach Good Clinical Practice (GCP) (CPMP/ICH/135/95) und für systematische Beobachtungsstudien wie Anwendungsbeobachtungen unterschiedliche Rechtspflichten. Daher müssen Anwendungsbeobachtungen von klinischen Prüfungen nach GCP abgegrenzt werden (STRÄTER 2000). Wichtigstes Kriterium zur Abgrenzung ist der Grad der Intervention. Entsprechend den BfArM-Empfehlungen ist das besondere Charakteristikum einer Anwendungsbeobachtung „... die weitestgehende Nichtbeeinflussung des behandelnden Arztes in bezug auf Indikationsstellung sowie Wahl und Durchführung der Therapie im Einzelfall.“ Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass eine Anwendungsbeobachtung keine klinische Prüfung gemäß §§ 40, 41 AMG ist (siehe Kapitel II/1.2).

Auch auf europäischer Ebene werden nicht-intervenierende Prüfungen aus dem Regelbereich der GCP-Leitlinien ausgegrenzt. Sie werden ausdrücklich aus der Richtlinie zur Harmonisierung der Vorschriften über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln in der europäischen Gemeinschaft ausgenommen (2001/20/EWG). Diese Richtlinie regelt die Rahmenbedingungen und Anforderungen an die Durchführung von klinischen Prüfungen, um den Schutz des Menschen zu gewährleisten und Forschung und Entwicklung in der Europäischen Union zu fördern. Darüber hinaus stellt sie die Einhaltung der

---

4 in der Fassung der Bekanntmachung vom 11.12.1998

GCP-Leitlinien in den Mitgliedstaaten auf eine verbindliche Rechtsgrundlage. Ihre Vorschriften müssen ab 1. Mai 2004 beachtet werden und sind für Deutschland und die anderen europäischen Mitgliedstaaten verbindlich (SICKMÜLLER et al 2001). Ein weiterer Hinweis zur Abgrenzung klinischer Prüfungen und nicht-intervenierender Beobachtungsstudien findet sich in den europäischen Pharmakovigilanz-Leitlinien (CPMP/PHVWP/108/99). Sie weisen ebenfalls darauf hin, dass GCP-Leitlinien keine Anwendung auf pharmakoepidemiologische Beobachtungsstudien und somit auf Anwendungsbeobachtungen finden.

Aus rechtlicher Sicht können Anwendungsbeobachtungen und klinische Prüfungen außerdem nach dem Kriterium des zusätzlichen Risikos für den Patienten differenziert werden. Hier ist die Frage zu beantworten, wann die §§ 40, 41 AMG zum Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung zum Tragen kommen. Besteht über die reguläre medizinische Praxis hinaus kein zusätzliches studienbedingtes Risiko, das die körperliche Integrität beeinträchtigen kann, besteht keine Veranlassung und keine Notwendigkeit, diese Paragraphen anzuwenden. Da Anwendungsbeobachtungen nicht in die routinemäßige Anwendung eingreifen, entsteht kein zusätzliches Risiko für den Patienten. Daher sind die §§ 40, 41 AMG für Anwendungsbeobachtungen nicht relevant, was auch ausdrücklich in den Empfehlungen des BfArM erwähnt wird. Dem entsprechend ist die Konsultation einer Ethikkommission nicht notwendig und eine Einwilligung des Patienten ist auch aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht erforderlich, wenn die Daten ausreichend anonymisiert sind (STRÄTER 2000). Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen sind unter der Voraussetzung der eigenverantwortlichen und freiwilligen Entscheidung des Patienten für ein Behandlungsprinzip somit eindeutig von klinischen Prüfungen abgegrenzt. Das Votum einer Ethikkommission, eine besondere Aufklärung des Patienten und die Einwilligung des Patienten in die Teilnahme ist unter dieser Voraussetzung nicht erforderlich.

Aufgrund des unterschiedlichen Studienansatzes bestehen für klinische Prüfungen nach GCP und nicht-intervenierende Beobachtungsstudien gemäß des AMG unterschiedliche Rechtspflichten (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Rechtspflichten bei der Durchführung von Anwendungsbeobachtungen im Vergleich zur klinischen Prüfung**

Anwendungsbeobachtung	Klinische Prüfung
gemäß BfArM-Empfehlungen	GCP-konform
zulassungskonforme Durchführung	§§ 40, 41 AMG (Aufklärung und Einwilligung der Patienten; Ethikkommission; Versicherung)
Handelsware	Prüfmuster nach § 10 AMG
§ 67 Abs. 6 AMG (Anzeigepflicht bei Bundesoberbehörde und kassenärztlicher Bundesvereinigung)	§ 67 Abs. 1 AMG (Anzeigepflicht bei Landes- und Bundes- behörde)

Klinische Prüfungen müssen der zuständigen Landes- und Bundesbehörde (§ 67 Abs. 1 AMG) angezeigt werden und dürfen erst mit dem Votum einer Ethikkommission gestartet werden. Außerdem müssen Patienteneinwilligung und Versicherung vorliegen (§§ 40, 41 AMG). Außerdem müssen die GCP-Leitlinien (CPMP/ICH/135/95) beachtet werden. Die Studienmedikation wird vom pharmazeutischen Hersteller auf seine Kosten zur

Verfügung gestellt, ist als solche gekennzeichnet und wird direkt an den Prüfarzt abgegeben (§ 10 Abs. 10 AMG). Die Durchführung einer Anwendungsbeobachtung hingegen muss nach § 67 Abs. 6 AMG sowohl der Bundesoberbehörde als auch der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mitgeteilt werden und soll die Empfehlungen des BfArM berücksichtigen. Anwendungsbeobachtungen dürfen sich nur innerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete bewegen und keine Arzneimittelanwendungen außerhalb der vorgegebenen Indikation induzieren. Gemäß den Pharmakovigilanz-Leitlinien soll ein aus eigener Veranlassung abweichender Gebrauch von Fach- und Gebrauchsinformation jedoch dokumentiert werden und in die Auswertung einfließen können (siehe Kapitel II/1.1). Dieser Aspekt ist für die Überwachung der Sicherheit der Selbstmedikation von Bedeutung. Die Durchführung von apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen soll auch Erkenntnisse über den nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels liefern. Zu diesem Zweck sollte die Möglichkeit zur Dokumentation und Auswertung solcher Ereignisse gegeben sein.

Für Anwendungsbeobachtungen wird keine spezielle Studienmedikation zur Verfügung gestellt. Sie werden mit Handelsware durchgeführt, die im Fall von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) gehen. Daher soll die Anzeige bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung die Einhaltung des Wirtschaftlichkeitsgebotes nach Sozialgesetzbuch V gewährleisten. In diesem Zusammenhang wird bei der Durchführung von apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen im Rahmen der Selbstmedikation die Frage aufgeworfen, ob die Anzeige einer solchen Untersuchung bei der KBV notwendig ist. Da die Kosten der Arzneimittel bei der Erfassung der eigenverantwortlichen Selbstmedikation zu Lasten des Patienten und nicht zu Lasten der Solidargemeinschaft gehen, scheint diese Anzeigepflicht unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit nicht sinnvoll zu sein.

Zum Stellenwert von Anwendungsbeobachtungen als ergänzendes Material zum Zweck der Zulassung von Arzneimitteln wird in den Arzneimittelprüfrichtlinien (BUNDESMINISTER FÜR GESUNDHEIT 1995) eingegangen. Anwendungsbeobachtungen werden im 5. Abschnitt dieser Richtlinien erwähnt. Entsprechend dieser Ausführungen können Anwendungsbeobachtungen als wissenschaftliches Erkenntnismaterial zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff unter Berücksichtigung der vorgesehenen Anwendungsbedingungen herangezogen werden. Verwiesen wird dabei auf § 22 Abs. 3 AMG, der vorsieht, dass bei bekannten Arzneimitteln an Stelle von klinischen Prüfungen auch anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorgelegt werden kann. In den allgemeinen Vorschriften wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass klinische Prüfungen nur dann gefordert werden dürfen, wenn kein ausreichendes, anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorliegt.

Demnach können die Erkenntnisse aus Anwendungsbeobachtungen für die Zulassung bzw. Zulassungsverlängerung von Arzneimitteln genutzt werden, sofern sie den entsprechenden Qualitätsauflagen genügen. Sträter (2000) leitet daraus die Verpflichtung der Zulassungsbehörden ab, die Ergebnisse von Anwendungsbeobachtungen bei

- Nachzulassungen bzw. Verlängerung von Zulassungen und
- Risikobewertungen bei Stufenplan- bzw. Pharmakovigilanzverfahren

zu bewerten und zu berücksichtigen. Entsprechend § 31 Abs. 4 AMG können sie in den Bericht für den Antrag zur Zulassungsverlängerung integriert werden. Nach § 49 Abs. 6 AMG können Anwendungsbeobachtungen bei Arzneimitteln, die der automatischen Verschreibungspflicht unterstellt sind, als Bestandteil der Erfahrungsberichte, die nach Ablauf von 2 und 5 Jahren vorgelegt werden müssen, genutzt werden (BUND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE 1997). Allerdings weisen die BfArM-Empfehlungen darauf hin, dass Anwendungsbeobachtungen nur dann als wissenschaftliches Erkenntnis-material im Zulassungs- oder Nachzulassungsverfahren verwendet werden können, wenn sie nach wissenschaftlich nachvollziehbaren Kriterien geplant und durchgeführt worden sind.

Anwendungsbeobachtungen können jedoch nicht nur für Zulassungszwecke, sondern auch unter dem Aspekt der Überwachung der Arzneimittelsicherheit durchgeführt werden. Entsprechend der europäischen Pharmakovigilanz-Leitlinien (CPMP/PHVWP/108/99) muss jeder pharmazeutische Unternehmer ein System zur Erfassung, Dokumentierung und Bewertung von Nebenwirkungen zugelassener Arzneimittel etablieren, um eine kontinuierliche Nutzen-Risiko-Bewertung zu ermöglichen. Das Kapitel „Company-Sponsored Post-Authorisation Safety Studies“ weist explizit auf die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Arzneimittelüberwachung von Arzneimitteln in der klinischen Anwendung hin.

Die bislang vorgestellten Regelwerke enthalten keine Hinweise auf die Datensammlung in der Selbstmedikation. Ausführungen hierzu finden sich in den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2001) zur Bewertung der Eignung von Arzneimitteln in der Selbstmedikation. Dort wird auf die Notwendigkeit der Datenerhebung in der Selbstmedikation hingewiesen. Gefordert wird dies nicht nur für neue Substanzen sondern auch für Arzneimittel, die seit langem in der Selbstmedikation angewendet werden. Ziel der Datenerhebung soll neben der Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit insbesondere auch die Erfassung der Gebrauchsgewohnheiten der Patienten unter Alltagsbedingungen sein. Auch in diesen Richtlinien werden diese Untersuchungen von klinischen Prüfungen abgegrenzt, da GCP-konforme Studien die erforderlichen Daten über die Routinebedingungen der Arzneimittel-anwendung nicht liefern können.

Darüber hinaus kann die Erfassung der Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation auch aus Gründen der Produkthaftung sinnvoll sein. Aus den gewonnenen Erkenntnissen können Maßnahmen zur Erhöhung der Anwendungssicherheit abgeleitet werden. Nach § 3 des Produkthaftungsgesetzes (ProdHaftG) ist ein Produkt fehlerhaft, wenn bei Gebrauch, mit dem gerechnet werden muss, keine sichere Anwendung gewährleistet werden kann. Daraus leitet der Bundesgerichtshof (BGH) ab (Urteil vom 24.1.1989, VI ZR 112/88), dass in den Warnhinweisen der Gebrauchsinformation nicht nur die Risiken

des bestimmungsgemäßen Gebrauchs, sondern auch die des fernliegenden, bestimmungswidrigen Gebrauchs berücksichtigt und aufgenommen werden müssen (KORI-LINDNER 1998b). Dieser kann jedoch nur mit nicht-intervenierenden Methoden wie beispielsweise mit Anwendungsbeobachtungen erfasst werden.

Abschließend ist festzuhalten, dass Anwendungsbeobachtungen aus rechtlicher Sicht auf Basis ihres nicht-intervenierenden Ansatzes von klinischen Prüfungen abgegrenzt werden. Damit finden die Leitlinien der Good Clinical Practice keine Anwendung. Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen, die die eigenverantwortliche Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation erfassen und den Patienten in seiner Therapieentscheidung nicht beeinflussen, sind somit eindeutig von klinischen Prüfungen abgegrenzt. Auf Grundlage der eigenständigen Therapieentscheidung des Patienten ist keine Aufklärung oder Einwilligung des Patienten für die Teilnahme an der Untersuchung notwendig. Da der Patient durch die nicht-intervenierenden Beobachtungsbedingungen keinem zusätzlichen Risiko ausgesetzt wird, besteht keine Verpflichtung zur Konsultation der Ethikkommission. Die Anzeige gegenüber der kassenärztlichen Bundesvereinigung ist unter dem Aspekt der Wahrung des Wirtschaftlichkeitsprinzips im Rahmen der Selbstmedikation nicht notwendig.

Die Notwendigkeit zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen unter Praxisbedingungen ergeben sich aus dem AMG, den europäischen Leitlinien zur Pharmakovigilanz, den WHO-Leitlinien zur Bewertung der Eignung von Arzneimitteln für die Selbstmedikation und unter dem Aspekt der Produkthaftung. Zur Überwachung der Sicherheit der Selbstmedikation muss auch die Möglichkeit gegeben sein, einen von der Indikation abweichenden Gebrauch eines Arzneimittels zu dokumentieren und in die Auswertung einzubeziehen. Nach deutschem Recht können Anwendungsbeobachtungen als wissenschaftliches Erkenntnismaterial für Zulassungszwecke anerkannt werden, sofern sie nach wissenschaftlich nachvollziehbaren Kriterien geplant und durchgeführt wurden.

## 2.2 Sozioökonomisches Umfeld

Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen werden zur Erfassung der eigenverantwortlichen Selbstmedikation durchgeführt. Daher soll im Folgenden der Stellenwert apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen als Instrument der Arzneimittelforschung zur Überwachung der Selbstmedikation anhand der Bedeutung der Selbstmedikation in Deutschland dargestellt werden. Zunächst wird der Begriff der Selbstmedikation definiert und die Bedeutung der Selbstmedikation für die Versorgung mit Arzneimitteln aufgezeigt. Dabei werden auch die sozioökonomischen Faktoren, die ihre Entwicklung beeinflussen, erörtert.

Die Selbstmedikation ist ein integraler Bestandteil des Gesundheitssystems. Die erstmalige Verwendung des Begriffs Ende der 60er Jahre wird dem Medizin-Soziologen Prof. Dr. Manfred Pflanz (Hannover) zugeschrieben (PFLANZ 1969). Der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH), der in Deutschland insbesondere die Belange der Selbstmedikationsindustrie vertritt, definiert den Begriff als „eigenverantwortliche Maßnahmen mit rezeptfreien Arzneimitteln zur Erhaltung der Gesundheit und zur Behandlung von Gesundheitsstörungen“. (BUNDESVERBAND DER ARZNEIMITTEL-HERSTELLER 1996) Die Definition schließt damit sowohl den therapeutischen als auch den präven-

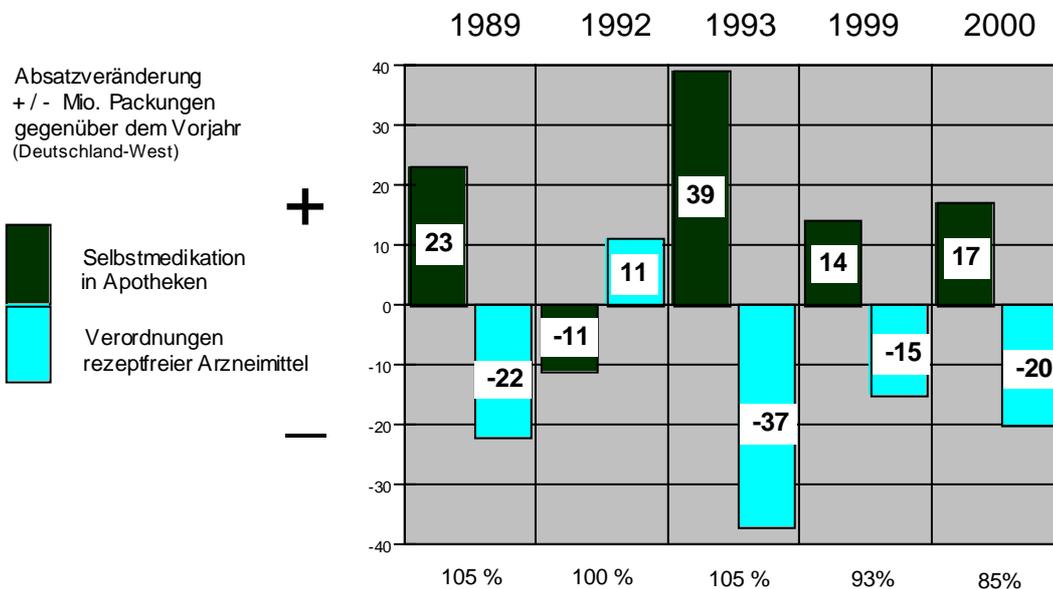
tiven Einsatz von Arzneimitteln ein. Ein vorangegangener Arztbesuch wird nicht damit in Verbindung gebracht. Die Anwendungsgebiete, die dem Patienten zur eigenverantwortlichen Behandlung zur Verfügung stehen, werden durch das Angebot an rezeptfrei erhältlichen Arzneimitteln bestimmt. Entsprechend den Bestimmungen des AMG weisen rezeptfrei erhältliche Arzneimittel ein Indikationsgebiet auf, das zur Selbstbehandlung geeignet ist und enthalten Wirkstoffe, deren Wirk- und Sicherheitsprofil hinreichend bekannt ist und einer sicheren Selbstmedikation nicht entgegen steht.

Die mengenmäßige Entwicklung am Arzneimittelmarkt ist durch zwei gegenläufige Trends gekennzeichnet. Die Zahl der ärztlichen Verordnungen ist rückläufig, während die Zahl der Selbstmedikationskäufe zunimmt. Machte der Anteil der Selbstmedikation im Jahr 1992 ungefähr ein Drittel des Gesamtmarktes aus, waren es in den Jahren 1999 und 2000 fast 40 Prozent der Medikationsfälle (DIENER 2001, o.V. Pharm Ztg 2000). Im Jahr 2002 wurden knapp 40 % aller in Deutschland abgegebenen Arzneimittel von den Patienten im Rahmen der Selbstmedikation eigenverantwortlich erworben. Der Anteil der Selbstmedikation am Gesamtmarkt rezeptfreier Arzneimittel liegt bei 59 % nach Umsatz und bei 70 % nach Zahl der gekauften Packungen (BUNDESVERBAND DER ARZNEIMITTELERSTELLER 2003). Damit ist die Selbstmedikation ein Bestandteil der Gesundheitsversorgung, der in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen hat.

Der deutsche Arzneimittelmarkt und damit auch die Selbstmedikation wird durch die gesundheitspolitischen Eingriffe beeinflusst. Seit Ende der 80er Jahre ist das deutsche System der Gesundheitsversorgung einem deutlichen Wandel unterworfen. Bereits Anfang der 70er Jahre zeichnete sich eine negative Entwicklung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ab, die im späteren Verlauf als sog. „Kostenexplosion im Gesundheitswesen“ bezeichnet wurde. Mit einer Reihe von Maßnahmen zur Kostendämpfung wurde versucht, die Beitragseinnahmen der GKV im Gleichgewicht mit den Ausgaben zu halten (HAUCK & NOFTZ 2001).

Die Steuerung von Kosten und Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung ist ein wichtiger Bestandteil der Kostendämpfungsmaßnahmen. Ein besonderes Ziel ist der Arzneimittelmarkt, der durch eine Reihe von Steuerungselementen reguliert werden soll (VON DER SCHULENBURG 1997, KAMKE 1998, MAY 2002a). Diese Kostendämpfungsmaßnahmen beeinflussen auch den Selbstmedikationsmarkt. Die vergangenen Jahre zeigen, dass die gesundheitspolitisch initiierten Verordnungsrückgänge insbesondere zu Lasten der vom Arzt verordneten rezeptfreien Arzneimittel gehen. Zwischen der Zahl der ärztlichen Verordnungen von rezeptfreien Arzneimitteln und der Zahl der Selbstmedikationskäufe besteht eine Substitutionsbeziehung. Dies zeigt die charakteristische Marktentwicklung der Jahre 1989, 1992, 1993 und 2000, in denen gesundheitspolitischen Restriktionen zum tragen kamen. Den Verordnungsrückgängen standen Mehrkäufe in fast identischer Packungszahl in der Selbstmedikation gegenüber. Eine Ausnahme ist das Jahr 1992 mit einer gegenläufigen Entwicklung, die auf den Vorzieheffekt ärztlicher Verordnungen aufgrund der drohenden Einführung des Arzneimittelbudgets zurückzuführen ist (siehe Abbildung 2) (MAY 2002a). In anderen Publikationen wird dieser Zusammenhang ebenfalls hergestellt. Er lässt sich dadurch erklären, dass die Ärzte eine Überschreitung des Budgets vermeiden wollen, indem sie ihre Patienten verstärkt zum Kauf rezeptfreier Arzneimittel anleiten. Seit 1992 ist das Volumen des Selbstmedikationsmarktes um 27 % gestiegen. Somit wird die Ausweitung des Selbstmedikationsmarktes durch den Rückgang der ärztlichen Verordnungen, die durch die gesetzlichen

Eingriffe ausgelöst werden, gefördert (SCHÖFFSKI 1996, WÄHLING & VON DER SCHULENBURG 1999, FRICKE et al 2000, BUNDESVERBAND DER ARZNEIMITTEL-HERSTELLER 2000).

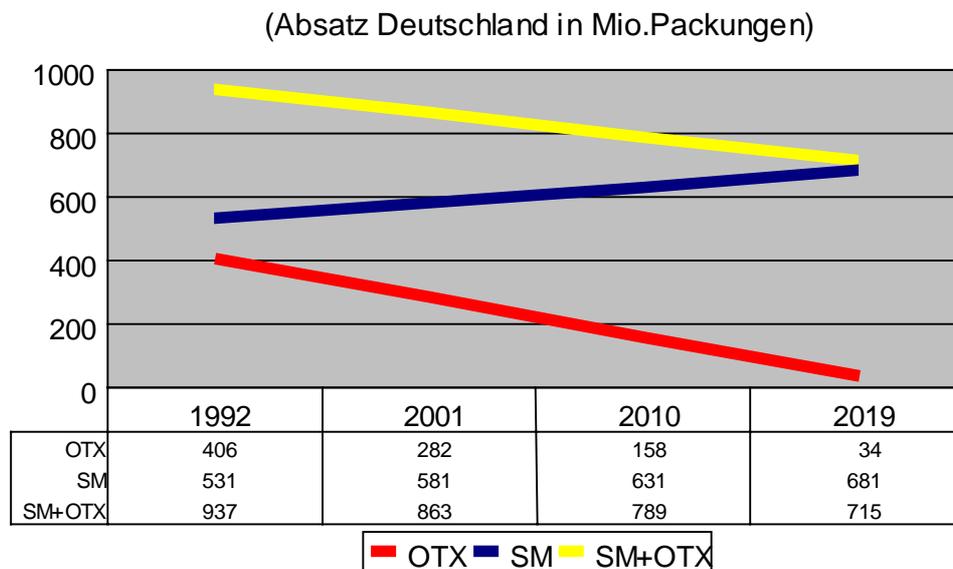


Substitutionskoeffizienten:

Die Substitutionskoeffizienten sind definiert als Betrag der Relation zwischen der Veränderung des Volumens der Selbstmedikation zur Veränderung der Verordnungszahl, multipliziert mit 100.

**Abbildung 2: Substitutionsbeziehung zwischen ärztlichen Verordnungen und der Selbstmedikation beispielhaft dargestellt an den Jahren 1989, 1992, 1993, 1999 und 2000 (MAY 2002a).**

Eine Untersuchung über die Effekte staatlicher Regulierungen auf das Nachfrageverhalten von OTC-Anwendern prognostiziert, dass im Jahre 2020 keine rezeptfreien Arzneimittel mehr verordnet werden (OTX) und die Selbstkäufe (SM) die zurückgehenden Verordnungen zu einem beträchtlichen Teil kompensiert haben. Da die Zahl der Selbstkäufe den Rückgang der Verordnungen jedoch nicht vollständig kompensiert, wird die gesamte Menge rezeptfreier Arzneimittel (OTX+SM) rückläufig sein, die eigenverantwortliche Selbstmedikation wird jedoch zunehmen (Abbildung 3) (MAY 2001).



Quelle: Eigene Berechnungen; Daten 2001: IMS Health, OTC Report 12 MW 2/01

### Abbildung 3: Einfache Trendprojektion der Marktentwicklung von 1992 – 2001 (MAY 2001)

Auch unabhängig von gesundheitspolitisch initiierten Eingriffen weitet sich der Selbstmedikationsmarkt aus. Die demografische Entwicklung zeigt eine zunehmende Überalterung der Gesellschaft, die mit einer Zunahme der Morbidität einhergeht. Hinzu kommt das gesteigerte Gesundheitsbewusstsein und die Bereitschaft, Geld für die eigene Gesundheit auszugeben. Diese Faktoren geben vor allem der Selbstmedikation Wachstumsimpulse (WÄHLING & VON DER SCHULENBURG 1999, DITZEL 2000, RAHNER 2002).

Einen weiteren entscheidenden Schub erfährt die Selbstmedikation durch die Entlassung von Substanzen aus der Verschreibungspflicht (RX-OTC Switch). Damit können Präparate, die ehemals nur vom Arzt verordnet werden konnten, vom Patienten selbst ohne Rezept gekauft werden. Nach einem Beschluss des Rates der europäischen Gesundheitsminister im Jahr 1996 soll der Selbstmedikation ein größerer Rahmen eingeräumt werden (FINK-ANTHE 2003). Deutschland ist neben Großbritannien eines der fortschrittlichsten Länder hinsichtlich der Entlassung von Arzneistoffen aus der Verschreibungspflicht. Seit 1983 wurden in Deutschland 46 Substanzen für 19 verschiedene Anwendungsgebiete aus der Verschreibungspflicht entlassen (BUNDESVERBAND DER ARZNEIMITTEL-HERSTELLER 2001). Im Zuge der Umstrukturierung des deutschen Gesundheitswesens wird die Eigenverantwortung des Einzelnen für seine Gesundheit gefördert. Daher ist anzunehmen, dass das politische Klima auch zukünftig Entlassungen aus der Verschreibungspflicht begünstigen wird, sofern keine Sicherheitsrisiken bestehen und die Beschwerden bzw. die Erkrankung einfach zu diagnostizieren sind. Dieser Trend ist auch international zu beobachten (BLENKINSOPP & BRADLEY 1996, BRADLEY & BLENKINSOPP 1996, SCHMITH 1998).

Die Patienten stehen der Selbstmedikation positiv gegenüber. Eine Befragung im Auftrag des Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller (BAH) mit 1.000 GKV-Versicherten zeigt, dass die Patienten bereit sind, im Bereich der leichten Erkrankungen mehr Eigenverantwortung zu übernehmen. Mit Hilfe der Beratung durch den Apotheker trauen

sich drei von vier Befragten mehr eigenverantwortliche Entscheidungen bei rezeptfreien Arzneimitteln zu (O.V. DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG 2000). Eine weitere Untersuchung des BAH aus dem Jahr 1998, bei der 10.000 Personen befragt wurden, zeigt die Bedeutung der Selbstmedikation aus Sicht des Patienten: 62 % der Bundesbürger über 15 Jahre betreiben innerhalb eines Halbjahres regelmäßig Selbstmedikation zur Therapie oder Prävention von Befindlichkeitsstörungen (BUNDESVERBAND DER ARZNEIMITTLERHERSTELLER 1999).

Allerdings müssen die Konsequenzen der zunehmenden eigenverantwortlichen Behandlung durch den Patienten bedacht werden. Die Verlagerung der ärztlich kontrollierten Therapie zum Patienten vermindert die Möglichkeiten, den Arzneimittelgebrauch zu überwachen. Es besteht die Gefahr, dass die nicht sach- und bestimmungsgemäße Anwendung und der Missbrauch von Medikamenten zunimmt, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten nicht beachtet werden oder auftretende Nebenwirkungen nicht erfasst werden (KENNEDY 1996, THOMAS & NOYCE 1996, UEHLEKE & STEINHOFF 2001). Daher wird die Entwicklung und Etablierung praktikabler Methoden zur Erfassung unerwünschter Ereignisse im Rahmen der Selbstmedikation gefordert (REEVES et al 1999, CLARK et al 2001). Kurzfristige Kosteneinsparungen können durch langfristige Effekte einer nicht bestimmungsgemäßen Anwendung und einer verzögerten ärztlichen Behandlung aufgehoben werden. Damit muss unter Sicherheitsaspekten auch die Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation und die Befähigung des Patienten zur Selbstdiagnose überwacht werden (BRASS 2001).

Für die Sicherheit der Selbstmedikation kommt der Versorgung der Patienten mit arzneimittel- und indikationsspezifischen Informationen eine besondere Bedeutung zu. Voraussetzung und damit entscheidender Punkt für eine adäquate Selbstmedikation ist die Versorgung des Patienten mit den relevanten Informationen. Deshalb kommt dem Apotheker eine Schlüsselrolle zu, dessen Beratungskompetenz und -leistung ein wesentlicher Faktor für eine sichere Selbstbehandlung ist. Ein verbesserter Informationsstand der Patienten soll die Sicherheit erhöhen. Gleichzeitig besteht die Notwendigkeit einer engeren Zusammenarbeit zwischen Arzt und Apotheker („collaborative care“), die ebenfalls zur Erhöhung der Sicherheit und Effizienz beitragen soll (BLENKINSOPP & BRADLEY 1996, BOND & BRADLEY 1996, BRADLEY & BLENKINSOPP 1996, THOMAS & NOYCE 1996). Eine verstärkte und qualitativ verbesserte pharmazeutische Betreuung durch die Apotheken soll die Sicherheit der eigenverantwortlichen Selbstmedikation erhöhen (CHAMBERS et al 1997, SCHULKE 1998, REEVES et al 1999, MACFADYEN et al 2001). Apotheken können aufgrund ihrer Verbrauchernähe zur effizienten Anwendung von Arzneimitteln und damit auch zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten beitragen (SCHAEFER 1996, KRISHNAN & SCHAEFER 1999, O.V. PHARM ZTG 2002a, o.V. PHARM ZTG 2002b).

Auch für den pharmazeutischen Unternehmer ist die bestimmungsgemäße Anwendung der Präparate von Bedeutung: Experten der pharmazeutischen Industrie sehen durch die Zunahme der Selbstmedikation einen wachsenden Informationsbedarf. Die Patienten entwickeln sich zum mündigen, gut informierten Käufer von Gesundheit (FRICKE et al 2000). Eine Befragung von 1.200 Apotheken-Kunden in sechs europäischen Ländern, die ein Selbstmedikationsprodukt in der Apotheke gekauft haben, zeigte, dass die Patienten mehr Information wünschen. 71 % der Befragten bejahte die Frage, ob sie gerne mehr Information von ihrem Apotheker zu OTC-Arzneimitteln hätten (STIEVE 2002).

Die Selbstmedikation ist ein wichtiger Bestandteil der Gesundheitsversorgung in Deutschland, dessen Trend zu Ausweitung sich aufgrund der soziodemografischen Entwicklungen und der gesundheitspolitischen Maßnahmen zur Kostendämpfung voraussichtlich fortsetzen wird. Damit kommt der Überwachung der Sicherheit der Selbstmedikation eine wachsende Bedeutung zu. Die Entwicklung und Etablierung praktikabler Methoden wurden zur Überwachung der Sicherheit der Selbstmedikation bereits gefordert. Zu diesem Zweck können nicht-intervenierende Studien und somit auch apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen eingesetzt werden. Mit diesem Instrument kann die eigenverantwortliche Selbstmedikation ohne ärztliche Kontrolle erfasst werden. Dabei kann nicht nur der bestimmungsgemäße oder bestimmungswidrige Gebrauch erfasst werden, sondern es können auch Informationsdefizite und andere Faktoren identifiziert werden, die die Anwendungssicherheit in der Selbstmedikation beeinflussen. Damit kommt nicht nur der eigenverantwortlichen Selbstmedikation, sondern auch den Instrumenten zur Überwachung einer sicheren Selbstbehandlung eine wachsende Bedeutung zu.

### **3. Methode zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen**

#### **3.1 Planung und Durchführung**

Anwendungsbeobachtungen wurden bislang in der Regel in Zusammenarbeit mit dem Arzt durchgeführt. Daher beziehen sich die Empfehlungen des BfArM für die Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen im wesentlichen auf arztgestützte Anwendungsbeobachtungen, auch wenn sie die Möglichkeit einer Kooperation mit anderen Heilberufen als dem Arzt explizit erwähnen. Daher ist im Hinblick auf apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen zu untersuchen, ob die Empfehlungen des BfArM auch auf apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen angewendet werden können und ob bzw. welche Modifikationen erforderlich sind.

Grundsätzlich müssen bei der Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen zwei Aspekte berücksichtigt werden: das Ziel und die Methode der Datenerhebung. Da die Wahl der Art und Weise für die Datenerhebung vom Ziel abhängig ist, müssen zunächst die Fragestellungen, die mittels einer Anwendungsbeobachtung beantwortet werden können, umrissen werden. Die BfArM-Empfehlungen definieren drei Zielkategorien:

- a) Gewinn von Erkenntnissen zur und aus der Arzneimittel-Utilisation; Gewinn von Erkenntnissen über direkte, indirekte oder intangible Kosten;
- b) Vertiefen von Erkenntnissen zu bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen; Erweitern von Erkenntnissen zu unbekanntem unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen;
- c) Erweitern von Erkenntnissen zur Wirksamkeit.

Damit unterteilt das BfArM die möglichen Zielsetzungen in die Bereiche Arzneimittel-Utilisation und Pharmakoökonomie, Arzneimittelsicherheit und Wirksamkeit, wobei die aufgezeigten Zielsetzungen immer im Zusammenhang mit der routinemäßigen Anwendung zu sehen sind. Das Hauptaugenmerk wird auf die Generierung von Daten zur Arzneimittelsicherheit und zur bestimmungsgemäßen Anwendung gelegt (MICHAELIS 1992, VICTOR et al 1991, MARTINEZ & NOACK 1998, DE LA HAYE 2000). Hinzu kommt die

Prüfung der Reproduzierbarkeit von Ergebnissen der klinischen Prüfung unter Routinebedingungen, denn *„nach der Zulassung können Einnahmeverhalten und Multimedikation eine größere Rolle spielen als vorhergesehen.“* (LEWIS & SPITZER 1995).

Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen in der Selbstmedikation verfolgen grundsätzlich dieselben Zielsetzungen arztgestützte Untersuchungen, wobei die Fragestellungen möglicherweise etwas anders gelagert sind. Im Fokus steht die Selbstmedikation und damit der eigenverantwortliche Umgang mit Arzneimitteln durch den Patienten selbst. Daher ist von Interesse, ob der Patient sicher und verantwortungsbewusst mit den Präparaten umgeht. Hierzu zählen Fragestellungen wie beispielsweise die Fähigkeit zur eigenständigen Diagnosestellung, die Erfassung von Fehlanwendungen, Missbrauch und Anwendungsfehlern ebenso wie die Beachtung von Wechselwirkungen und Tageshöchst dosierungen sowie die Praktikabilität und Handhabbarkeit. Damit spielt der Erkenntnisgewinn zur Arzneimittel-Utilisation möglicherweise eine größere Rolle als bei arztgestützten Anwendungsbeobachtungen.

Für die unterschiedlichen Zielsetzungen stehen verschiedene Formen der Anwendungsbeobachtungen zur Verfügung. Die BfArM-Empfehlungen unterscheiden Fallserien sowie einarmige und mehrarmige Kohortenstudien. Darüber hinaus teilen sie die verschiedenen AWB-Formen ein in:

- arzneimittelorientierte Anwendungsbeobachtungen (ohne Vergleichsgruppe),
- indikationsorientierte Anwendungsbeobachtungen (mit zwei oder mehr Vergleichsgruppen),
- selektive Anwendungsbeobachtungen (an ausgewählten Patientengruppen)

In den Empfehlungen wird darauf hingewiesen, dass für die Erweiterung der Erkenntnisse zur Wirksamkeit und auch für den Erkenntnisgewinn zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen mehrarmige Kohortenstudien im Vergleich zur Beobachtung nur eines Behandlungsprinzips aussagekräftiger sind. Anwendungsbeobachtungen sind grundsätzlich prospektiv, können jedoch auch mit zurückverlegtem Anfangspunkt durchgeführt werden. Diese methodischen Ansätze können für arzt- oder apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen gleichermaßen genutzt werden. Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen können mit und ohne Vergleichsgruppe oder auch selektiv, an ausgewählten Patientengruppen durchgeführt werden.

Ein wichtiger Aspekt bei der Durchführung von Anwendungsbeobachtungen ist das Ausmaß der Intervention. Einerseits ist das herausragende Merkmal der Anwendungsbeobachtung die weitest gehende Nicht-Intervention, andererseits müssen jedoch standardisierte Bedingungen geschaffen werden, die eine systematische Erfassung und Dokumentation der Daten und eine Auswertung nach wissenschaftlichen Methoden erlauben. Dadurch entsteht ein Spannungsfeld zwischen dem reinen Beobachten und der Standardisierung (KOCH et al 1996). In diesem Kontext liefern die BfArM-Empfehlungen Anhaltspunkte: die Nicht-Intervention bezieht sich hauptsächlich auf die Therapie- und Behandlungsfreiheit des Arztes, die nicht durch studienspezifische Vorgaben eingeschränkt werden darf. Dies umfasst folgende Punkte:

- *„ob überhaupt oder mit welchem Arzneimittel zu therapieren ist;*
- *wie die Modalitäten der Behandlung sind (Dosis, Applikationsart);*

- *unter welchen Umständen die Therapie abgesetzt bzw. geändert wird.“*

Vorgaben, die für das systematische Beobachten erforderlich sind, wie beispielsweise Art und Umfang der Dokumentation und deren Kontrolle, fallen nicht unter den Begriff der Nicht-Intervention. Sie sind erforderlich, da so die Beobachtungsgleichheit sowie eine ausreichende hohe Qualität und Vollständigkeit der Daten erreicht wird.

Des Weiteren ist bei der Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen zu beachten, dass „soweit Indikationsangaben gemacht werden, (...) diese der zugelassenen Indikation entsprechen (müssen)“ (BfARM 1998). Grundsätzlich muss die Datenerhebung gemäß den deutschen Arzneimittelprüfrichtlinien innerhalb der zugelassenen Indikation erfolgen. Dies schließt die Erfassung und Auswertung von Anwendungen außerhalb der zugelassenen Indikation aus. Mit Hilfe von apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen sollen jedoch Daten erhoben werden, mit denen die Anwendungssicherheit eines Arzneimittels in der Selbstmedikation beurteilt werden kann. Hierunter fällt auch die bestimmungsgemäße Anwendung. Um eine von der Zulassung abweichende Arzneimittelanwendung feststellen zu können, sollte die Möglichkeit gegeben sein, den Gebrauch außerhalb der Zulassung, Fehlanwendungen oder Missbrauch zu dokumentieren. Auch für arztgestützte Anwendungsbeobachtungen ist dies von Bedeutung, da das bereits bekannte Wissen erweitert werden soll und eine Eingrenzung auf eine zulassungskonforme Anwendung dem möglicherweise entgegensteht. Allerdings darf durch eine Anwendungsbeobachtung ein nicht zulassungskonformer Gebrauch nur erfasst, aber nicht gefördert werden.

Essentielle Bestandteile einer Anwendungsbeobachtung sind Beobachtungsplan, Erhebungsbogen sowie der Auswertungs- bzw. Abschlussbericht. Sie legen das methodische, wissenschaftlich zielgerichtete Vorgehen fest. Im Folgenden wird auf diese Elemente einer Anwendungsbeobachtung eingegangen, da die inhaltliche Standardisierung dieser Elemente ein wesentlicher Ansatz ist, das Qualitätsniveau von (pharmako-) epidemiologischen Untersuchungen zu erhöhen (ANDREWS et al 1996).

#### Beobachtungsplan

Während in den Empfehlungen der AGNP (ARBEITSGRUPPE „PHASE-IV-FORSCHUNG“ DER AGNP 1994) zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen aus dem Jahr 1994 noch diskutiert wurde, ob die Erstellung eines Studienplanes bei einer Beobachtungsstudie überhaupt erlaubt ist, wird er in den Empfehlungen des BfArMs ausdrücklich gefordert und detailliert auf seinen Inhalt eingegangen. Er soll dem aktuellen Stand der medizinischen und biometrischen Wissenschaft entsprechen, sich am routinemäßigen Vorgehen orientieren, eine strukturierte, systematische Beobachtung ermöglichen und mindestens folgende Angaben enthalten:

- Fragestellung mit Begründung, warum die Anwendungsbeobachtung das geeignete Instrument ist
- zu erhebende Merkmale
- Diskussion möglicher Störgrößen und Maßnahmen für ihre Kontrolle
- Definition der einzubeziehenden Patienten
- Begründung der Zahl einzubeziehender Patienten
- Beschreibung des Patientenzugangs und ggf. der Auswahl von Ärzten (oder anderen Heilberufen)

- Maßnahmen zur Erreichung der Repräsentativität
- Zeitraster der Beobachtung und Dauer der Studie
- Beschreibung der Erhebungsinstrumente sowie Art und Umfang der Dokumentation
- Regelung der Berichtswege von UAW
- Beschreibung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung
- Beschreibung der statistischen Auswertung
- Regelung der Verantwortlichkeiten (Leitung und Koordination der Studien, Biometrie, Sponsor etc.)
- Regelung der Berichterstellung

Nachdem die zu untersuchende Fragestellung definiert ist, soll die Zielgruppe, d.h. das Patientenkollektiv, möglichst genau charakterisiert werden. Dies ist zur Interpretation der Ergebnisse und zur Beurteilung der Repräsentativität erforderlich. Maßnahmen, zur Sicherstellung der Repräsentativität der Untersuchung werden in den BfArM-Empfehlungen unter Punkt 9. „Repräsentativität“ ausdrücklich gefordert: *„Da AWB in Ergänzung zu klinischen Prüfungen Ergebnisse bei der routinemäßigen Anwendung von Arzneimitteln liefern sollen, muß durch geeignete Maßnahmen dafür Sorge getragen werden, daß die in eine AWB einbezogenen Patienten und Ärzte sowie das therapeutische Vorgehen ein möglichst repräsentatives Abbild der medizinischen Praxis geben.“* Bei selektiven Anwendungsbeobachtungen, die ausgewählte Gruppen von Patienten untersuchen, sollen die Selektionskriterien angegeben werden. Auch die Auswahl der Ärzte oder Apotheker, die in die Durchführung involviert werden, soll möglichst detailliert beschrieben werden. Dazu zählen Merkmale, die Aussagen über die Repräsentativität ermöglichen, wie z.B. die Fachrichtung der Ärzte, die regionale Auswahl, Größe und Lage der Arztpraxis bzw. der Apotheke und die Art ihrer Auswahl (ARBEITSGRUPPE „PHASE-IV-FORSCHUNG“ DER AGNP 1994).

Auch wenn bei Anwendungsbeobachtungen eine klassische Fallzahlschätzung wie in der klinischen Prüfung nicht möglich ist, sollte nach den Vorgaben des BfArM die angestrebte Patientenzahl aus statistischer Sicht begründet werden. Dies ist möglich, wenn beispielsweise eine bereits bekannte Nebenwirkung erfasst werden soll. Dann kann das Konfidenzintervall dieser Nebenwirkung zur Begründung herangezogen werden (HERBOLD 2000b). Bei rein beobachtenden Anwendungsbeobachtungen kann - mit Blick auf die Zielsetzung der realitätsnahen Abbildung der medizinischen Praxis - auf die Repräsentativität des Patientenkollektivs fokussiert werden. Beispielsweise können die Patientengruppen mit repräsentativen Stichproben, die aus der Marktforschung oder Zentralregistern (z.B. IMS oder Zentralinstitut der KBV) gezogen werden, verglichen werden (ARBEITSGRUPPE „PHASE-IV-FORSCHUNG“ DER AGNP 1994, HERBOLD 2000b).

Da Anwendungsbeobachtungen häufig zur Quantifizierung von bereits bekannten UAW und zur Identifizierung unbekannter UAW genutzt werden, müssen gemäß den BfArM-Empfehlungen die Berichtswege zur Meldung von UAW im Beobachtungsplan festgelegt werden. Bei arztgestützten Untersuchungen liegt den Unterlagen in der Regel bereits ein Bogen zur Meldung von unerwünschten Ereignissen an den pharmazeutischen Hersteller bei. Für schwerwiegende UAW besteht eine sofortige Meldepflicht. Der Stufenplanbeauftragte des pharmazeutischen Unternehmers übernimmt dann die

weitere Abklärung und meldet den Fall gemäß den gesetzlichen Anforderungen (§ 29 Abs. 1 AMG) ggf. an das BfArM. Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse, die nicht im Verdacht eines Zusammenhangs mit der Arzneimittel-Einnahme stehen, sollen entsprechend den europäischen Pharmakovigilanz-Leitlinien (CPMP/PHVWP/108/99) und der 3. Bekanntmachung des BfArM und des Paul-Ehrlich-Institutes zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmisbrauch (BFARM & PEI 1996), nicht einzeln berichtet werden, sondern im Abschlussbericht zusammengefasst und medizinisch bewertet werden.

Zur Vorgehensweise bei Anwendungsbeobachtungen in Zusammenarbeit mit anderen Heilberufen wie beispielsweise mit Apothekern werden keine weiterführenden Vorgaben gemacht. Wenn bei der Durchführung apothekenbasierter Anwendungsbeobachtung die Angaben zu unerwünschten Ereignissen auf der Selbstauskunft der Patienten basieren, können sie aufgrund der Anonymisierung nicht zurückverfolgt und nicht auf Kausalität mit der Arzneimittelanwendung geprüft werden. Dies hat Konsequenzen für den Umgang und die Quantifizierung von unerwünschten Ereignissen. Wenn ein schwerwiegendes Ereignis dokumentiert werden würde, könnte es zwar den Behörden gemeldet werden, die Prüfung eines eventuellen kausalen Zusammenhangs wäre jedoch nicht möglich. Gemäß der 3. Bekanntmachung zur Meldung von Nebenwirkungen sollen alle systematischen Erhebungen unter dem Aspekt der Arzneimittelsicherheit ausgewertet werden, wobei Anwendungsbeobachtungen explizit genannt werden. Nach Abschluss der Untersuchung können alle nicht schwerwiegenden Ereignisse gelistet werden. Da bei einer direkten anonymisierten Befragung der Patienten jedoch die Kausalitätsprüfung fehlt, könnte die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen falsch eingeschätzt werden. In diesem Zusammenhang ist die Frage zu klären, wie die in apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen dokumentierten unerwünschten Ereignisse bewertet werden können und ob bzw. in welchem Umfang sie in die Sicherheitsbewertung einer Substanz einfließen können.

### Erhebungsbogen

Zur Gestaltung des Erhebungsbogens formuliert das BfArM in seinen Empfehlungen keine spezifischen Anforderungen. Die AGNP unterscheidet bei der inhaltlichen Gestaltung des Beobachtungsplans zwischen generell notwendigen und indikations- bzw. arzneimittelspezifischen Angaben. Diese werden als Kernmodule (generell notwendige) und AWB-spezifische (indikations- oder medikamentenabhängige) Module bezeichnet (ARBEITSGRUPPE „PHASE-IV-FORSCHUNG“ AGNP 1994). Eine Übersicht der möglichen Angaben gibt Tabelle 9.

**Tabelle 9: Inhaltliche Gestaltung des Dokumentationsbogens einer Anwendungsbeobachtung**

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Kernmodule</b> (generelle Inhalte)	<b>AWB-spezifische Module</b> (Indikations- bzw. Arzneimittel-spezifische Inhalte)
<b>vor Beginn</b>	<b>Demografie/Biografie</b> (Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Bildungsstand, Familienstand, Beschäftigungsstatus)	
	<b>Anamnese</b> (Dauer der Erkrankung, Zeitintervall seit Ersterkrankung, Leitsymptome, Schweregrad)	
	<b>Diagnose</b> (Verordnungs- oder Einnahme-relevant)	
	<b>Begleitumstände</b> (Komedikation, Begleiterkrankungen, Vormedikation, allgemeine Maßnahmen zur Besserung)	
<b>im Verlauf der Beobachtung</b>	<b>Veränderungen der Begleitumstände</b> (Komedikation, allgemeine Maßnahmen, Krankschreibung, stationäre Behandlung, Zusatzbehandlung)	<b>Dosierung</b> (Initialdosis, Höhe der Einzeldosis, Einnahmehäufigkeit)
		<b>unerwünschte Ereignisse</b>
		<b>AM-Utilisation</b> (Compliance, Praktikabilität, Zeitpunkt und Umstände der Einnahme)
<b>am Ende</b>		<b>Wirksamkeit</b> (im Zeitverlauf)
		<b>Wirksamkeit</b> (globale Beurteilung)
		<b>Verträglichkeit</b> (globale Beurteilung)
		<b>AM-Utilisation</b> (globale Beurteilung Praktikabilität, Compliance)
		<b>Fortsetzung oder Abbruch der Behandlung</b>

Zusätzlich zu den generellen und den indikations- bzw. arzneimittelspezifischen Inhalten können weitere Merkmale erfragt werden. Dabei kann es sich beispielsweise um wirtschaftlich relevante Daten oder um weiterführende soziodemografische Informationen handeln, die für pharmakoökonomische Fragestellungen benötigt werden. Basierend auf der Selbstauskunft der Patienten kann auch der Effekt der Arzneimitteleinnahme auf die Befindlichkeit und die Lebensqualität erfasst und bewertet werden (ARBEITSGRUPPE „PHASE-IV-FORSCHUNG“ AGNP 1994).

Die inhaltliche Gestaltung des Dokumentationsbogens könnte insbesondere für apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen, bei denen die Erhebungsbogen von den Patienten ohne fachliche Unterstützung selbst ausgefüllt werden, von Bedeutung sein. Es muss berücksichtigt werden, dass Aufbau und Art der Fragen einen Einfluss auf den Rücklauf und das Ergebnis haben könnten. Geschlossene Fragen könnten den

Befragten durch die Vorgabe möglicher Antworten beeinflussen bzw. einschränken. Freitextangaben wiederum könnten die Bandbreite der möglichen Antworten erheblich erweitern, dadurch aber unter Umständen die Auswertung erschweren. Der Umfang des Dokumentationsbogens, seine Struktur und seine optische Gestaltung können die Bereitschaft der Patienten zur Teilnahme und die Qualität des Rücklaufs hinsichtlich Vollständigkeit und Plausibilität der Daten beeinflussen. Ein kurz gehaltener Bogen mit logischem Aufbau, sprachlich einfach gestalteten Fragen, mit ansprechendem und übersichtlichem Layout, der intuitiv beantwortet werden kann, hat eher Chancen auf einen qualitativ und quantitativ guten Rücklauf als ein Erhebungsbogen, der zeitaufwendiger und komplizierter erscheint (MAYER 2002). Diese Aspekte können bei der Durchführung apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen praxisrelevant sein und werden daher bei der Untersuchung der Praxisbeispiele berücksichtigt.

#### Auswertungs- bzw. Abschlussbericht

In den Empfehlungen des BfArM werden keine inhaltlichen Anforderungen an den Abschlussbericht gestellt. Sie fordern lediglich, dass die Regelung der Berichtserstellung bereits im Beobachtungsplan festgelegt sein sollte. Darüber hinaus soll der Bericht innerhalb einer angemessenen, nicht näher spezifizierten Frist erstellt werden und eine biometrische Auswertung sowie eine medizinische Bewertung enthalten. Die europäischen Pharmakovigilanz-Leitlinien (CPMP/PHVWP/108/99) hingegen geben eine Frist von drei Monaten nach Beendigung der Untersuchung vor, in der möglichst ein vollständiger Abschlussbericht bei den zuständigen Behörden vorliegen sollte. Sollte dies nicht möglich sein, genügt vorab ein Kurzbericht, der jedoch spätestens nach weiteren drei Monaten durch einen umfassenden Abschlussbericht ergänzt werden sollte, so dass innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der Untersuchung der vollständige Bericht bei der Behörde vorliegt. Inhaltlich sollte er sich nach europäischer Auffassung an den GCP-Leitlinien (CPMP/ICH/135/95) für klinische Prüfungen orientieren.

Bei der Untersuchung der Praxisbeispiele apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen sollen die BfArM-Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen auf ihre Gültigkeit und Praktikabilität für apothekenbasierte Untersuchungen überprüft werden. Unterschiede zwischen arzt- und apothekengestützten Untersuchungen könnten in der überwiegenden Zielsetzung, der Gestaltung des Erhebungsbogens und dem Umgang mit den unerwünschten Ereignissen liegen. Im Vergleich zu arztgestützten Anwendungsbeobachtungen könnte die Zielsetzung zur Beurteilung der Arzneimittelsicherheit in der Selbstmedikation stärker auf die Arzneimittel-Utilisation fokussieren. Wird der Patient als direkte Informationsquelle in die Untersuchung einbezogen, ist von Interesse, welchen Einfluss Umfang, Inhalt und Aufmachung des Erhebungsbogens auf die Qualität und den Rücklauf der Datenerhebung haben. Bei der Erfassung von unerwünschten Ereignissen im Rahmen von direkten, anonymisierten Patientenbefragungen wie beispielsweise apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen bedarf die fehlende Kausalitätsprüfung besonderer Berücksichtigung.

### 3.2 Datenmanagement und Auswertung

Das Datenmanagement und die Auswertung gehören zu den qualitätsbestimmenden Faktoren einer Anwendungsbeobachtung. Im Hinblick auf apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen ist zu untersuchen, ob diesbezüglich Unterschiede zwischen arzt- und apothekengestützten Untersuchungen bestehen. Im Folgenden wird dieser Themenbereich anhand der BfArM-Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen (BFARM 1998), ergänzt durch Hinweise aus der Literatur, diskutiert.

Zum Datenmanagement und zur Auswertung der Daten formuliert das BfArM in seinen Empfehlungen allgemeine Anforderungen. Unter Punkt 8. „Qualitätssicherung“ wird gefordert, dass *„mögliche Verzerrungen durch ein entsprechendes Studiendesign und/oder eine adäquate Datenanalyse“* minimiert, die Vollständigkeit und Validität der Daten gesichert und Mängel frühzeitig erkannt und beseitigt werden sollen. Gemäß Punkt 10. „Statistische Auswertung“ sollen die Daten mit *„problemadäquaten biometrischen Methoden“* ausgewertet werden, wobei das Vorgehen vorab im Studienplan festgelegt werden soll und spätere Abweichungen zu begründen sind.

In der Literatur finden sich weiterführende Hinweise und Empfehlungen für die Vorgehensweise. Da Anwendungsbeobachtungen meist mit vielen Zentren und großen Patientenzahlen durchgeführt werden, muss das Datenmanagement als Grundlage der statistischen Auswertung sorgfältig geplant und durchgeführt werden. In der Regel werden verschiedene Datenbanken benötigt:

- Honorierungsdatenbank,
- Patientendatenbank,
- UE-Datenbank.

Die Honorierungsdatenbank verwaltet alle Angaben zum Arzt/Heilberufler (Adresse, Bankverbindung, Zahl der dokumentierten und honorierten Patienten) und wickelt die Honorierung ab. Durch die Honorierungslisten liefert sie jederzeit einen Überblick über den Status der Anwendungsbeobachtung. Diese Datenbank sollte von der Patientendatenbank getrennt sein, damit der Datenschutz aller beteiligten Personen gewährleistet ist. Die Patientendatenbank speichert die Patienteninformationen und bildet die Grundlage für die biometrische Auswertung. In der UE-Datenbank werden die auftretenden unerwünschten Ereignisse erfasst (HERBOLD 2000c, ARBEITSGRUPPE „PHASE-IV-FORSCHUNG“ DER AGNP 1994) .

Die Datenerfassung erfolgt aufgrund der großen Patientenzahlen in der Regel einfach in Kombination mit entsprechenden Fehlerkontrollen. Die Dokumentationsbogen sollten möglichst mit einer Zentrums- und Patientennummer versehen sein. Während und nach der Eingabe werden die Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Bei arztgestützten Untersuchungen sind Rückfragen zur Vervollständigung und zur Korrektur der Angaben beim Arzt möglich. Bei apothekenbasierten Untersuchungen in der Selbstmedikation, bei der die Daten anonymisiert eingehen, sind keine Rückfragen möglich. Daher sollte bereits vor Beginn der Untersuchung im Beobachtungsplan festgelegt werden, wie mit fehlenden oder unplausiblen Daten umgegangen werden soll. Dann können beispielsweise offensichtlich vertauschte Werte, z.B. Größe und Gewicht, nach

den festgelegten Regeln korrigiert werden. Unplausible Daten, die nicht abgeklärt werden können, werden in der Regel auf „missing“ gesetzt und nicht in die Auswertung einbezogen. Auf Plausibilität können die Daten durch sogenannte range checks oder consistency checks geprüft werden. Bei range checks wird bereits während der Eingabe geprüft, ob die Angaben innerhalb der zu erwartenden Bandbreite liegen. Bei consistency checks werden die Daten nach der Eingabe geprüft, indem die Angaben zu einander in Beziehung gesetzt werden und ihre Konsistenz geprüft wird (HERBOLD 2000c).

Nach der Eingabe werden die Daten für die Auswertung kodiert. Geschlossenen Fragen wird ein numerischer Code zugewiesen. Freitextangaben sollten soweit wie möglich mit standardisierten Codier-Systemen verschlüsselt werden:

- Diagnosen und Begleiterkrankungen (ICD<sup>5</sup>, MedDRA<sup>6</sup>).
- UE (WHO-ART<sup>7</sup>, MedDRA),
- Medikamente (WHO Drug Reference List (ATC<sup>8</sup>)).

Bei unerwünschten Ereignissen sollte entsprechend der Vorgaben zur Meldung von Nebenwirkungen ein Listing der Einzelangaben erstellt werden und die Originalangaben der Ärzte und Patienten erhalten bleiben, damit auch nachträglich darauf zurückgegriffen werden kann (HERBOLD 2000c, DIETRICH 2002).

Die Auswertung einer Anwendungsbeobachtung kann aufgrund ihres nicht-intervenierenden Charakters zunächst nur deskriptiv sein. Darüber hinaus können zum Aufzeigen von Zusammenhängen und Strukturen statistische Methoden der beschreibenden und schließenden Statistik im Sinne einer explorativen Datenanalyse (EDA) genutzt werden. Im Unterschied zur konfirmatorischen Statistik wird dabei nicht von einer vorab formulierten Hypothese ausgegangen, sondern neue Hypothesen auf Basis der beobachteten Strukturen im Verlauf der Auswertung formuliert. Diese können durch grafische Methoden der EDA ergänzt werden. Ein konfirmatorischer Kausalitätsnachweis ist jedoch nicht möglich.

Die erhobenen Merkmale werden in der Regel mit folgenden statistischen Kenngrößen dargestellt und analysiert:

- Stichprobenumfang,
- absolute und relative Häufigkeiten,
- Mittelwert und Standardabweichung,
- Median,
- Quartilen bzw. Perzentilen,
- Konfidenzintervall.

Einige Autoren weisen ausdrücklich darauf hin, dass bei epidemiologischen Untersuchungen die Angabe des Konfidenzintervalls (CI) bei Zusammenhängen von Merkmalen sinnvoller ist als die Angabe des p-Wertes, der ein statistisch signifikantes Ergeb-

---

5 Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2004.

6 Maintenance and Support Services Organization (MSSO) 2004.

7 WHO Collaborating Centre for Drug Statistic and Methodology 2003b.

8 WHO Collaborating Centre for Drug Statistic and Methodology 2003a.

nis bezeichnet. Das Konfidenzintervall gibt die Schwankungsbreite der Schätzwerte an. Das 95%- (bzw. 99%-) Konfidenzintervall beschreibt den Bereich, in dem mit 95% (bzw. 99%)-iger Wahrscheinlichkeit das wahre Ergebnis liegt. Damit erlaubt das Konfidenzintervall eine Einschätzung der Aussagekraft des Ergebnisses. Auf die Angabe von Minimum- und Maximum-Werten sollte ebenfalls verzichtet werden. Hier sind die oberen bzw. unteren Quartilen bzw. Perzentilen vorzuziehen, die eine aussagekräftigere Aussage über die Streuung der Werte machen. Über die beschreibende Statistik hinaus können auch komplexe Auswertungsverfahren, wie beispielsweise multivariate Techniken eingesetzt werden, die das Zusammenwirken verschiedener Variablen untersuchen (STROM 1994a, BORTZ & DÖRING 1995, HERBOLD 2000a, DIETRICH 2002, GRIMES & SCHULZ 2002).

Außerdem kann die Subgruppenanalyse einer Anwendungsbeobachtung wertvolle Informationen liefern. Einzelne Merkmale wie beispielsweise Dosierung, Behandlungsdauer, Wirksamkeit und Verträglichkeit können explorativ zwischen den Gruppen verglichen werden und Hinweise auf Risikogruppen, Risikofaktoren oder Non-Responder geben. Liegen mehrere Anwendungsbeobachtungen zu einem Arzneimittel oder einer Fragestellung vor, können diese Daten übergreifend analysiert (Meta-Analyse) oder in eine gemeinsame Datenstruktur zusammengeführt und ausgewertet werden (Daten-Pooling) (ARBEITSGRUPPE „PHASE-IV-FORSCHUNG“ DER AGNP 1994, HERBOLD 1998a).

Ein Ansatz zur Erhöhung der internen Validität von vergleichenden Anwendungsbeobachtungen ist die Randomisierung, also die zufällige Zuteilung eines Patienten in eine der Behandlungsgruppen. Die Auffassungen, ob dies im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen möglich ist, gehen hier jedoch auseinander. Einerseits widerspricht dies dem nicht-intervenierenden Charakter der Anwendungsbeobachtung. Andererseits wäre es möglich, zumindest die Zentren zu randomisieren. Dies allerdings unter der Voraussetzung, dass die Behandlungsalternativen nach aktuellem und gesichertem Stand der Wissenschaft für den Patienten als gleichwertig einzustufen sind. Dem Patienten darf ein Präparat, das möglicherweise von größerem Nutzen für ihn ist, keinesfalls vorenthalten werden. Daher erscheint bei einem solchen Projekt die Einwilligung des Patienten in die Teilnahme zwingend notwendig. Außerdem sollten die Ethikkommission und die zuständige Landesbehörde bereits in der Planungsphase beteiligt werden (HERBOLD 2000b, STRÄTER 2000).

Problematisch ist bei epidemiologischen Untersuchungen die Identifizierung und Kontrolle von Einfluss- und Störfaktoren, die das Ergebnis verfälschen können. Diese können in drei Kategorien eingeteilt werden (GORDIS 2001):

- Selektionsfehler (selection bias),
- Informationsbias (information bias),
- Störfaktoren (confounding factors).

Sofern Confounding factors erkannt werden, können Maßnahmen zu ihrer Kontrolle eingeleitet werden. Dies ist sowohl zu Beginn der Untersuchung durch Ausschluss des Störfaktors als auch während der Auswertung, z.B. durch Stratifizierung oder multivariate Techniken möglich (STROM 1994a, SCHNEIDER 1997, GRIMES & SCHULZ 2002).

Die Vorgehensweise der Auswertung einer Anwendungsbeobachtung sollte in ihren Grundzügen vorab im Beobachtungsplan beschrieben werden, wobei Zwischen-

auswertungen jederzeit möglich sind. Zu unterscheiden sind vorab festgelegte Auswertungsschritte und datengesteuerte Analysen, da bestimmte Ansätze und Fragestellungen erst im Verlauf der Untersuchung auftreten können. Deshalb lässt sich die Auswertung nicht vollständig im Vorhinein festlegen. Mit Blick auf den explorativen Charakter sollte für Anwendungsbeobachtungen in begründeten Fällen eine gewisse Flexibilität möglich sein (MICHAELIS 1992, HERBOLD 1998a).

Hinsichtlich des Datenmanagements und der Auswertung sind an apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen dieselben Anforderungen wie an arztgestützte Untersuchungen zu stellen. Werden in apothekengestützten Untersuchungen die Daten direkt von den Patienten anonymisiert erhoben, können fehlende, unleserliche oder unplausible Daten nicht rückgefragt werden. Daher sollte bereits in der Planungsphase festgelegt werden, wie in solchen Fällen verfahren werden soll.

## **III Analyse und Evaluierung apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen**

Im Abschnitt II wurden die allgemein gültigen Rahmenbedingungen der Anwendungsbeobachtung vorgestellt. Dabei wurde dieses Instrument in den Kontext der gesamten Arzneimittelforschung eingeordnet, Empfehlungen zur Planung und Durchführung dargelegt sowie die rechtlichen und sozioökonomischen Rahmenbedingungen aufgezeigt. Auf Basis dieser synoptischen Darstellung der Anwendungsbeobachtung als Instrument der Arzneimittelforschung werden die sechs Praxisbeispiele apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen im Abschnitt III hinsichtlich ihrer methodischen Vorgehensweise untersucht und ihre Aussagekraft evaluiert.

Im Rahmen der vergleichenden Analyse werden die Praxisbeispiele in Bezug auf das methodische Vorgehen bei der Planung, Durchführung und Auswertung vergleichend analysiert. Untersucht werden praktische Aspekte der Durchführung von apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen. Hierzu zählen Konzeption und Zielsetzung sowie die inhaltliche Gestaltung des Beobachtungsplans und des Erhebungsbogens. Die vergleichende Analyse wird unter der Fragestellung durchgeführt, ob bei apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen besondere methodische Aspekte zu berücksichtigen sind und ob die Empfehlungen des BfArM zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen auf apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen übertragen werden können.

### **1. Vergleichende Analyse der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen**

#### **1.1 Synoptische Darstellung und Beschreibung**

Für die vergleichende Analyse stehen insgesamt sechs apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen mit fünf apothekenpflichtigen, verschreibungsfreien Arzneimitteln in fünf verschiedenen Indikationen zur Verfügung, die im Zeitraum 1997 bis 2002 durchgeführt wurden (O.V. APOTHEKEN PRAXIS 1998, PETERSEN-BRAUN & GESSNER 2000, WEINGÄRTNER & PETERSEN-BRAUN 2001). Die erste apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung wurde mit gyno Canesten im Jahr 1997 regional begrenzt auf das Bundesland Nordrhein-Westfalen in Kooperation mit der Apothekenkammer Nordrhein durchgeführt. Mit Unterstützung der Apothekenkammer sollten möglichst viele Apotheken zur Teilnahme an dieser Form der wissenschaftlichen Datengewinnung gewonnen werden, die den Apotheken bis dahin unbekannt war. Die zweite Anwendungsbeobachtung zu gyno Canesten wurde im Jahr 2000 in den Neuen Bundesländern platziert. Die anderen Anwendungsbeobachtungen mit den Präparaten Aspirin plus C, Aspirin Migräne, Lefax Tropfen und Talcid wurden bundesweit durchgeführt. Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Präparate, Wirkstoffe und ihre Anwendungsgebiete.

**Tabelle 10: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen: Übersicht nach Präparaten, Wirkstoff und Indikation**

Präparat	Wirkstoff	Indikation
Aspirin plus C (1999)	Acetylsalicylsäure Vitamin C	leichte bis mittelstarke Kopfschmerzen; Fieber, auch bei Erkältungskrankheiten
Aspirin Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen (2001)	Acetylsalicylsäure	akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit und ohne Aura
gyno Canesten (1997 NRW, 2000 NBL)	Clotrimazol	Infektiöser Ausfluss, verursacht durch Hefepilze; Entzündungen der Scheide sowie Superinfektionen mit clotrimazolempfindlichen Bakterien.
Lefax Tropfen* (2002)	Simeticon	symptomatische Behandlung von Säuglingskoliken (3-Monats-Koliken)**
Talcid (2000)	Hydrotalcit	säurebedingte Magenbeschwerden, Sodbrennen, saures Aufstoßen, Völlegefühl, akute und chronische Gastritis; symptomatische Behandlung von Ulcus ventriculi und duodeni; Refluxoesophagitis***

\* seit Januar 2003 umbenannt in Lefax Pump-Liquid

\*\* vollständiges Anwendungsgebiet: Meteorismus; verstärkte Gasbildung nach Operationen; symptomatische Behandlung bei Säuglingskoliken; Vorbereitung diagnostischer Untersuchungen im Bauchbereich

\*\*\* Anwendungsgebiet Stand 2000; seit 2001: „symptomatische Behandlung von Erkrankungen, bei denen Magensäure gebunden werden soll: Ulcus ventriculi und duodeni, Sodbrennen und säurebedingte Magenbeschwerden“.

Alle untersuchten Arzneimittel sind ohne Verschreibung in der Apotheke erhältlich. Die Anwendungsgebiete von Aspirin plus C, Lefax Tropfen und Talcid zählen zu den drei umsatzstärksten Segmenten der Selbstmedikation in Apotheken, Drogerie- und Verbrauchermärkten (BUNDESFACHVERBAND DER ARZNEIMITTELHERSTELLER 2002). Gyno Canesten und Aspirin Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen sind Präparate, deren Indikationsgebiet vergleichsweise neu in der Selbstmedikation sind. Die topische Behandlung von vaginalen Pilzinfektionen mit Clotrimazol wurde im Juli 1994 für die Selbstbehandlung freigegeben und die Behandlung von Kopfschmerzen mit Acetylsalicylsäure im Rahmen einer Migräne wurde im Juni 2000 vom BfArM zugelassen.

Alle sechs Untersuchungen wurden arzneimittelorientiert durchgeführt, d.h. es wurden ausschließlich Daten zu einem bestimmten Arzneimittel erfasst. Mit Ausnahme der Anwendungsbeobachtung zu Lefax Tropfen wurden sie ausschließlich in Zusammenarbeit mit Apotheken realisiert. Die Untersuchung zu Lefax Tropfen erfolgte parallel, also zweiarstig, in Arztpraxen und in Apotheken. Dieses Design wurde gewählt, da es die Anwendung im Alltag widerspiegelt: das Präparat wird je zur Hälfte vom Arzt verordnet bzw. in der Apotheke zur Selbstbehandlung gekauft. Dieser methodische Ansatz sollte die Erfassung der Gebrauchsgewohnheiten der Eltern sowohl nach ärztlicher Verordnung als auch im Rahmen der Selbstmedikation ermöglichen.

Die Zielsetzungen der einzelnen Anwendungsbeobachtungen wurden den Ablauf- bzw. den Beobachtungsplänen entnommen. Tabelle 11 gruppiert die Zielsetzungen der einzelnen Untersuchungen nach den drei übergeordneten Zielen der Arzneimittelforschung nach der Zulassung.

**Tabelle 11: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen: Zielsetzung gruppiert nach den drei übergeordneten Zielen der Arzneimittelforschung nach der Zulassung**

Zielsetzung Präparat	AM- Wirksamkeit	AM- Sicherheit	AM- Utilisation
<b>Aspirin plus C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wirksamkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anwendungssicherheit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akzeptanz</li> <li>Stärkung Beratungsleistung Apotheken</li> </ul>
<b>Aspirin Migräne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wirksamkeit</li> <li>Wirkung auf eventuelle Begleitsymptome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anwendungssicherheit</li> <li>Verträglichkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnose/Selbstdiagnose</li> </ul>
<b>gyno Canesten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wirksamkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anwendungssicherheit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akzeptanz</li> <li>Patientencompliance</li> <li>Stärkung Beratungskompetenz Apotheker</li> </ul>
<b>Lefax Tropfen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wirksamkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verträglichkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Therapieverhalten Arzt</li> <li>Gebrauchsgewohnheiten der Eltern</li> </ul>
<b>Talcid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wirksamkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anwendungssicherheit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>empfehlungsgerechte Einnahme</li> <li>Stärkung Beratungskompetenz Apotheker</li> </ul>

Alle Untersuchungen formulierten primär als Zielsetzung die Erfassung wissenschaftlicher Daten zur Wirksamkeit.

In Bezug auf die Arzneimittel-Sicherheit wurde bei den Anwendungsbeobachtungen zu Aspirin plus C, gyno Canesten und Talcid das Ziel der Erfassung von Daten zur Anwendungssicherheit genannt. Die Studie zu Lefax Tropfen führte die Erfassung der Verträglichkeit als Ziel auf und die Untersuchung zu Aspirin Migräne gab beides als Ziele an, sowohl die Erfassung der Verträglichkeit als auch der Anwendungssicherheit.

Zur Arzneimittel-Utilisation wurden unterschiedliche Zielsetzungen aufgeführt. Die Untersuchungen zu Aspirin plus C, gyno Canesten und Talcid nannten die Stärkung der Beratungskompetenz bzw. -leistung als Ziel. Dieses Ziel ist jedoch sekundärer Natur und wird durch die Durchführung der Anwendungsbeobachtung selbst erreicht, in dem sich der Apotheker verstärkt mit der jeweiligen Indikation bzw. dem Präparat auseinandersetzt und so seine Kompetenz erweitert. Die Sammlung von Daten zur Akzeptanz wurde als Ziel bei Aspirin plus C und gyno Canesten angeführt, wobei dies nicht näher spezifiziert wurde. Die Studie zu Talcid fokussierte auf die empfehlungsgerechte Einnahme, während die zweiarmlige Anwendungsbeobachtung zu Lefax Tropfen als Ziel das Therapieverhalten des Arztes und die Gebrauchsgewohnheiten der Eltern nach ärztlicher Verordnung und im Rahmen der Selbstmedikation angab. Bei den beiden Präparaten Aspirin Migräne und gyno Canesten, deren Anwendungsgebiete noch nicht als langjährig etablierte Bereiche der Selbstmedikation angesehen werden können, stand darüber hinaus die Frage der Befähigung des Patienten zur Selbstdiagnose und die Patientencompliance im Fokus.

Die Rekrutierung der Apotheken für die verschiedenen Anwendungsbeobachtungen erfolgte je zur Hälfte durch den Außendienst bzw. per Mailing, wobei der Rücklauf aus den einzelnen Anwendungsbeobachtungen unterschiedlich war. Tabelle 12 gibt einen

Überblick über die Beobachtungsdauer, Zahl der beteiligten Apotheken und den Rücklauf an Fragebogen.

**Tabelle 12: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen: Dauer der Feldphase, Zahl der Apotheken und Rücklauf**

	Aspirin plus C	Aspirin Migräne	gyno Canesten (1997 NRW)	gyno Canesten (2000 NBL)	Lefax Tropfen	Talcid
Dauer der Feldphase	5 Monate	14 Monate	3 Monate	5 Monate	9 Monate	6 Monate
Zahl Apotheken	1.149	156	226	107	63**	647
Fragebogen pro Apotheke	3	3	5	5	5	10
Rücklauf Fragebogen	3.169	296*	874	510	151**	4.163
Rücklaufquote	91,9%	41,9%	77,4%	95,3%	47,9%	64,3%

\* Patienten, die mindestens 1 Fragebogen zur Auswertung eingeschickt haben

\*\* nur apothekenbasierter Arm der AWB Lefax Tropfen

Die Zahl der teilnehmenden Apotheken wies eine große Bandbreite auf und bewegte sich zwischen 63 und 1.149. Die Beobachtungsdauer schwankte zwischen 3 und 14 Monaten. Bei drei der sechs Anwendungsbeobachtungen dauerte die Feldphase fünf bzw. sechs Monate.

Der Rücklauf der Erhebungsbogen lag in einer Bandbreite von 151 bis 4.163 Bogen. Den niedrigsten Rücklauf in absoluten Zahlen hatte die Anwendungsbeobachtung zu Lefax Tropfen mit 151 Fragebogen, den höchsten hatte Talcid mit 4.163 Bogen. Die Anwendungsbeobachtung gyno Canesten aus dem Jahr 2000 hatte mit einem Rücklauf von 95,3 % bezogen auf die Zahl der in Apotheken platzierten Fragebogen den höchsten Respons. Eine ähnlich hohe Rücklaufquote hatte die Untersuchung zu Aspirin plus C mit 91,9 %. Allerdings können keine darüber Aussagen gemacht werden, ob die Apotheken nicht alle Fragebogen verteilt haben und somit ein Teil der Bogen in den Apotheken verblieben ist und/oder ob alle Fragebogen verteilt wurden und ein Teil der Patienten die Fragebogen nicht ausgefüllt bzw. nicht zur Auswertung eingeschickt hat.

Die Dauer der Feldphase lag in den verschiedenen apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen zwischen 3 und 14 Monaten. Mit drei Monaten erscheint die Dauer der Feldphase der Anwendungsbeobachtung zu gyno Canesten im Jahr 1997 vergleichsweise kurz. Trotzdem erzielte sie eine Rücklaufquote von 77,4 %, die höher lag als in anderen Untersuchungen mit längerem Beobachtungszeitraum. Dies zeigt, dass außer der Dauer der Beobachtungsphase noch weitere Faktoren den Rücklauf der Erhebungsbogen beeinflussen.

Beispielsweise können Marktanteil und Indikation des Präparates die Rücklaufquote beeinflussen. Die Indikationen „Magen und Verdauung“, „Schmerzmittel“ und „Husten und Erkältungsmittel“ zählen zu den drei umsatzstärksten Segmenten in Apotheken. Darunter fallen die Präparate Aspirin plus C und Talcid. Gleichzeitig sind diese beiden Präparate auch Marktführer in der jeweiligen Kategorie, so dass sie häufig in den

Apotheken nachgefragt bzw. abgegeben werden. Dies könnte entscheidend zur hohen Teilnahmebereitschaft der Apotheker und zum guten Rücklauf beigetragen haben.

Lefax Tropfen und Aspirin Migräne fallen zwar auch in den Bereich „Magen und Verdauung“ bzw. „Schmerzmittel“, stellen jedoch mit der Behandlung von Säuglingskoliken bzw. der Migräne nur einen kleinen Ausschnitt des Segments dar. Die Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne und der apothekenbasierte Arm der Untersuchung Lefax Tropfen haben sowohl absolut als auch in Relation zur Zahl der platzierten Fragebogen in den Apotheken mit 41,9 % und 47,9 % die niedrigste Rücklaufquote. Dies könnte einerseits an der Indikation liegen, andererseits hatten diese beiden Anwendungsbeobachtungen jedoch jeweils aufwendige und anspruchsvolle Erhebungsbogen. Obwohl die Indikation Vaginalmykosen ebenfalls nicht zu den größten Segmenten im Apothekenmarkt zählt, erzielten die beiden Anwendungsbeobachtungen mit gyno Canesten deutlich höhere Rücklaufquoten als die Untersuchungen mit Aspirin Migräne und Lefax Tropfen. Dies spricht ebenfalls dafür, dass der Umfang des Fragebogens einen Einfluss auf die Rücklaufquote haben könnte. Hinzu können jedoch noch zahlreiche andere Faktoren kommen, wie beispielsweise die Einbindung des Außendienstes in die Rekrutierung und Durchführung der Untersuchung oder begleitende Maßnahmen zur Unterstützung der Apotheken bei der Rekrutierung, die in diese Analyse nicht einbezogen werden konnten.

Zusammenfassend zeigt die synoptische Darstellung und Beschreibung der Praxisbeispiele, dass alle apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen die Erhebung von Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und zur Arzneimittel-Utilisation als Zielsetzung formuliert haben. Die Dauer der Beobachtungsphase und der Rücklauf der Erhebungsbogen wies eine große Bandbreite auf. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass wahrscheinlich die angestrebte Fallzahl für die einzelnen Untersuchungen ebenfalls unterschiedlich war. Im Vergleich zu arztgestützten Untersuchungen lässt sich bei apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen die Rücklaufquote nur in begrenztem Umfang steuern. Wenn die Apotheken den Erhebungsbogen an den Patienten abgegeben haben, liegt die Verantwortung zur Einsendung in Händen des Patienten. In der Regel kann dann kein weiterer Einfluss im Sinne der Erhöhung des Rücklaufes auf die Patienten ausgeübt werden. Für apothekenbasierte Untersuchungen könnten Faktoren wie die Verbreitung des behandlungsbedürftigen Beschwerdebilds in der Bevölkerung und die Marktposition des untersuchten Präparates von größerer Bedeutung als bei arztgestützten Untersuchungen sein. Bekannte Arzneimittel mit häufig nachgefragten Anwendungsgebieten könnten eine höhere Rücklaufquote erzielen.

## 1.2 Vergleichende Analyse der Erhebungsbogen

Kernstück bei der Durchführung von Anwendungsbeobachtungen ist der Erhebungsbogen, mit dem die Daten gemäß der Zielsetzung erfasst werden. In Kapitel II wurde bereits erläutert, dass die Gestaltung des Erhebungsbogens bei direkten Patientbefragungen von Bedeutung in Bezug auf die Quantität und Qualität des Rücklaufes haben kann. Daher werden im Folgenden die Erhebungsbogen der sechs apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen vergleichend analysiert, um eventuelle Besonderheiten apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen zu erkennen.

In allen sechs Untersuchungen wurde der Fragebogen über den Apotheker bzw. das Apothekenpersonal an die teilnehmenden Patienten abgegeben. Beim Kauf des zu untersuchenden Präparates wurden die Patienten gefragt, ob sie zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Untersuchung bereit sind. Der Erhebungsbogen sollte von den Patienten selbstständig ausgefüllt werden und konnte wahlweise in der Apotheke zur Rücksendung abgegeben oder direkt per Freiumschlag zur Auswertung eingesandt werden. Tabelle 13 gibt eine Übersicht über den Umfang der einzelnen Erhebungsbogen.

**Tabelle 13: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen: Umfang der Erhebungsbogen**

<b>AWB</b> \ <b>Erhebungsbogen</b>	<b>Seitenzahl</b>	<b>Zahl der Fragen</b>
<b>Aspirin plus C</b>	2	15
<b>Aspirin Migräne</b> 1. Attacke	3	36
<b>Aspirin Migräne</b> 2. und 3. Attacke	2	25
<b>gyno Canesten</b> (1997 NRW)	2	12
<b>gyno Canesten</b> (2000 NBL)	2	12
<b>Lefax Tropfen</b> Dokumentationsbogen Arzt	2	23
<b>Lefax Tropfen</b> Patiententagebuch	4	34
<b>Talcid</b>	2	15

Die Seitenzahl der Fragebogen schwankte zwischen zwei und vier DIN A4-Seiten. Dem entsprechend bewegte sich die Zahl der Fragen zwischen 12 und 36 Fragen. Die Anwendungsbeobachtungen zu Aspirin plus C, gyno Canesten und Talcid hatten einen zweiseitigen Fragebogen mit 12 bzw. 15 Fragen, die bei der Behandlung der Beschwerden ausgefüllt werden sollten.

Mehr Aufwand für die Teilnehmer erforderten die beiden Untersuchungen zu Aspirin Migräne und Lefax Tropfen. Bei der Untersuchung zu Aspirin Migräne sollte geprüft werden, ob die Patienten das Präparat tatsächlich zur Behandlung von migränebedingten Kopfschmerzen einsetzen. Daher enthielt der Erhebungsbogen Teile eines validierten Fragebogens zur Abgrenzung von Migränekopfschmerzen gegenüber Kopfschmerzen des Spannungstyps. Außerdem sollte der Verlauf der Kopfschmerzen und eventueller Begleitsymptome der Migräne nach Einnahme des Präparates über einen Zeitraum von 120 Minuten dokumentiert werden. Diese Zielparameter entsprachen einer standardisierten Methode zur Beurteilung der Wirksamkeit von Migränemitteln in kontrollierten klinischen Prüfungen. Daher waren die Erhebungsbogen dieser Anwendungsbeobachtung umfangreicher: Der Bogen zur Dokumentation der ersten Migräne-Attacke umfasste 36, der zur zweiten und dritten Attacke 25 Fragen.

In der zweiarmigen Anwendungsbeobachtung zu Lefax Tropfen erhielten Eltern ein vierseitiges Patiententagebuch mit 34 Fragen. 28 Fragen erfassten Demografie, Anamnese, die Begleitumstände und die Gesamtbeurteilung der Behandlung. Um den Verlauf der

Schreiattacken während der Behandlung zu erfassen, sollten drei Fragen zum Profil der Schreiattacken und drei Fragen zu den Anwendungsmodalitäten einmal vor Beginn der Behandlung und während der siebentägigen Beobachtungsphase täglich beantwortet werden. Anhand dieser Kriterien sollte die Wirksamkeit des Präparates zusätzlich zur globalen Einschätzung am Ende der Behandlung beurteilt und im Vergleich zu einer kontrollierten klinischen Prüfung bewertet werden.

Tabelle 14 gibt einen Überblick über die inhaltliche Gestaltung der Erhebungsbogen apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen.

**Tabelle 14: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen: Inhaltliche Gestaltung der Erhebungsbogen**

	D	A	K	B	E	W	G	N	V	P	C	S
Aspirin plus C	2	2	-	-	2	1	1	-	-	2	3	2
Aspirin Migräne 1. Attacke	6	13	1	2	2	6	2	1	1	-	-	2
Aspirin Migräne 2./3. Attacke	4	7	-	1	2	6	2	1	1	-	-	1
gyno Canesten (1997 NRW)	2	3	1	-	-	1	1	-	-	1	2	1
gyno Canesten (2000 NBL)	2	3	1	-	-	1	1	-	-	1	2	1
Lefax Tropfen Erhebungsbogen Arzt	4	2	1	5	6	-	1	1	-	-	2	1
Lefax Tropfen Patiententagebuch	7	8	1	4	3	3	1	2	-	1	3	1
Talcid	2	4	-	2	3	1	1	1	-	1	-	-

Merkmal	Abkürzung
Demografie	D
Anamnese (Art, Häufigkeit, Dauer und Auslöser der Beschwerden)	A
Diagnosestellung (Krankheitsbestimmung)	K
Begleitumstände (Komedikation, Begleiterkrankung, Vorbehandlung, allgemeine Maßnahmen)	B
Einnahme (Dosierung, Häufigkeit, Zeitpunkt, Behandlungsdauer)	E
Wirksamkeit im Zeitverlauf	W
Globale Wirksamkeit	O
Nebenwirkungen	N
Verträglichkeit, global	V
Praktikabilität/Präparat bezogene Fragen	P
Compliance/Anwenderverhalten	C
Sonstiges	S

Alle Erhebungsbogen der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen enthielten Fragen zu soziodemografischen Merkmalen und zur Anamnese. Die beiden Anwendungsbeobachtungen zu Aspirin Migräne und Lefax Tropfen erhoben diese Punkte im Vergleich zu den anderen Untersuchungen etwas ausführlicher. Der Fragebogen zur ersten Migräne-Attacke stellte Fragen zur allgemeinen Anamnese und zur Anamnese der akuten Migräneattacke, während sich die Dokumentation der zweiten und dritten Attacke auf die Erfassung der akuten Symptomatik beschränkte.

Des Weiteren erfragten alle Anwendungsbeobachtungen die globale Einschätzung der Wirksamkeit. Die Wirksamkeit im Therapieverlauf wurde ebenfalls in allen Patientenfragebogen abgefragt: Bei den Untersuchungen zu Aspirin plus C, gyno Canesten und Talcid wurde jeweils eine Frage zur Dauer bis zur Besserung der Beschwerden gestellt. Bei Aspirin Migräne und Lefax Tropfen sollte das Ausmaß der Beschwerden zu verschiedenen Zeitpunkten dokumentiert werden.

In den Bereich der Arzneimittelsicherheit fallen die Fragen zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen und zur Verträglichkeit. In drei der sechs Anwendungsbeobachtungen wurde explizit nach dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gefragt. Um den Einfluss der Frageform auf die Art und Häufigkeit der dokumentierten unerwünschten Ereignisse untersuchen zu können, wurde diese Frage bei der Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne je zur Hälfte in offener und geschlossener Form gestellt. Die beiden Untersuchungen zu gyno Canesten und die zu Aspirin plus C verzichteten sowohl auf die Frage zu unerwünschten Ereignissen als auch zur allgemeinen Verträglichkeit.

Die Frage der Sicherheit eines Präparates in der Selbstmedikation hängt auch davon ab, ob der Patient in der Lage ist, die Beschwerden richtig zu diagnostizieren bzw. einzuordnen und das Medikament entsprechend seines Anwendungsgebietes einzusetzen. Somit sind auch Fragen zur Diagnosestellung und zur Art der behandlungsbedürftigen Beschwerden relevant und wurden daher in den Untersuchungen zu Aspirin Migräne, gyno Canesten und Lefax Tropfen erfasst. In der Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne wurde die Befähigung des Patienten zur Selbstdiagnose mit Hilfe von Fragen eines validierten Instrumentes zur Abgrenzung von migränebedingten Kopfschmerzen untersucht. Die beiden Untersuchungen zu Aspirin plus C und Talcid erfassten die Symptome, die mit dem Präparat behandelt werden sollten. Dies sollte einen Rückschluss auf den bestimmungsgemäßen Gebrauch ermöglichen.

Zur Arzneimittel-Utilisation wurde insbesondere das Einnahmeverhalten erfragt. Hierzu zählen Fragen zu Dosierung, Zeitpunkt und Häufigkeit der Anwendung sowie zur Dauer der Behandlung. Im Zusammenhang mit der Compliance bzw. dem Anwenderverhalten wurde beispielsweise nach Abbruch bzw. Fortsetzung der Behandlung, nach der Art der Verabreichung des Präparates, nach weiteren Verwendungsanlässen oder nach dem Verhalten bei einem Rezidiv gefragt. Die Präferenz und Praktikabilität von Darreichungsformen sowie allgemeine positive und negative Bewertungen des Präparates wurde in vier der sechs Anwendungsbeobachtungen abgefragt. Darüber hinaus wurde der Wunsch nach zusätzlicher Beratung bzw. Serviceleistung durch die Apotheke und ihre Bedeutung für den Patienten sowie die Wirksamkeit und Verträglichkeit anderer Präparate erfasst. Dies wurde unter dem Punkt „Sonstiges“ subsummiert. Ob Begleiterkrankungen vorlagen oder ob gleichzeitig andere Medikamente eingenommen wurden, wurde nur in den beiden Anwendungsbeobachtungen zu Aspirin Migräne und Lefax Tropfen erfasst.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Fragebogen bei vier der sechs untersuchten Praxisbeispiele zwei DIN A4-Seiten umfasste, wobei die Zahl der Fragen zwischen 12 und 15 lag. Zwei Anwendungsbeobachtungen hatten einen umfangreicheren Erhebungsbogen, da eine ausführlichere Anamnese erhoben wurde und das Ausmaß der Beschwerden im Therapieverlauf zu verschiedenen Zeitpunkten

dokumentiert werden sollte. Alle apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen haben Daten zur Beurteilung der Wirksamkeit erfasst. Hierunter fällt die allgemeine Beurteilung der Wirksamkeit am Ende der Behandlung und die Beschwerdeverbesserung im Verlauf der Therapie. In zwei Anwendungsbeobachtungen wurden Fragen eingesetzt, die als Zielparameter zur Untersuchung der Wirksamkeit in kontrollierten klinischen Prüfungen benutzt werden. Dies sollte einen direkten Vergleich zu den Ergebnissen klinischer Prüfungen ermöglichen und die Aussagekraft der Untersuchung erhöhen. Unter dem Aspekt der Arzneimittelsicherheit erfassten drei der sechs Untersuchungen das Auftreten von unerwünschten Ereignissen oder die Verträglichkeit im Allgemeinen. Alle Untersuchungen befassten sich mit der Frage, welche Beschwerden behandelt wurden, bzw. wie die Diagnose zu Stande kam. In einem Fall wurden Teile eines validierten Fragebogens zur Untersuchung der Befähigung der Selbstdiagnose eingesetzt. Die vergleichende Analyse der Erhebungsbogen apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen zeigt, dass Elemente validierter bzw. standardisierter Untersuchungsinstrumente, die von den Patienten eigenständig beantwortet werden können, integriert werden können. Zusätzlich zur Dokumentation unerwünschter Ereignisse können weitere sicherheitsrelevante Daten erfasst werden, die Aufschluss über den bestimmungsgemäßen Gebrauch geben können.

### 1.3 Vergleichende Analyse der Durchführung und Auswertung

Die derzeit vorliegenden Empfehlungen und Hinweise zur Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen wurden bereits in Kapitel II/3.1 und 3.2 dargelegt. Im Folgenden sollen die apothekenbasierten Praxisbeispiele im Hinblick darauf untersucht werden, ob die Empfehlungen berücksichtigt wurden und ob sich Besonderheiten bei der Durchführung und Auswertung von apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen ergeben. Basis der vergleichenden Analyse ist der Beobachtungsplan der einzelnen Untersuchungen, der den grundlegenden Ansatz beschreibt und das standardisierte Vorgehen festlegt.

Für die Anwendungsbeobachtungen zu Aspirin Migräne, Lefax Tropfen und Talcid lagen sowohl ein ausführlicher Beobachtungsplan als auch ein verkürzter Ablaufplan vor. Ablauf und Durchführung der Untersuchungen zu gyno Canesten und Aspirin plus C wurden nur im Ablaufplan beschrieben. Tabelle 15 zeigt die Inhalte von Ablauf- und Beobachtungsplan.

**Tabelle 15: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen: Inhaltliche Gestaltung von Beobachtungs- und Ablaufplan**

Inhaltliche Gestaltung von Beobachtungs- und Ablaufplan		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zielsetzung</li> <li>• Kollektiv</li> <li>• Ablauf und Durchführung</li> </ul>	<b>Ablaufplan</b>	<b>Beobachtungs- plan</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• arzneimittelspezifische Informationen</li> <li>• Auswertung</li> <li>• Aufwandsentschädigung</li> <li>• Formale Aspekte</li> </ul>		

Die Ablaufpläne gaben einen kurzen Überblick über Zielsetzung, Zielgruppe und praktische Aspekte von Ablauf und Durchführung wie beispielsweise die Rücksendung

der Erhebungsbogen, die Zahl der zu rekrutierenden Patienten pro Apotheke und die Ansprechpartner für Rückfragen. Die Beobachtungspläne beschrieben die jeweilige Anwendungsbeobachtung detaillierter und berücksichtigten darüber hinaus die Gesichtspunkte Auswertung, Aufwandsentschädigung, arzneimittelspezifische Informationen und formale Aspekte wie beispielsweise die Festlegung der Verantwortlichkeiten für Planung, Durchführung und Auswertung.

Unter dem Stichpunkt „Kollektiv“ wurde die angestrebte Zahl der teilnehmenden Apotheken genannt, wobei allerdings keine Begründung der gewählten Fallzahl gegeben wurde. Eine besondere Aufklärung bzw. Einwilligung für die Teilnahme wurde mit dem Hinweis auf die freiwillige Therapieentscheidung des Patienten nicht für erforderlich erachtet. Da bei der Durchführung der Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen auch Ärzte einbezogen waren, wurde ihre Durchführung beim BfArM angezeigt. Die anderen Anwendungsbeobachtungen verzichteten auf die Anzeige der Durchführung, da sie ausschließlich in Kooperation mit Apotheken durchgeführt wurden. Auf die Regelung der Berichtswege von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde aus demselben Grund ebenfalls nur in der Anwendungsbeobachtung zu Lefax Tropfen eingegangen. Angaben zur Auswahl der Apotheken wurden nicht gemacht.

Die Aufgabe der Apotheken beschränkte sich darauf, in Frage kommende Patienten für die Untersuchung zu identifizieren und für die Teilnahme zu gewinnen. Sie sollten die Handhabung des Fragebogens und die Art und Weise der Rücksendung erklären. Bei vier Anwendungsbeobachtungen waren sie auch für die Sammlung und Rücksendung der ausgefüllten Fragebogen zuständig. Die Fragebogen sollten von den Patienten selbstständig ausgefüllt werden, so dass hier keine weitere Einbindung des Apothekenpersonals in die Durchführung der Untersuchungen vorgesehen war.

Einzelheiten zum Datenmanagement und zur biometrischen Auswertung wurden den Beobachtungsplänen und den biometrischen Berichten der Anwendungsbeobachtungen zu Aspirin Migräne, Lefax Tropfen und Talcid entnommen werden. Die erfassten Daten wurden einfach eingegeben und bei der Eingabe auf Plausibilität geprüft. Da die Daten anonym erhoben wurden, waren Rückfragen beim Auftreten von unplausiblen Eintragungen nicht möglich. Offensichtlich vertauschte Daten wurden umgesetzt. Wenn dies nicht möglich war, wurden sie als „missing“ vermerkt und nicht in die Auswertung einbezogen. Lediglich im arztgestützten Arm der Untersuchung zu Lefax Tropfen konnte bei unplausiblen oder unleserlichen Angaben im Dokumentationsbogen beim Arzt rückgefragt werden.

Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet. Für nominal- bzw. ordinalskalierte Daten wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten ermittelt. Für intervallskalierte Daten wurden Kennzahlen der beschreibenden Statistik, wie beispielsweise Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum sowie Quartilen bzw. Perzentilen errechnet. Dies wurde durch grafische Methoden, z.B. durch Balken- oder Kreisdiagramme oder Histogramme ergänzt.

Die vergleichende Analyse der Praxisbeispiele apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen unter dem Aspekt des methodischen Vorgehens zeigt, dass die Empfehlungen des BfArM zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen übernommen wurden und damit für apothekenbasierte Untersuchungen praktikabel sind. Die

Zielsetzungen der Anwendungsbeobachtungen entsprachen den Vorgaben des BfArM. Alle Untersuchungen sollten Daten zu Wirksamkeit, Arzneimittelsicherheit und Arzneimittel-Utilisation erfassen. Pharmakoökonomische Aspekte spielten keine Rolle.

Drei der sechs Anwendungsbeobachtungen hatten einen Beobachtungsplan, der nahezu alle Anforderungen des BfArM erfüllte. Darin wurden die wesentlichen Grundzüge des Vorgehens wie beispielsweise die Zielsetzung, Zielgruppe, arzneimittelspezifische Informationen, praktische Aspekte der Durchführung sowie die Auswertung beschrieben. Die angestrebte Zahl der teilnehmenden Patienten wurde zwar angegeben, eine Begründung dafür wurde allerdings nicht gegeben. Bei fehlender Fallzahlbegründung wäre ein repräsentatives Patientenkollektiv wünschenswert, da dies die Voraussetzung für die Verallgemeinerung der Ergebnisse ist (siehe Kapitel II/3.1). Auf diesen Aspekt wurde weder im Beobachtungsplan noch im Auswertungsbericht eingegangen. Bei der Durchführung von apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen könnte sich eine repräsentative Auswahl der Patienten durch die Apotheken als schwierig erweisen. Es müssten Vorgaben für eine repräsentative Auswahl der Patienten gemacht werden, was im Widerspruch zum nicht-intervenierenden Charakter einer Anwendungsbeobachtung steht. Es wäre allenfalls möglich, die Apotheken repräsentativ nach Lage, Größe und Region auszuwählen. Außerdem könnte im Rahmen der Auswertung auf die Repräsentativität des Patientenkollektivs eingegangen werden.

Für apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen wäre eine Anzeige gegenüber dem BfArM sinnvoll, wenn sie für Zulassungszwecke genutzt werden sollen. Eine Anzeige gegenüber der KBV erscheint nicht notwendig, da mit den untersuchten Anwendungsbeobachtungen ausschließlich die eigenverantwortliche Anwendung rezeptfreier Arzneimittel erfasst wurde, deren Kosten nicht zu Lasten der Solidargemeinschaft gehen (siehe Kapitel II/2.1).

Die anonymisierte Erhebung der Daten durch die direkte Befragung der Patienten wirkte sich auf die Regelung der Berichtswege unerwünschter Ereignisse aus. Schwerwiegende Ereignisse könnten zwar entsprechend der gesetzlichen Vorgaben gemeldet werden, eine Prüfung der Kausalität wäre jedoch nicht möglich. Die fehlende Rückfragemöglichkeit hat auch Konsequenzen für das Datenmanagement. Das Prozedere zum Umgang mit unleserlichen oder unplausiblen Daten sollte vorab festgelegt werden. Implausibilitäten können nicht in die Auswertung einbezogen werden.

Bei direkten Patientenbefragungen ist der Erhebungsbogen von besonderer Bedeutung. Sein Umfang sowie die äußere und inhaltliche Gestaltung können einen Einfluss auf den Rücklauf haben. Bei den untersuchten apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen wurden die Erhebungsbogen eigenständig von den Patienten ausgefüllt. Aufgrund der Anonymisierung kann der Rücklauf auf Patientenebene nahezu nicht beeinflusst werden. Die beiden Anwendungsbeobachtungen, die umfangreichere Erhebungsbogen aufwiesen, hatten im Vergleich zu anderen Untersuchungen eine niedrigere Rücklaufquote. Allerdings waren in diesen beiden Anwendungsbeobachtungen standardisierte Elemente aus kontrollierten klinischen Prüfungen und validierten Fragebogen integriert, die einen direkten Vergleich der Ergebnisse mit anderen Untersuchungen ermöglichte und ihre Aussagekraft zur erhöhte.

Die vergleichende Analyse der Praxisbeispiele zeigte weiterhin, dass die Erfassung sicherheitsrelevanter Daten sich nicht auf die Dokumentation unerwünschter Ereignisse beschränkt. Zusätzlich wurden Daten zu Dosierung, Häufigkeit der Einnahme und Dauer der Anwendung erfasst, aus denen Aussagen über einen bestimmungsgemäßen Gebrauch abgeleitet werden können.

Bei der Durchführung apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen könnte die Inzidenz der behandlungsbedürftigen Beschwerden und die Marktposition eine größere Rolle als in arztgestützten Untersuchungen spielen. Eine Untersuchung zu einem weit verbreiteten Beschwerdebild in Verbindung mit einem bekannten Präparat könnte möglicherweise mit geringerem Aufwand eine höhere Rücklaufquote erzielen.

Insgesamt betrachtet sind die Empfehlungen des BfArM zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen auch für apothekenbasierte Untersuchungen praktikabel. Besonderheiten ergeben sich aus der direkten Befragung der Patienten. Daher sind Umfang und Gestaltung der Erhebungsbogen von besonderer Bedeutung. Die anonymisierte Datenerhebung ohne die Möglichkeit für Rückfragen hat Konsequenzen für den Umgang mit unerwünschten Ereignissen und dem Datenmanagement. Maßnahmen zur Erreichung eines repräsentativen Patientenkollektivs stehen im Widerspruch zum nicht-intervenierenden Grundsatz von Anwendungsbeobachtungen. Zur Erfassung eines realitätsnahen Abbilds der Selbstmedikation scheint es sinnvoller zu sein, das Kollektiv nach Abschluss der Untersuchung auf seine Repräsentativität zu untersuchen.

## **2. Evaluierung der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen**

### **2.1 Anwendungsbeobachtung Aspirin® Migräne: Erkenntnisgewinn im Vergleich zur kontrollierten klinischen Prüfung**

Zur Evaluierung der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen wird in den folgenden Kapiteln 2.1 bis 2.5 die Aussagekraft der Praxisbeispiele untersucht und ihr Beitrag zum Erkenntnisgewinn über die Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation bewertet. Hierfür werden die jeweiligen Besonderheiten der verschiedenen apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung herausgestellt und die Aussagekraft ihrer Ergebnisse mit Hilfe kontrollierter Studien oder anderem Erkenntnismaterial validiert. Zentrale Fragestellungen sind dabei die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, die Verifizierung von Ergebnissen klinischer Prüfungen unter Alltagsbedingungen, der Erkenntnisgewinn über die Wirksamkeit, Sicherheit und die Arzneimittel-Utilisation sowie die Zweckmäßigkeit dieses Instrumentes zur gezielten Erfassung von Patienten mit Selbstmedikation.

Von Oktober 2001 bis Oktober 2002 wurde mit dem Präparat Aspirin Migräne eine bundesweite apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung durchgeführt, mit der Erkenntnisse über die Anwendung des Präparates und die Selbstmedikation bei Migräne gewonnen werden sollten. Ziel war die Datengenerierung zur Anwendungssicherheit und Verträglichkeit sowie zur Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen.

Zur Evaluierung der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne werden die gewonnenen Erkenntnisse zur Wirksamkeit mit den Ergebnissen einer multi-zentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebokontrollierten klinischen Studie mit dem selben Präparat verglichen. Dies ist möglich, da die Daten zur Wirksamkeit in beiden Studien mit dem sogenannten „Glaxo-Kriterium“ erhoben wurden, eine standardisierte Methode, die in den Leitlinien der verschiedenen Fachgesellschaften zur Behandlung von Migräne und Kopfschmerzen als Wirksamkeitsnachweis definiert ist (DIENER et al 2000, ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT 2001, DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE 2003). Auf dieser Basis können die Erkenntnisse der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung zur Wirksamkeit anhand der Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung evaluiert werden. Darüber hinaus kann die Reproduzierbarkeit des Erkenntnisgewinns zur Wirksamkeit untersucht werden, da jeder Teilnehmer der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung bis zu drei Kopfschmerzattacken dokumentieren sollte.

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit werden durch den Abgleich der Angaben zu unerwünschten Ereignissen aus der Anwendungsbeobachtung mit den Angaben aus der kontrollierten klinischen Prüfung und anderem Erkenntnismaterial untersucht und bewertet. Die gewonnenen Erkenntnisse über die Charakteristika des Patientenkollektivs und ihrer Beschwerden werden anhand des aktuellen Wissensstand zur Migräne bewertet. Unter methodischen Aspekten wird der Einfluss der Art der Frageform bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse untersucht. Außerdem wird vor dem Hintergrund des anspruchsvollen Patiententagebuchs die Verteilung fehlender Angaben zu einzelnen Fragen analysiert.

Migräne ist ein komplexes Krankheitsbild. Dabei handelt es sich um intermittierende Kopfschmerzen in Kombination mit neurologischen und vegetativen Funktionsstörungen. Typische Merkmale der Migräne sind

- das attackenartige Auftreten und
- halbseitige, meist heftige, pulsierende oder pochende Kopfschmerzen, die sich bei körperlicher Aktivität verstärken.

Häufig sind diese Kopfschmerzen von den Begleitsymptomen Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit begleitet. 10-15 % der Betroffenen leiden an Aurasymptomen, die der eigentlichen Kopfschmerzphase vorangehen (GÖBEL 1997, BUSCH & MAY 2002, DIENER 2002).

Ungefähr 11 % der Erwachsenen in westlichen Ländern sind von dieser Form der Kopfschmerzen betroffen, wobei die Prävalenz in der Altersgruppe zwischen 25 und 55 Jahren am höchsten ist (LIPTON et al 2001). Frauen sind häufiger von Kopfschmerzen des Migränetypus betroffen als Männer. In Deutschland liegt die Lebenszeitprävalenz im Vergleich zu anderen Ländern mit 32 % für Frauen und 22 % für Männer im oberen Bereich (GÖBEL et al 1993). Etwa die Hälfte der Migräniker behandelt sich mit Hilfe verschreibungsfreier Präparate selbst (LIPTON et al 2001, LIPTON et al 2002).

Acetylsalicylsäure zählt zu den Mitteln der ersten Wahl zur Selbstbehandlung leichter bis mittlerer Migränekopfschmerzen (ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT 2001, DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE 2003, HAAG et al 2003). Im Februar 2000 wurde in Deutschland erstmals für den Wirkstoff Acetylsalicylsäure die Indikation „akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit und ohne Aura“ vom BfArM zugelassen. Dieses Anwendungsgebiet wurde für das Präparat „Aspirin Migräne“ erteilt, bei dem es sich um eine Zubereitung der Acetylsalicylsäure in Form von Brausetabletten handelt.

In der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne konnten 156 Apotheken 296 Migränepatienten für die Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung gewinnen. Diese 296 Patienten dokumentierten insgesamt 578 Migräneattacken. Davon schickten 44,6 % (132) Teilnehmer eine Kopfschmerzattacke, 39,9 % (118) drei Attacken und 15,5 % (46) zwei Attacken zur Auswertung ein. Ziel war die Datengenerierung zur

- Art der Beschwerden und Charakteristika der zu behandelnden Kopfschmerzen
- Anwendungssicherheit und Verträglichkeit der Therapie unter Alltagsbedingungen
- Wirkung von Aspirin Migräne im Zeitverlauf von 15 bis 120 Minuten nach Einnahme
- Wirkung von Aspirin Migräne auf eventuelle Begleitsymptome im Zeitverlauf von 15 bis 120 Minuten nach Einnahme.

Von besonderem Interesse war die Fragestellung, ob Kopfschmerzpatienten in der Lage sind, Migränekopfschmerzen selbst zu diagnostizieren. Deshalb wurden Fragen zur Anamnese der akuten Attacke dem Kieler Kopfschmerzfragebogen (GÖBEL 1992) entnommen, in dem die Kriterien der Internationalen Headache Society (IHS) zur Klassifikation der Migräne operationalisiert sind. Dieser Fragebogen ist validiert zur

Abgrenzung von Migränekopfschmerzen gegenüber episodischen bzw. chronischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp. Dadurch sollte geprüft werden, ob es sich bei den zu behandelnden Kopfschmerzen um Migräneattacken handelt.

Um die Reproduzierbarkeit der Wirkung des Präparates auf die Migränekopfschmerzen und eventuelle Begleitsymptome zu prüfen, konnte jeder Teilnehmer bis zu drei Kopfschmerzattacken dokumentieren.

Eine Besonderheit dieser Anwendungsbeobachtung war die Art der Erfassung von unerwünschten Ereignissen. Diese wurden je zur Hälfte in Form einer offenen Frage bzw. einer geschlossenen Frage mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten erfragt. Dadurch sollte der Einfluss der Frageform auf die Angaben der Patienten untersucht werden. Wurde für einen Patienten mehr als eine Migräneattacke dokumentiert, wurde er immer mit der selben Frageform befragt.

#### Charakteristika Patientenkollektiv

An der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne haben 222 (75,5 %) Frauen und 72 (24,5 %) Männer teilgenommen. Mit 69,3 % war die Mehrzahl der Teilnehmer berufstätig. Das Durchschnittsalter lag bei rund 42 Jahren.

Einseitige Kopfschmerzen wurden in 64,5 % der Attacken dokumentiert. In 56,1 % der Fälle wurden die Schmerzen als pochend bzw. pulsierend beschrieben. Mit 40 % trat die Kombination aus einseitigen und pochenden bzw. pulsierenden Migränekopfschmerzen am häufigsten auf. Die Verstärkung der Schmerzen durch körperliche Aktivität als ein wichtiges Merkmal zur Differenzierung von Migränekopfschmerzen gegenüber Kopfschmerzen vom Spannungstyp wurde in 89,3 % der Attacken berichtet. In 66,3 % der Fälle wird die Intensität der Kopfschmerzen als stark, in 27,5 % der Fälle als mittel beschrieben. Die Dauer der einzelnen Attacken wurde in 80,7 % der Fälle mit 4 - 7 Stunden angegeben. Der Median zur Häufigkeit des Auftretens von Migräneattacken lag bei drei Tagen pro Monat. Damit leidet die Hälfte der Befragten an bis zu drei Tagen monatlich an einer Kopfschmerzepisode. Im Durchschnitt treten an 3,9 Tagen monatlich Kopfschmerzen auf. Tabelle 16 zeigt die Charakteristika des Patientenkollektivs und die Art der Beschwerden in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung.

**Tabelle 16: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Charakteristika des Patientenkollektivs und Art der Beschwerden**

Patientencharakteristika apothekenbasierte AWB Aspirin Migräne		
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frauen</li> <li>Männer</li> </ul>	75,5% (222) 24,5% (72)
Alter	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durchschnitt</li> <li>Minimum/Maximum</li> </ul>	41,6 ± 13,6 Jahre 15/101Jahre
Berufstätigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ja</li> <li>nein</li> </ul>	69,3% (205) 25,7% (76)
Häufigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durchschnitt (Tage pro Monat)</li> <li>Median (Tage pro Monat)</li> </ul>	3,9 ± 2,9 Tage 3 Tage
Dauer der Migräneanamnese	Durchschnitt	12,0 ± 11,0 Jahre
Schmerzcharakteristik		
- Lokalisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>einseitig/umschrieben</li> </ul>	64,5% (373)
- Art	<ul style="list-style-type: none"> <li>pochend/pulsierend</li> </ul>	56,1% (324)
- Intensität	<ul style="list-style-type: none"> <li>stark</li> <li>mittel</li> <li>leicht</li> <li>Verstärkung durch körperliche Aktivität</li> </ul>	66,3% (383) 27,5% (159) 3,6% (21) 89,3% (516)
Begleitsymptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>Übelkeit</li> <li>Erbrechen</li> <li>Lärmempfindlichkeit</li> <li>Lichtempfindlichkeit</li> </ul>	49,3% (285) 13,3% (77) 78,4% (453) 74,2% (429)
Aura	<ul style="list-style-type: none"> <li>Augenflimmern/Schlierensehen</li> <li>Schwindelgefühle</li> <li>Missempfindungen (Kribbeln, Ameisenlaufen)</li> </ul>	53,1% (307) 48,8% (282) 17,0% (98)
Dauer Migräneattacke	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 bis 72 Stunden</li> </ul>	80,7% (239)
In ärztlicher Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>ja</li> <li>nein</li> </ul>	35,1% (104) 64,2% (190)
Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selbstdiagnose</li> <li>Arzt</li> <li>Apotheker</li> </ul>	58,1% (172) 47,6% (141) 10,1% (30)

Bei ungefähr drei Viertel der Kopfschmerzepisoden lagen als Begleitsymptome Lärm- und Lichtempfindlichkeit (78,4 % / 74,2 %) vor. Von Übelkeit wurde mit 49,3 % in ungefähr der Hälfte der Attacken berichtet und über Erbrechen wurde in 13,3 % der Fälle geklagt. Aurasymptome wie Augenflimmern/Schlierensehen und Schwindelgefühle wurden bei 53,1 % bzw. 48,8 % der Fälle wahrgenommen.

Nach den Angaben der Teilnehmer an der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung haben 58,1 % der Befragten das Krankheitsbild „Migräne“ selbst diagnostiziert, 47,6 % haben die Diagnose durch den Arzt erhalten und bei 10,1 % wurde die Diagnose durch den Apotheker gestellt (Mehrfachantworten waren möglich). Im Durchschnitt war die Diagnose seit 12 Jahren bekannt. Ein Drittel der Befragten befand sich in ärztlicher Behandlung.

Die Auswertung der Fragebogen zur Art, Dauer und Begleitsymptomatik der Kopfschmerzepisoden zeigte, dass es sich bei 92,7 % der Teilnehmer um eine Migräne handelte. Nach der Klassifikation der IHS müssen die Kopfschmerzen zwischen 4 und 72 Stunden andauern, mindestens zwei der besonderen Charakteristika von Migräne-

kopfschmerzen (einseitig, pulsierend, mittel bis schwere Ausprägung, Verstärkung bei körperlicher Aktivität) aufweisen und mindestens ein Begleitsymptom (Übelkeit und/oder Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit) muss vorhanden sein.

#### Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne im Vergleich zur klinischen Prüfung

In der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne wurde die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen durch zwei verschiedene Ansätze erfasst. Die Wirkung des Präparates auf die Kopfschmerzen und eventuell vorhandene Begleitsymptome im Zeitverlauf bis zu zwei Stunden nach der Einnahme wurde mit dem „Glaxo-Kriterium“ erfasst. Außerdem wurde am Ende des Fragebogens die globale Beurteilung Wirksamkeit auf die Kopfschmerzen und Begleitsymptome erfragt.

Durch die Verwendung der standardisierten Methode des „Glaxo-Kriteriums“ können die Erkenntnisse zur Wirksamkeit anhand der Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Untersuchung mit demselben Präparat evaluiert werden, in der diese Methode ebenfalls eingesetzt wurde. Das „Glaxo-Kriterium“ wurde im Rahmen des Studienprogramms für Sumatriptan, einer Substanz zur Behandlung migränebedingter Kopfschmerzen, eingeführt und ermöglicht den Vergleich von Ergebnissen klinischer Studien mit unterschiedlichen Präparaten. Dabei wird die Intensität der Kopfschmerzen anhand einer vierstufigen verbalen Rating-Skala (VRS) erfasst. Das Kriterium beschreibt die Anzahl der Patienten, bei denen die Kopfschmerzen nach zwei Stunden vom Schweregrad 3 (stark) oder 2 (mittel) nach 1 (leicht) oder 0 (kein Kopfschmerz) unter einer Therapie reduziert werden (PILGRIM 1993).

Die doppelblinde kontrollierte Studie von Lange et al (2000) untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 1.000 mg Acetylsalicylsäure (2 Brausetabletten à 500 mg Acetylsalicylsäure) im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung einer akuten Migräneattacke. Primäres Zielkriterium war die Zahl der Patienten, die zwei Stunden nach der Einnahme der Studienmedikation eine Schmerzreduktion von stark bzw. mittel auf leicht bzw. keine Schmerzen erfahren hatten. Sekundäre Zielkriterien waren die Zahl schmerzfreier Patienten sowie die Veränderung der Begleitsymptome zwei Stunden nach Einnahme der Studienmedikation und das Wiederauftreten von migränebedingten Kopfschmerzen innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation. Außerdem wurde die Wirksamkeit durch die Patienten 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation global beurteilt und das Auftreten unerwünschter Ereignisse während der Behandlung erfasst.

An der klinischen Studie haben 374 Patienten teilgenommen, die in 36 Zentren rekrutiert worden waren. 169 Studienteilnehmer erhielten Verum und 174 Teilnehmer erhielten Placebo. Tabelle 17 zeigt die demographischen Daten der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung im Vergleich zur klinischen Studie.

**Tabelle 17: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Demografie der Teilnehmer im Vergleich zur kontrollierten klinischen Studie**

Demografie	Klinische Studie (gesamt) n=374	Apothekenbasierte AWB n=296
männlich	16,6%	24,5%
weiblich	83,4%	75,5%
	Klinische Studie(Verumgruppe) n=169	Apothekenbasierte AWB n=296
Alter (Jahre)	Ø 42,2 ± 11,7	Ø 41,6 ± 13,6
Größe (cm)	Ø 167,2 ± 7,9	Ø 170,1 ± 8,7
Gewicht (kg)	Ø 69,4 ± 14,3	Ø 69,4 ± 13,3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Ø 24,7 ± 4,1	Ø 24,0 ± 4,0

In beiden Untersuchungen lag der Anteil der weiblichen Studienteilnehmer um ein Mehrfaches über dem der männlichen Teilnehmer. In der kontrollierten Studie lag der Anteil der weiblichen Studienteilnehmer mit 83,4 % über dem der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung mit 75,0 %. Für dieses Merkmal wurde in beiden Studien keine Vorgabe gemacht, so dass beide Untersuchungen die höhere Prävalenzrate an Migränekopfschmerzen für Frauen widerspiegeln.

In der Anwendungsbeobachtung war die Altersklasse der 18- bis 65-jährigen mit einem Anteil von 94,5 % vertreten. Der jüngste Teilnehmer an der Anwendungsbeobachtung war 15 Jahre, der Älteste 101 Jahre alt. Zwei Teilnehmer (0,7 %) waren unter 18 Jahren und weitere 14 (4,8 %) waren älter als 65 Jahre. Damit wurden durch die apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Daten von Patienten erfasst, die hinsichtlich der Altersvorgabe außerhalb der Einschlusskriterien der kontrollierten klinischen Prüfung von 18 bis 65 Jahren lagen. Betrachtet man den Durchschnitt der Parameter Alter, Größe, Gewicht und BMI, so sind die Patienten der beiden Untersuchungen vergleichbar.

Die Verbesserung der Schmerzsymptomatik nach den Vorgaben des Glaxo-Kriteriums wurde als Responder bezeichnet. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft fordert in ihren Empfehlungen zur Therapie chronischer Kopf- und Gesichtsschmerzen eine reproduzierbare Wirkung bei zwei von drei Migräneattacken (ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT 2001). Daher wurde in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung angestrebt, von jedem Teilnehmer drei verschiedene Migräneattacken zu dokumentieren. Außerdem wurde in beiden Studien die Wirksamkeit des Präparates durch die Patienten mit „sehr gut“, „gut“, „mäßig“ und „schlecht“ global beurteilt. Tabelle 18 zeigt die Responderrate bezüglich der Schmerzbefreiung der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung im Vergleich zur kontrollierten klinischen Studie.

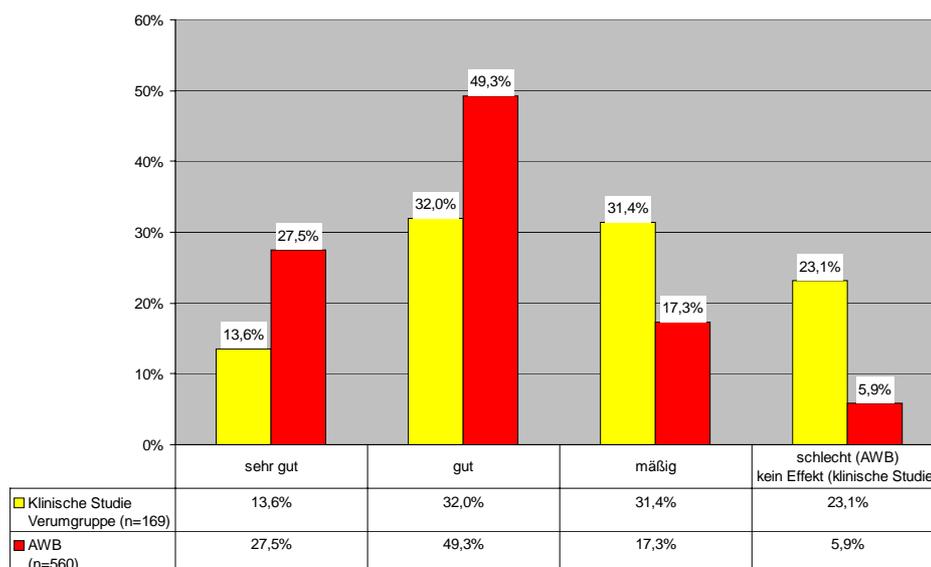
**Tabelle 18: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Responderrate bezüglich Schmerzbefreiung im Vergleich zur kontrollierten klinischen Prüfung**

Responder Zahl Tabletten	AWB 1. Attacke		AWB 2. Attacke		AWB 3. Attacke		AWB alle Attacken*		Klinische Studie (Verum) n=169 %
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
AWB (1Tabl.) n=99	36*/48	75,0	23*/29	79,3	16*/22	72,7	75*/99	75,8	n.a.
AWB (2 Tabl.) n=441	168*/226	74,3	90*/125	72,0	69*/90	76,7	327*/441	74,1	n.a.
AWB (gesamt) n=578	215*/296	72,6	118*/164	72,0	87*/118	73,7	420*/578	72,7	55,0

\* Last observation carried forward

Zur Ermittlung der Responderrate wurde in der Anwendungsbeobachtung bei fehlenden Angaben der letzte angegebene Wert zur Intensität der Schmerzen fortgeschrieben. Die Responderrate der Anwendungsbeobachtung liegt mit 72,7 % über der der klinischen Studie mit 55,0 %, obwohl 17,1 % der Teilnehmer an der Anwendungsbeobachtung nur eine Brausetablette Aspirin Migräne (500 mg Acetylsalicylsäure) eingenommen und damit nur die Hälfte der in der Packungsbeilage angegebenen und in der klinischen Prüfung eingesetzten Dosierung angewendet haben. Dokumentierten die Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung mehrere Kopfschmerzepisoden unabhängig von einander, lagen die Responderraten der verschiedenen Attacken auf vergleichbarem Niveau.

Abbildung 4 zeigt die globale Beurteilung der Wirksamkeit durch die Teilnehmer der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung im Vergleich zur klinischen Prüfung.



**Abbildung 4: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Globale Wirksamkeitsbeurteilung der Teilnehmer im Vergleich zur kontrollierten klinischen Prüfung**

Die Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung beurteilten das Präparat Aspirin Migräne besser als die Teilnehmer an der klinischen Studie. Der Anteil derer, die die Wirksamkeit mit „sehr gut“ bzw. mit „gut“ einstufen liegt deutlich über dem der klinischen Studie. Ungefähr ein Viertel der Befragten der Anwendungsbeobachtung schätzte die Wirksamkeit als „sehr gut“ und rund die Hälfte mit „gut“ ein. In der klinischen Studie liegt der Anteil für „sehr gut“ bei knapp 15 % und für „gut“ bei ca. 30 %. Rund ein Drittel der Studienteilnehmer der klinischen Studie stufte die Wirksamkeit als „mäßig“ und rund ein Viertel als „schlecht“ ein.

Die bessere Einschätzung der Wirksamkeit der Teilnehmer der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung im Vergleich zur klinischen Prüfung ist auch beim Merkmal „Schmerzfreiheit nach zwei Stunden“ zu erkennen. Tabelle 19 zeigt den Anteil schmerzfreier Patienten nach zwei Stunden und das Wiederauftreten von Schmerzen innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme des Präparates der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung im Vergleich zur klinischen Prüfung.

**Tabelle 19: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Schmerzfreiheit nach zwei Stunden, Co- bzw. Ausweichmedikation und Wiederauftreten von Schmerzen innerhalb von 24 Stunden im Vergleich zur kontrollierten klinischen Prüfung**

	AWB 1. Attacke (n=296)	AWB 2. Attacke (n=164)	AWB 3. Attacke (n=118)	AWB alle Attacken (n=578)	Klinische Studie (Verum) (n=169)
schmerzfrei nach 2h	35,5% (105/296)	34,1% (56/164)	39,0% (46/118)	35,8% (207/578)	29,0%
schmerzfrei nach 2h (LOCF*)	46,3% (137/296)	42,7% (70/164)	49,2% (58/118)	45,8% (265/578)	29,0%
kein Wiederauftreten innerhalb von 2-24h	52,4% (155/296)	51,8% (85/164)	54,2% (64/118)	52,6% (304/578)	84,6%
Wiederauftreten innerhalb von 2-24h	44,6% (132/296)	45,7% (75/164)	44,9% (53/118)	45,0% (260/578)	15,4%
Comedikation (0-2h post-dosing)	9,1% (27/296)	15,9% (26/164)	11,0% (13/118)	11,4% (66/578)	n.a.
Ausweichmedikation (2-24h post-dosing)	37,2% (110/296)	38,4% (63/164)	33,9% (40/118)	36,9% (213/578)	38,5%

\* Last observation carried forward

In der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung lag der Anteil mit „Schmerzfreiheit nach zwei Stunden“ bei 35,8 % der dokumentierten Attacken. In der klinischen Studie lag er bei 29 %. Schreibt man den letzten dokumentierten Wert zur Schmerzintensität fort, wird der Unterschied noch deutlicher. Dann liegt der Anteil „Schmerzfreiheit nach zwei Stunden“ in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung bei 45,8 %.

Die Einnahme von Ausweichmedikation im Zeitraum 2 bis 24 Stunden nach Anwendung liegt sowohl in der Anwendungsbeobachtung als auch in der klinischen Studie in vergleichbarer Größenordnung. Ein deutlicher Unterschied zeigt sich allerdings beim Merkmal „Wiederauftreten von Schmerzen“. Der Anteil der Fälle, bei denen die Schmerzen innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme des Medikamentes erneut auftreten, liegt in der Anwendungsbeobachtung mit 45,0 % deutlich höher als der in der klinischen Prüfung mit 15,4 %.

Beim Vergleich der Ergebnisse der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung mit der kontrollierten klinischen Studie zeigen sich auch Unterschiede im Hinblick auf die Häufigkeit des Auftretens von Begleitsymptomen vor Einnahme des Präparates und zwei Stunden nach der Arzneimittelanwendung (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Verlauf der Begleitsymptome im Vergleich zur kontrollierten klinischen Prüfung**

	AWB alle Attacken* (n=578)			Klinische Studie Verumgruppe (n=169)		
	vor Einnahme	nach 2h	Rückgang vom Ausgangswert	vor Einnahme	nach 2h	Rückgang vom Ausgangswert
Übelkeit	49,3%	14,4%	70,8%	60,9%	31,4%	48,4%
Erbrechen	13,3%	3,6%	72,9%	11,2%	3,6%	67,9%
Photophobie	74,2%	24,7%	66,7%	59,2%	30,2%	49,0%
Phonophobie	78,4%	28,4%	63,8%	54,4%	26,0%	52,2%

\* Last observation carried forward

Die Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung berichteten vergleichsweise häufiger über die Begleitsymptome Photo- bzw. Phonophobie. Übelkeit wurde in der Anwendungsbeobachtung weniger häufig angegeben. Die Häufigkeit des Auftretens von Erbrechen lag in beiden Studienformen auf ähnlichem Niveau. Im Vergleich zum Ausgangswert ist der prozentuale Rückgang der Begleitsymptome nach Arzneimittelaufnahme bei der Anwendungsbeobachtung mit rund 64 bis 73 % im Vergleich zur klinischen Studie mit einer Bandbreite von 49 bis 68 % bei allen Begleitsymptomen ausgeprägter.

#### Dokumentation unerwünschter Ereignisse

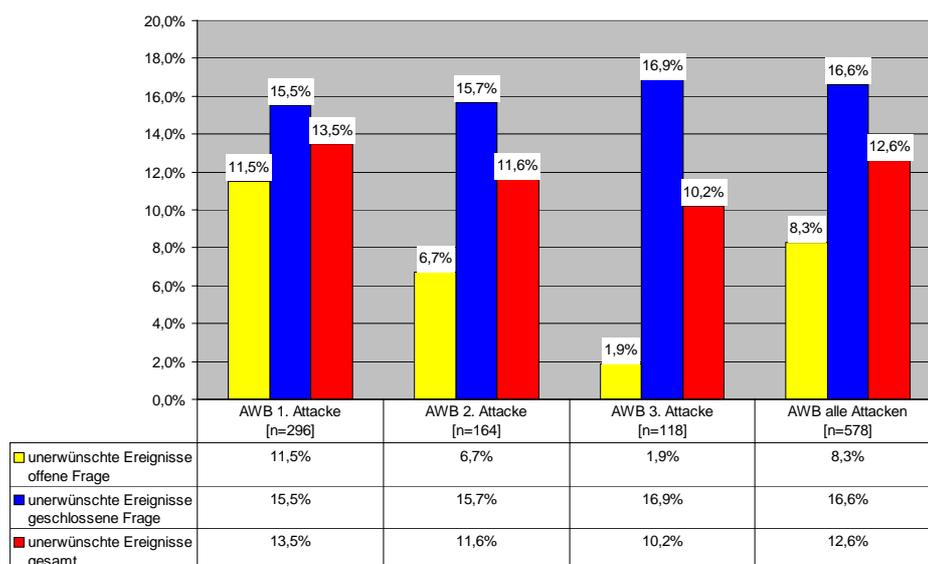
In der Anwendungsbeobachtung für Aspirin Migräne wurde das Auftreten von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Arzneimittelaufnahme je zur Hälfte mit einer offenen bzw. einer geschlossenen Frage erfasst. Die offene Frage lautete: „Sind im Zusammenhang mit der Einnahme Nebenwirkungen aufgetreten?“. Die Befragten konnten diese Frage durch Ankreuzen mit „ja“ oder „nein“ beantworten. Im Falle der Angabe von „ja“ sollte die beobachtete Nebenwirkung durch eine Freitextangabe näher spezifiziert werden. Bei der geschlossenen Frageform lautete die Frage: „Sind im Zusammenhang mit Einnahme von „Aspirin Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“ Symptome aufgetreten die Ihrer Meinung nach nicht im Zusammenhang mit Ihrer Migräneerkrankung stehen?“ Diese Frage konnte ebenfalls mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. Wenn die Frage bejaht wurde, konnten die Teilnehmer durch Ankreuzen von Antwortvorgaben angeben, um welche Symptome es sich dabei gehandelt hat. Vorgegeben waren elf Symptome aus dem Bereich der gastrointestinalen Beschwerden, dem Bereich der Überempfindlichkeitsreaktionen und der zentralnervösen Störungen, die in der Packungsbeilage als möglich Nebenwirkung aufgeführt sind. Außerdem war „Schläfrigkeit“ als Symptom für die allgemeine Beeinträchtigung vorgegeben. Zusätzlich zu den vorgegebenen Antwortmöglichkeiten konnten die Patienten in einem Freitextfeld weitere Symptome hinzufügen, die sie auf die Arzneimittelaufnahme zurückführen. In einer separaten Frage konnten alle Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung die Verträglichkeit anhand einer vierstufigen verbalen Rating-Skala mit „sehr gut“, „gut“, „mäßig“ und „schlecht“ global beurteilen.

Von den 578 dokumentierten Kopfschmerzattacken wurden in 302 Fragebogen unerwünschte Ereignisse als geschlossene Frage und in 276 Fragebogen als offene Frage erfasst. Das Ziel, die unerwünschten Ereignisse möglichst je zur Hälfte mit den beiden unterschiedlichen Frageformen zu erfassen, wurde demnach nahezu erfüllt. Tabelle 21 gibt einen Überblick über die Verteilung der geschlossenen und offenen Frageform und zur Häufigkeit der Angabe von unerwünschten Ereignissen in Abhängigkeit der Frageform.

**Tabelle 21: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Verteilung offener und geschlossener Fragen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse**

	Anzahl Fragebogen		Anzahl UE		Fehlende Angaben	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
offene Frage	276	47,8	23	8,3	10	3,6
geschlossene Frage	302	52,2	50	16,6	9	3,0
gesamt	578	100,0	73	12,6	19	3,3

Im gesamten Kollektiv der Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne wurden 73 Nennungen unerwünschter Ereignisse dokumentiert. Dies entspricht einem Anteil von 12,6 %. Die Häufigkeit der Angabe in Abhängigkeit der Fragetechnik zeigt einen deutlichen Unterschied zwischen den Frageformen. Bei der Erfassung möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten wurden doppelt so viele Nennungen zu möglichen Beschwerden im Zusammenhang mit der Arzneimittelaufnahme als bei der offenen Frageform gemacht. Die Häufigkeit fehlender Werte war in beiden Gruppen ungefähr gleich groß. Abbildung 5 zeigt die Angaben zur Häufigkeit zu unerwünschten Ereignissen im Zeitverlauf von der Dokumentation der ersten Attacke bis zur dritten Attacke.



**Abbildung 5: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Häufigkeit der Angabe von unerwünschten Ereignissen im Verlauf der Beobachtungsphase**

Während sich die Angaben zu unerwünschten Ereignissen bei der geschlossenen Frage über alle drei Attacken auf vergleichbarem Niveau bewegte, entwickelte sich die Häufigkeit der Angaben im Subkollektiv mit der offenen Frage rückläufig im Verlauf der Beobachtungsphase: bei der Dokumentation der ersten Kopfschmerzattacke wurde bei der offenen Frageform in 11,5 % der Fälle das Auftreten von Nebenwirkungen angegeben. Dieser Anteil reduzierte sich bei der Dokumentation der zweiten Attacke auf 6,7 % und bei der dritten Attacke auf 1,9 %.

Tabelle 22 listet die einzelnen Nennungen von Beschwerden in Zusammenhang mit der Einnahme von Aspirin Migräne in Abhängigkeit der Art der Frageform.

**Tabelle 22: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Einzelnennungen unerwünschter Ereignisse in Abhängigkeit der Frageform**

Unerwünschte Ereignisse	geschlossene Frage (n=302)		offene Frage (n=276)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
<b>Vorgegebene Antwortmöglichkeiten geschlossene Frage</b>				
Magenschmerzen	19	6,3%	15	5,4%
Schläfrigkeit	17	5,6%	1	0,4%
allgemeine Magen-Darm-Beschwerden	14	4,6%	-	-
Übelkeit	5	1,7%	4	1,4%
Durchfälle	5	1,7%	1	0,4%
Ohrensausen	5	1,7%	-	-
Schwellungen im Gesichtsbereich	3	1,0%	-	-
Schwindel	2	0,7%	-	-
Sehstörungen	2	0,7%	-	-
Hautauschläge	2	0,7%	-	-
Erbrechen	1	0,3%	-	-
Anfälle von Atemnot	0	0,0%	-	-
Sonstige*	9	3,0%	-	-
<b>Zusätzliche Nennungen offene Frage</b>				
Sodbrennen	-	-	1	0,4%
Durst	-	-	1	0,4%

\* **Sonstige:** Mundtrockenheit, Sodbrennen, Gesichtsneuralgie, Sedierung, Müdigkeit, Schüttelfrost, Augenbrennen

Bei den vorgegebenen Antwortmöglichkeiten der geschlossenen Frage wurden von zwölf möglichen Symptomen elf mindestens einmal genannt. Nur das Symptom „Anfälle von Atemnot“ wurde von keinem der Befragten mit geschlossener Frage dokumentiert. Zusätzlich zu den vorgegebenen Möglichkeiten wurden sieben weitere Symptome (Mundtrockenheit, Sodbrennen, Gesichtsneuralgie, Sedierung, Müdigkeit, Schüttelfrost, brennende Augen) genannt, wobei zwei Symptome jeweils zweimal genannt wurden. Am häufigsten angegeben wurden Magenschmerzen mit 6,3 %, Schläfrigkeit mit 5,6 % und allgemeine Magen-Darmbeschwerden in 4,6 % der Fälle.

Bei der offenen Frage zur Erfassung von möglichen Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung wurden von den Befragten sechs unterschiedliche Symptome genannt, von denen sich vier mit den Vorgaben der geschlossenen Frage überschneiden. Auch bei dieser Frageform wurden Magenschmerzen an erster Stelle der beobachteten Symptome in 5,4 % der Fälle genannt. Die Symptome „Schläfrigkeit“ und

„allgemeine Magen-Darmbeschwerden“, die mehrfach bei der geschlossenen Frageform genannt wurden, spielten in der Gruppe der Patienten mit offener Fragestellung nahezu keine Rolle. Die Begleiterscheinung „Übelkeit“ lag in beiden Fällen in vergleichbarer Größenordnung. Sodbrennen wurde in beiden Gruppen als mögliche Nebenwirkung dokumentiert.

Im Vergleich zur kontrollierten Studie von Lange et al (2000) liegt die Häufigkeit der dokumentierten unerwünschten Ereignisse in Verbindung mit der Einnahme von Aspirin Migräne in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung höher. Tabelle 23 zeigt die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur kontrollierten klinischen Studie von Lange et al (2000).

**Tabelle 23: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur kontrollierten klinischen Prüfung**

	AWB geschlossene Frage (n=302)		AWB offene Frage (n=276)		AWB alle Attacken (n=578)		Klinische Studie Verum-Gruppe (n=169)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
unerwünschte Ereignisse	50	16,60	23	8,30	73	12,62	14	8,30

Die Häufigkeit der Nennung möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen in der Subgruppe mit der offenen Frageform lag mit 8,3 % (23/276) in der gleichen Größenordnung wie die vom Arzt dokumentierten unerwünschten Ereignisse in der klinischen Studie von Lange et al (2000) mit ebenfalls 8,3 % (14/169) in der Verum-Gruppe. In der klinischen Studie wurde von den 14 dokumentierten unerwünschten Ereignissen nur eines vom Prüfarzt als Nebenwirkung, das auf die Einnahme des Arzneimittels zurückgeführt werden kann, eingestuft. Bei den anderen aufgetretenen Ereignissen wurden am häufigsten Beschwerden dokumentiert, die den „Körper insgesamt“ betreffen (n=5), gefolgt von Beschwerden im Bereich des Verdauungstraktes, des zentralnervösen Systems und der Atemwege (jeweils n=3).

Die Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung waren mit der Verträglichkeit des Präparates weitgehend zufrieden. Tabelle 24 zeigt die globale Beurteilung der Verträglichkeit.

**Tabelle 24: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Globale Beurteilung der Verträglichkeit in Abhängigkeit der Dosierung**

	AWB gesamt (n=557)		1 Tablette (n=95)		2 Tabletten (n=434)		mehr als 2 Tabl. (n=13)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
sehr gut	239	42,9	35	36,8	195	44,9	5	38,5
gut	266	47,8	49	51,6	203	46,8	7	53,8
mäßig	41	7,4	10	10,5	29	6,7	1	7,7
schlecht	11	2,0	1	1,0	7	1,6	-	-

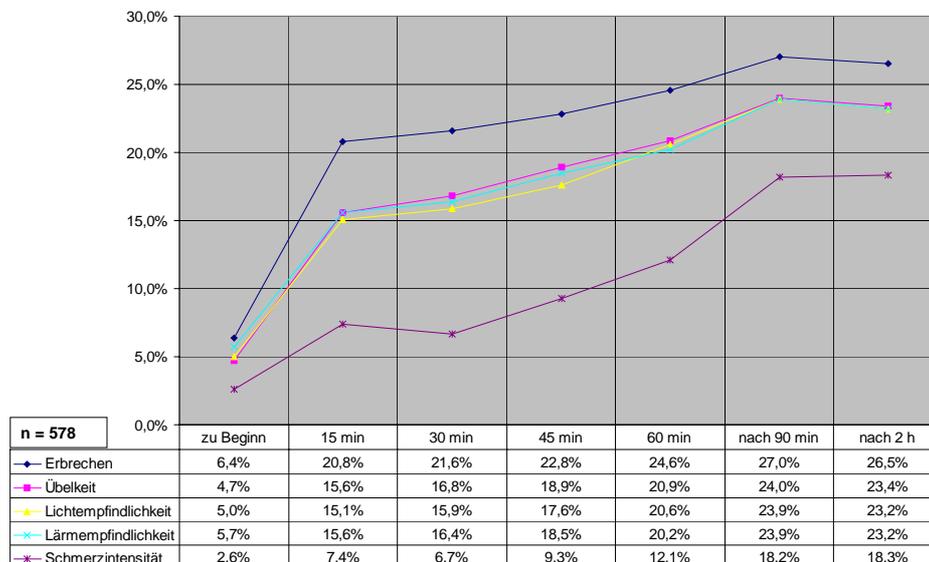
Bei der globalen Beurteilung der Verträglichkeit von Aspirin Migräne stufen 42,9 % der Befragten das Präparat als „sehr gut“ und 47,8 % als „gut“ ein. Bei der Beurteilung der allgemeinen Verträglichkeit in Abhängigkeit mit der eingenommenen Tablettenzahl pro Einzeldosis war auffallend, dass die Einstufung der Verträglichkeit mit „sehr gut“ bei den

Patienten, die nur eine Tablette pro Einzeldosis eingenommen haben, mit 36,8 % niedriger lag als bei denen, die zwei Tabletten pro Einzeldosis eingenommen haben.

### Analyse fehlender Angaben

Der Dokumentationsbogen der Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne stellte hohe Anforderungen an die Teilnehmer. Sie mussten zahlreiche Angaben zur Anamnese und den Begleitumständen ihrer Kopfschmerzattacken machen, die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Präparates global beurteilen und unerwünschte Ereignisse dokumentieren. Besonders anspruchsvoll war die Dokumentation des Verlaufs der Kopfschmerzen und eventuell vorhandener Begleitsymptome über einen Zeitraum von zwei Stunden nach Einnahme des Präparates während der akuten Kopfschmerzphase, in der die Teilnehmer durch die Intensität der Schmerzen in ihrer Konzentrationsfähigkeit eingeschränkt waren. In diesem Teil des Dokumentationsbogens treten fehlende Werte besonders häufig auf.

Die Analyse fehlender Angaben in Bezug auf die einzelnen Fragen zeigt Unterschiede im Ausmaß fehlender Werte. Für Fragen, bei denen eine einmalige Angabe erforderlich war, lag die Häufigkeit fehlender Angaben bezogen auf alle dokumentierten Attacken meist unter 5 %. Ausnahmen waren die Angaben zur Ausbildung (7,1 %), zur Erstanwendung von Aspirin Migräne (5,7 %), zur Berufstätigkeit (5,1 %) und zur globalen Beurteilung der Wirksamkeit des Präparates auf die Begleitsymptome (9,0 %). Bei der Dokumentation der Intensität der Kopfschmerzen und der Begleitsymptome lag der Anteil fehlender Angaben zwei Stunden nach Einnahme des Präparates deutlich höher. Abbildung 6 zeigt den Anteil fehlender Angaben im Zeitverlauf.



**Abbildung 6: Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne: Anteil fehlender Werte zur Intensität der Kopfschmerzen und der Begleitsymptome im Zeitverlauf bis zwei Stunden nach Arzneimittelinnahme**

Zu Beginn lag der Anteil fehlender Werte für die Intensität der Schmerzen und Begleitsymptome zwischen 2,6 % und 6,4 % und stieg dann bis zum Ende des 2-stündigen Beobachtungszeitraumes auf einen Anteil von 18,3 % bis 26,5 % an. Die Anteile fehlender Werte bei den Begleitsymptomen Übelkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit bewegten sich über den gesamten Zeitraum auf nahezu gleichem Niveau. Den geringsten Anteil fehlender Werte wiesen die Angaben zur Schmerzintensität auf. Zu Beginn fehlten in 2,6 % aller dokumentierten Attacken Angaben zum Ausmaß der Kopfschmerzen, nach 15 Minuten stieg der Anteil auf 7,4 % an und lag nach zwei Stunden bei 18,3 %. Der höchste Anteil fehlender Angaben waren beim Begleitsymptom „Erbrechen“ zu verzeichnen. Beginnend bei 6,4 % lag der Anteil an Fehlwerten bei 26,5 % zwei Stunden nach Arzneimitteleinnahme.

### Evaluierung und Diskussion

Die geschlechtsspezifische Zusammensetzung des Patientenkollektivs der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung mit Aspirin Migräne und die Angaben der Teilnehmer zur Art und Häufigkeit der Kopfschmerzepisoden stimmt mit dem aktuellen Kenntnisstand zu diesem Krankheitsbild weitgehend überein. Das Verhältnis weiblicher und männlicher Teilnehmer entspricht der bekannten geschlechtsspezifischen Verteilung, nach der Frauen zwei- bis dreimal häufiger als Männer von Migräne betroffen sind. In einer Studie mit apothekenbasiertem Ansatz zur Compliance und zum Gebrauch von NSAR waren weibliche Teilnehmer mit einem Anteil von zwei Drittel der Befragten ebenfalls häufiger vertreten, wobei diese Verteilung dem Verordnungsindex für NSAR-Anwender des Instituts für medizinische Statistik (IMS) entsprach (SIFT et al 1995).

Entsprechend der Klassifikation der IHS nach Art, Dauer und Begleitsymptomatik handelte es sich in rund 93 % der dokumentierten Kopfschmerzepisoden um Migräneattacken. Damit konnte mit der Anwendungsbeobachtung zu Aspirin Migräne die indikationsgerechte Anwendung des Präparates und die Fähigkeit der Patienten zur Selbstdiagnose von Migränekopfschmerzen gezeigt werden.

Die Angaben zur Häufigkeit der Kopfschmerzepisoden liegt mit durchschnittlich 3,9 Tagen pro Monat in der aus der Literatur bekannten Größenordnung von 3,5 Tagen monatlich. Zur Begleitsymptomatik wurde von den Teilnehmern der Anwendungsbeobachtung im Vergleich zum aktuellen Wissensstand Übelkeit mit 49,3 % und Erbrechen mit 13,3 % in geringerem Ausmaß berichtet. Entsprechend der Literatur leiden rund 80 % der Migräniker unter Übelkeit und etwa 40 bis 50 % unter Erbrechen als Begleitsymptom. Dagegen wurde Licht- bzw. Lärmempfindlichkeit (74,5 % bzw. 78,4%) häufiger als in der Literatur (60 % bzw. 50 %) angegeben. Das Auftreten einer Auraphase mit Störungen des visuellen Systems wurde ebenfalls häufiger berichtet. Bei ungefähr 10 bis 20 % der Migräniker geht der Kopfschmerzattacke eine Auraphase voran. In der Anwendungsbeobachtung gaben jedoch 53,1 % Augenflimmern bzw. Schliensehen und 48,8 % Schwindelgefühle an (LIPTON & STEWART 1994, GöBEL 1997, DIENER et al 1997, DIENER et al 2000).

Auch die Angaben zum Verhalten beim Auftreten von Migränekopfschmerzen und dem Umgang mit dem Beschwerdebild sind konsistent mit den bereits vorliegenden Erkenntnissen. Epidemiologische Studien aus den USA zeigen ein ähnliches Bild: Ein großer Teil der Migräniker behandelt sich mit Hilfe von verschreibungsfrei erhältlichen

Präparaten selbst. Eine Studie zur Erfassung der Prävalenz der Migräne in den USA ergab, dass sich 49 % der Betroffenen ausschließlich mit OTC-Präparaten behandeln (LIPTON et al 2002). In einer Bevölkerungsbefragung aus dem Jahr 1999 lag dieser Anteil mit 57 % noch höher (LIPTON et al 2002). Etwa die Hälfte der Migräniker diagnostiziert das Beschwerdebild selbst als Migräne. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung, in der knapp 60 % der Teilnehmer angaben, das Krankheitsbild selbst diagnostiziert zu haben. Bei etwas der Hälfte der Teilnehmer wurde die Migräne durch den Arzt diagnostiziert.

In der Anwendungsbeobachtung wurde die Wirksamkeit des Präparates in Bezug auf verschiedene Parameter besser beurteilt als in der kontrollierten Studie. Die Responderate auf Basis des Glaxo-Kriteriums lag in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung mit rund 73 % über der Rate der kontrollierten klinischen Studie mit rund 55 %, obwohl rund 17 % der Befragten der Anwendungsbeobachtung nur die Hälfte der vorgeschriebenen Dosierung eingenommen hatten. Allerdings scheint die gewählte Dosierung mit der Intensität der Kopfschmerzen zusammenzuhängen. Patienten, die eine Brausetablette einnahmen, gaben im Vergleich zu Patienten, die zwei Brausetabletten verwendeten, weniger häufig starke Schmerzen an (43,4 % vs. 69,4 %). Die Patienten wählten also in gewissem Umfang die Dosierung entsprechend der Intensität ihrer Beschwerden.

Die höhere Responderrate in der Anwendungsbeobachtung spiegelte sich auch in der globalen Wirksamkeitsbeurteilung wider. In der Anwendungsbeobachtung wurde die Wirksamkeit des Präparates häufiger mit „sehr gut“ und „gut“ beurteilt als in der klinischen Studie. Auch hinsichtlich des Parameters „Schmerzfreiheit nach zwei Stunden“ schnitt das Präparat in der Anwendungsbeobachtung mit rund 46 % schmerzfreen Teilnehmern nach zwei Stunden gegenüber 29 % in der kontrollierten Studie besser ab. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass 11,4 % (66) der Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung innerhalb von zwei Stunden nach Einnahme von Aspirin Migräne ein weiteres Präparat zur Behandlung von Migränekopfschmerzen eingenommen haben. Dies war den Teilnehmern der klinischen Prüfung erst nach Ablauf von zwei Stunden erlaubt. Dadurch ließe sich der größere Anteil an schmerzfreen Patienten der Anwendungsbeobachtung nach zwei Stunden und die höhere Responderrate zumindest teilweise erklären.

Allerdings wurde in der Anwendungsbeobachtung mit einem Anteil von 45 % häufiger über ein Wiederauftreten der Schmerzen innerhalb von 2 bis 24 Stunden nach Einnahme berichtet als in der klinischen Studie mit rund 15 %. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte die unterschiedliche Interpretation der Frage durch die Patienten sein. Die europäischen Leitlinien zur Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Behandlung von Migräne (CPMP/EWP/788/01) definieren den Begriff „Rezidiv“ als Wiederauftreten von Schmerzen jeglicher Intensität nachdem der Patient zuvor über die Dauer von zwei Stunden nach Arzneimitteleinnahme schmerzfreen war. In der Anwendungsbeobachtung wurde zwar entsprechend dieser Definition nach dem erneuten Auftreten von Kopfschmerzen gefragt, ob die Patienten die Frage jedoch in diesem Sinn verstanden und beantwortet haben, ist nicht bekannt. Möglicherweise haben Patienten, deren Kopfschmerzen durch das Präparat nicht beseitigt werden konnten, die Frage bejaht und so zu einem höheren Anteil an Rezidiven geführt, obwohl

sie gemäß der Definition nicht zu dieser Gruppe gehören. Dieses Phänomen könnte in der klinischen Studie durch die genauen Anweisungen zur Handhabung des Tagebuchs vermindert bzw. verhindert worden sein.

Die höhere Responderrate und die bessere Beurteilung der Wirksamkeit der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung im Vergleich zur kontrollierten klinischen Prüfung scheint kein zufälliges Ergebnis zu sein. Eine Untersuchung von 100 klinischen Studien zur Wirksamkeit von Migränepräparaten zeigte, dass die Responderrate in placebokontrollierten Studien im Vergleich zu nicht placebokontrollierten Studien signifikant niedriger lag. In den Studien mit Placebokontrolle lag die Responderrate bei 61 % (untere und obere Quartile 44 und 71%) und in den Studien ohne Placebokontrolle lag sie bei 71 % (56 und 75%). Damit liegen sowohl die Ergebnisse der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung mit einer Responderrate von rund 73 % als auch die der kontrollierten klinischen Studien mit einer Rate von 55 % in der Bandbreite der untersuchten Studien. Die Autoren führen die niedrigere Responderrate in placebokontrollierten Studien darauf zurück, dass Ärzte und Patienten die Möglichkeit einer wirkungslosen Behandlung in Betracht ziehen und somit aufgrund eines geringer ausgeprägten Placeboeffektes die Responderrate niedriger ausfällt als in nicht placebokontrollierten Untersuchungen (EIKERMANN & DIENER 2003).

Innerhalb der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung lag die Responderrate bei mehrfacher Dokumentation von Kopfschmerzepisoden durch einen Patienten auf vergleichbarem Niveau. Wobei die Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung den Fragebogen zur Dokumentation der nächsten Attacke erst erhielten, nachdem sie den vorangegangenen Bogen zur Auswertung eingeschickt hatten. Daher hatten sie keine Möglichkeit, sich an den Eintragungen der vorangegangenen Attacke zu orientieren. Somit lieferte die Anwendungsbeobachtung reproduzierbare Responderraten über bis zu drei verschiedene Kopfschmerzattacken bei einem Patienten. Die Responderrate liegt mit rund 73 % in vergleichbarer Größenordnung wie die generelle Beurteilung der Wirksamkeit mit „sehr gut“ bzw. „gut“ mit 77 %. Dies zeigt im Sinne der internen Validität, dass die Ergebnisse zur Wirksamkeit reproduzierbar und in sich konsistent sind.

Unabhängig von der Art der Frageform zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen liegt die Häufigkeit der Nennungen in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung mit 12,6 % über der Inzidenz der klinischen Prüfung mit 8,3 %. Berücksichtigt man ausschließlich die Erfassung von unerwünschten Ereignissen mit Hilfe einer offenen Frageform ohne Antwortvorgaben, stimmt die Häufigkeit der Nennungen zu unerwünschten Ereignissen der beiden Studien mit jeweils 8,3 % exakt überein.

Die Übereinstimmung in der Häufigkeit der Nennungen unerwünschter Ereignisse der Anwendungsbeobachtung und der klinischen Prüfung scheint jedoch eher zufällig zu sein. In anderen klinischen Studien (DIENER & VÖLKER 2003a, DIENER et al 2003b), die mit derselben Dosierung und Darreichungsform der Acetylsalicylsäure (2 x 500 mg Acetylsalicylsäure als Brausetablette) durchgeführt wurden, lag die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse mit 4,1 % bzw. mit 4,7 % in der Gruppe der mit Acetylsalicylsäure behandelten Patienten niedriger als in der Studie von Lange et al (2000). In den verschiedenen klinischen Studien variierte jedoch nicht nur die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse in den Verum-Gruppen, sondern auch in den Placebo-Gruppen.

Unabhängig davon, ob die unerwünschten Ereignissen in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung mit einer offenen oder geschlossenen Frage erfasst wurden, wurden mehrheitlich Magen-Darm-Beschwerden als unerwünschtes Ereignis genannt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von zwei apothekenbasierten Untersuchungen zu Nicht-Steroidalen-Antirheumatika (NSAR). In einer kontrollierten Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit NSAR-haltigen Präparaten in U.K. wurden in der Hälfte der spontanen Nennungen zu unerwünschten Ereignissen gastrointestinale Beschwerden aufgeführt (NOYELLE et al 1987).

Die Teilnehmer einer apothekenbasierten pharmakoepidemiologischen Studie zum Gebrauch und zur Verträglichkeit von NSAR in der Selbstmedikation in Süditalien berichteten ebenfalls mehrheitlich von gastrointestinalen Beschwerden als Nebenwirkungen der Anwendung (MOTOLA et al 2001). In dieser Studie bezogen sich 75 % der Angaben zu unerwünschten Ereignissen auf den Bereich der Magen-Darm-Beschwerden wie beispielsweise dyspeptische Beschwerden oder leichte Übelkeit. Mit 27,0 % wurde in der italienischen Untersuchung Acetylsalicylsäure am häufigsten von den Patienten als OTC-Präparat eingesetzt. In dieser Gruppe wurden in 3,3 % der Fälle allergische Reaktionen und in 2,1 % der Fälle gastrointestinale Beschwerden als Nebenwirkungen genannt. Insgesamt lag die Inzidenz der Nebenwirkungen in der Acetylsalicylsäure-Gruppe bei 5,8 % und damit niedriger als in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne mit 12,6 %. Die Studiengruppe sieht eine Ursache für die niedrige Inzidenz an Nebenwirkungen darin, dass Patienten nur solche Nebenwirkungen berichten können, die ihnen bekannt sind. Als Begründung wird angeführt, dass das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen in Folge der Einnahme von NSAR-haltigen Präparaten allgemein bekannt sind und daher auch am häufigsten in der Untersuchung genannt wurden. Diese These wird durch Untersuchungen gestützt, die zeigen, dass die Bereitstellung von arzneimittelbezogenen Informationen zur Wirkung und Effekt eines Arzneimittels das Ergebnis beeinflussen. Die Erwartung und Erfahrungen der Patienten wirken sich auf die Wahrnehmung von Arzneimitteleffekten aus (TURNER et al 1994, FLATEN et al 1999).

In einer kontrollierten klinischen Studie führte der Hinweis auf mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen in der Patienteneinwilligung im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer 6-mal höheren Abbruchrate der Patienten aufgrund leichter gastrointestinaler Symptome. Daher wurde empfohlen, in der Patientenaufklärung für eine klinische Studie nur auf schwerwiegende, objektivierbare Ereignisse hinzuweisen und subjektive, unspezifische Beschwerden nicht zu erwähnen (MYERS et al 1987). Eine weitere Ursache der niedrigen Inzidenz sah die Studiengruppe vom Motola et al (2001) darin, dass ältere Patienten und Patienten mit Mehrfachmedikation mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren.

Die Art der Frageform scheint einen deutlichen Einfluss auf die Zahl der Nennungen möglicher unerwünschter Ereignisse zu haben. Die Zahl der Nennungen war in der Gruppe mit der geschlossenen Frage mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten mit 16,6 % doppelt so hoch als in der Gruppe mit der offenen Frageform mit 8,3 %. Die Zahl fehlender Werte war in beiden Gruppen ungefähr gleich hoch. Darauf scheint die Frageform keine Einfluss zu haben.

Beim Vergleich der beiden Frageformen muss berücksichtigt werden, dass sich die beiden Fragen nicht nur durch die offene bzw. geschlossene Fragestellung unterscheiden haben, sondern darüber hinaus auch in der Formulierung der Frage selbst. Während bei der offenen Frage nach dem Auftreten von Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Einnahme gefragt wurde, wurde bei der geschlossenen Frage nach dem Auftreten von Symptomen gefragt, die nach Einschätzung der Patienten nicht in Zusammenhang mit der Migräneerkrankung stehen. Vor diesem Hintergrund lässt sich die häufigere Angabe von Beschwerden in Zusammenhang mit der Einnahme von Aspirin Migräne bei der geschlossenen Frage nicht allein auf die vorgegebenen Antwortmöglichkeiten zurückführen. Da sich die Formulierung der beiden Fragetypen unterscheiden haben, kann darüber hinaus auch die Interpretation der Frage durch den Patienten einen Einfluss gehabt haben. So können Begleitsymptome der Migräne wie beispielsweise Erbrechen, Übelkeit, Schwindel oder Sehstörungen bei der geschlossenen Frage als unerwünschte Ereignisse dokumentiert werden.

Auffällig war der Verlauf der Nennungen unerwünschter Ereignisse im Verlauf der Dokumentation von mehr als einer Kopfschmerzattacke. Während die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in der Gruppe mit geschlossenen Frage über alle Attacken auf vergleichbarem Niveau lagen, nahm die Zahl der Nennungen in der Gruppe mit offener Frage von 11,5 % bei der Dokumentation der ersten Attacke auf 1,9 % bei der dritten Attacke kontinuierlich ab. Entweder sind die dokumentierten Ereignisse tatsächlich nur beim Ausfüllen des ersten Fragebogens einmalig aufgetreten oder sie sind für die Befragten bei der Behandlung weiterer Kopfschmerzattacken von untergeordneter Bedeutung und werden daher nicht mehr angegeben.

Das Patiententagebuch der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung stellte hohe Anforderungen an die Teilnehmer. Die Analyse der fehlenden Werte zeigte bei Fragen, die nur einmal beantwortet werden mussten, eine gleichbleibende Rate an fehlenden Angaben in Höhe von ungefähr 5 %. Bei Fragen zur Intensität der Schmerzen und der Begleitsymptome, die im Zeitverlauf mehrfach Angaben erforderten, lag die Zahl fehlender Werte höher. Dabei lag die Rate bei der Dokumentation der Schmerzintensität während der gesamten Beobachtungsphase niedriger als bei der Dokumentation der Begleitsymptome. Dieser Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein, dass nicht in allen Fällen eine Begleitsymptomatik vorlag. Beispielsweise wurde über Erbrechen nur in 13,3 % der dokumentierten Fälle berichtet. Aufgrund der Indikation „Akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit und ohne Aura“ ist anzunehmen, dass die Kopfschmerzsymptomatik der Auslöser für die Einnahme von Aspirin Migräne war. Daher könnte die Motivation zur Dokumentation dieses Symptoms im Zeitverlauf höher liegen als bei den Begleitsymptomen. Im Zeitverlauf ist ein stetiger Anstieg an Fehlwerten zu beobachten. Möglicherweise haben sich die Beschwerden im Lauf der Zeit gebessert, so dass die Patienten keine Notwendigkeit zur weiteren Dokumentation sahen. In 54,7 % der Fragebogen mit fehlenden Werten nach zwei Stunden lagen bei der letzten Angabe keine und in 14,2 % der Fälle „leichte“ Kopfschmerzen vor. Bei ungefähr zwei Dritteln der Befragten mit Fehlwerten am Ende des Beobachtungszeitraumes waren die Begleitsymptome „Übelkeit“ und Erbrechen“ bei der Angabe des letzten Wertes nicht vorhanden. Für die Begleitsymptome „Lärm- und Lichtempfindlichkeit“ trifft dies auf ungefähr die Hälfte aller Fragebogen mit Fehlwerten nach zwei Stunden zu.

Ungeachtet der möglichen Ursachen zeigen die fehlenden Werte über den 2-stündigen Beobachtungszeitraum, dass die Motivation der Teilnehmer einer Anwendungsbeobachtung, die gleiche Frage zu verschiedenen Zeitpunkten über einen längeren Zeitraum hinweg zu beantworten, im Laufe der Zeit nachlässt. Durch die große Fallzahl der Anwendungsbeobachtung können aus den erhobenen Daten jedoch trotzdem weiterführende Erkenntnisse gewonnen werden.

Die apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung lieferte hinsichtlich der Responderrate zur Bewertung der Wirksamkeit reproduzierbare Ergebnisse über drei verschiedene Kopfschmerzattacken bei einem Patienten. Die globale Beurteilung der Wirksamkeit und die Responderrate liegen in gleicher Größenordnung, so dass die Ergebnisse zur Wirksamkeit in sich konsistent sind. Die Responderrate liegt höher als in der kontrollierten klinischen Studie von Lange et al (2000), was entsprechend einer Analyse der Responderrate von 100 Placebokontrollierten und nicht Placebokontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Migränepräparaten zu erwarten war. Somit ist der Erkenntnisgewinn zur Wirksamkeit auf Basis dieser apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung in sich konsistent und reproduzierbar und stimmt auch mit den Erkenntnissen zur Responderrate von Placebo- und nicht Placebokontrollierten Studien in Literatur überein.

Die Evaluierung der Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne zeigt, dass die Datengenerierung basierend auf der Selbstauskunft der Patienten zur Erweiterung der Erkenntnisse zur Wirksamkeit beitragen kann. Dabei war die Nutzung einer standardisierten Methode zur Erfassung der Wirksamkeit, die auch in kontrollierten Studien eingesetzt wird, vorteilhaft. Auf dieser Basis konnten die Erkenntnisse der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung die Ergebnisse kontrollierter Studien unter Alltagsbedingungen ergänzen.

Die Häufigkeit der Nennung unerwünschter Ereignisse liegt höher als in der kontrollierten klinischen Prüfung und höher als in anderen apothekenbasierten pharmakoepidemiologischen Studien aus der Literatur. Qualitativ stimmt die Art der genannten unerwünschten Ereignisse jedoch mit der mehrheitlichen Nennung von Magen-Darm-Beschwerden mit den Erkenntnissen anderer Untersuchungen überein. Möglicherweise wurden auch Begleitsymptome der Migräne wie beispielsweise Übelkeit oder allgemeine Müdigkeit bzw. Schläfrigkeit als unerwünschte Ereignisse angegeben, was zur höheren Inzidenz unerwünschter Ereignisse beigetragen haben könnte. Außerdem kann die Erfassung durch eine geschlossene Frage, mit der in der Hälfte der Fragebogen die unerwünschten Ereignisse erfasst wurden, ebenfalls zu einer vermehrten Nennung geführt haben.

Die apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung zeigte in Übereinstimmung mit dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand, dass die Behandlung der Migräne häufig eigenverantwortlich vom Patienten selbst gestaltet wird. Die Angaben der Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung zur Art und Dauer sowie zum Umgang mit dem Krankheitsbild erscheinen plausibel und es kann angenommen werden, dass die Patienten die Fragebogen sorgfältig und realitätsnah ausgefüllt haben.

Im Vergleich zur kontrollierten klinischen Studie von Lange et al (2000) konnten mit der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne über Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit hinaus weitere Erkenntnisse zum Patientenverhalten

und der Arzneimittel-Utilisation gewonnen werden. Die Anwendungsbeobachtung bestätigt beispielsweise den hohen Anteil von Patienten, die ihre Migräne mit Hilfe von OTC-Präparaten selbst behandeln und keinen Arzt zu Rate ziehen. Patienten mit diesem Verhaltensmuster könnten mit einer arztbasierten Anwendungsbeobachtung nicht erfasst werden. Durch die ausführlichen Fragen zur Anamnese, zur Art des Kopfschmerzes und der Begleitsymptome konnten weiterführende Erkenntnisse über das Krankheitsbild und die Schmerzcharakteristik gewonnen werden. Nach Auffassung von Lipton et al (1994) liefern bevölkerungsbasierte epidemiologische Studien wertvolle Informationen über die Prävalenz, Verteilung und Bedeutung der Migräne, den aktuellen Diagnose- und Behandlungsmustern, Risikofaktoren und Begleiterkrankungen. Diese Informationen bilden die Grundlage zur Planung von Behandlungsstrategien und zur optimalen Nutzung der Ressourcen des Gesundheitssystems. Die italienische Studien-Gruppe von Motola et al (2001) sieht aufgrund des zunehmenden Gebrauchs von NSAR-haltigen OTC-Präparaten die Notwendigkeit pharmakoepidemiologischer Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit, insbesondere für Risikogruppen wie beispielsweise ältere Patienten und Patienten mit Mehrfachmedikation.

## **2.2 Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten®: Vergleich von apothekenbasierten und arztgestützten Beobachtungsstudien**

Für das Präparat gyno Canesten liegen zwei apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen und zwei arztgestützte Beobachtungsstudien vor, mit denen Wirksamkeit, Sicherheit und Anwendung des Präparates in der Selbstmedikation und unter ärztlicher Verordnung erfasst wurde. Dies ermöglicht eine Evaluierung apothekenbasierter Untersuchungen im direkten Vergleich zu arztgestützten Studien. Außerdem kann anhand der beiden apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen die Reproduzierbarkeit dieses Studieninstrumentes geprüft werden. Mit den vorliegenden Daten zu gyno Canesten soll untersucht werden, ob

- apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen reproduzierbare Ergebnisse liefern
- Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven der apothekenbasierten und arztgestützten Untersuchungen bestehen
- die Beurteilung der Wirksamkeit in den verschiedenen Untersuchungen konsistent ist.

Gyno Canesten mit dem Wirkstoff Clotrimazol wurde 1967 für die Behandlung von Vaginalmykosen als verschreibungspflichtiges Präparat auf dem deutschen Markt eingeführt. Am 1. Juli 1994 wurden Clotrimazol-haltige Präparate für die 1- und 3-Tages-Behandlung von Vaginalmykosen zur Selbstbehandlung ohne ärztliche Verordnung freigegeben. Als Darreichungsformen stehen den Patientinnen für die 1- bzw. 3-Tages-Therapie jeweils Vaginalcreme, Vaginaltablette oder die Kombi-Packung aus Vaginaltablette und Vaginalcreme zur Verfügung.

Vaginalmykosen gehören zu den häufigsten gynäkologischen Erkrankungen. Drei von vier Frauen leiden mindestens einmal im Leben an einer solchen Infektion, wobei die meisten mehrfach davon betroffen sind. Rund 5 % der betroffenen Frauen leiden an einer chronisch-rezidivierenden Candida-Infektion. Subjektive Symptome der Infektion sind Jucken, Brennen und Schmerzen. Klinische Anzeichen sind Rötungen und

Schwellungen des vulvovaginalen Bereiches sowie weißlicher Ausfluss. Mittel der Wahl zur Behandlung von Vaginalmykosen sind topische Antimykotika. Die Behandlung mit Clotrimazol ist die anerkannte Standardtherapie bei vulvovaginalen Candida-Infektionen (SOBEL 1989, MOHR 1994, MENDLING 1995, EGAN & LIPSKY 2000). Die Vorteile der Selbstbehandlung liegen in der Reduktion der Kosten, der erhöhten Autonomie und Selbstverantwortung der Patientinnen sowie dem schnellen Behandlungsbeginn. Risiken könnten sich aus Fehldiagnosen, verzögerter Behandlung und nicht notwendiger Anwendung der Präparate ergeben (GURWITZ et al 1995, FONG 1996, LIPSKY & WATERS 1999, SIHVO et al 2000, FERRIS et al 2002).

Die Anwendung von gyno Canesten in der Selbstmedikation wurde 1997 und 1999 durch die beiden apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen in zwei verschiedenen Regionen Deutschlands untersucht. Sie erfassten die Anwendung der verschiedenen Darreichungsformen für die 1-Tagestherapie (gyno Canesten® 1) und 3-Tagestherapie (gyno Canesten® 3). Die erste Anwendungsbeobachtung wurde 1997 in Nordrhein-Westfalen (NRW) in Zusammenarbeit mit der Apothekerkammer Nordrhein durchgeführt (O.V. APOTHEKEN PRAXIS 1998, O.V. PTA HEUTE 1998). Die zweite Untersuchung startete im Jahr 2000 in den Neuen Bundesländern (NBL). Die Anwendung im Rahmen der ärztlichen Verordnung wurde mit einer bundesweiten Feldstudie in Kooperation mit niedergelassenen Gynäkologen im Jahr 1994 (BECKER & GESSNER 1996) und einer ebenfalls bundesweit durchgeführten Anwendungsbeobachtung im Jahr 1998 (MENDLING & BECKER 2001) untersucht.

In den beiden apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen lagen nahezu gleiche Beobachtungsbedingungen vor: Die Apotheken wurden per Anschreiben zur Teilnahme gewonnen und der Fragebogen für beide Untersuchungen war in 11 von 12 Fragen identisch. In beiden Fällen sollte der von den Patientinnen ausgefüllte Fragebogen nach Abschluss der Behandlung, spätestens jedoch nach zwei Wochen an die Apotheken zurück gegeben werden. Von dort wurden sie gesammelt zur Auswertung eingeschickt.

Die Erhebungsbogen der beiden arztgestützten Untersuchungen waren ebenfalls bis auf eine Frage identisch. Der Bogen der Studie aus dem Jahr 1998 enthielt 14 Fragen, wobei eine Frage die Zufriedenheit der Patientin mit dem Therapieerfolg und der Anwendungssicherheit erfasste. Im Rahmen der Feldstudie 1994 wurden nicht nur die Ärzte, sondern auch die Patientinnen in die Datenerhebung einbezogen. Sie erhielten vom Arzt einen Fragebogen, der von den Patientinnen eigenständig ausgefüllt wurde.

### Konzept der Evaluierung

Zur Frage der Reproduzierbarkeit wurden zunächst die beiden apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen miteinander verglichen. Untersucht wurden demografische und anamnestische Merkmale, die Beurteilung der Wirksamkeit bzw. die Zufriedenheit mit der Behandlung sowie der Umgang mit dem Krankheitsbild.

Für die Untersuchung auf mögliche Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven der apothekenbasierten und arztgestützten Anwendungsbeobachtungen wurden die Daten der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen gepoolt und mit den Ergebnissen des Patientinnen-Fragebogens der arztgestützten Felduntersuchung 1994 verglichen. Da die Fragen des Patientinnen-Fragebogens der arztgestützten Felduntersuchung

1994 in den Merkmalen Berufstätigkeit, Häufigkeit der Infektion und Beeinträchtigung durch die Infektion mit denen der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen übereinstimmten, ließen sich die Arzt- und Apotheken-Kollektive diesbezüglich vergleichend untersuchen. In der arztgestützten Anwendungsbeobachtung 1998 wurden diese Merkmale nicht erhoben. Daher konnte diese Untersuchung hier nicht einbezogen werden. Bezüglich des Alters wurden ergänzend die gepoolten Apotheken-Untersuchungen mit den gepoolten Daten der Arzt-Studien und die beiden Arzt-Studien untereinander verglichen.

Zur Untersuchung der Konsistenz der Wirksamkeitsbeurteilung der apothekenbasierten und arztgestützten Anwendungsbeobachtungen wurden die gepoolten Daten der Apotheken-Untersuchungen mit den gepoolten Daten der Arzt-Studien und die beiden Arzt-Untersuchungen untereinander verglichen. Ergänzend dazu wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Wirksamkeitsbeurteilung von Arzt und Patientin in der arztgestützten Anwendungsbeobachtung 1998 besteht. Dies war möglich, da in diesem Fall der Dokumentationsbogen für den Arzt zusätzlich zur ärztlichen Wirksamkeitsbeurteilung eine Frage zur Einschätzung des Therapieerfolgs durch die Patientin enthielt. Tabelle 25 stellt das Konzept für die Evaluierung der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen zu gyno Canesten dar.

**Tabelle 25: Evaluierung apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten: Konzept der Untersuchung**

<b>gyno Canesten: Konzept der statischen Auswertung</b>
<b>Reproduzierbarkeit</b>
<b>apothekenbasierte AWB 1997 versus apothekenbasierte AWB 2000</b>
- Alter - Berufstätigkeit - Häufigkeit der Infektion - Beeinträchtigung durch Infektion - Verhalten bei erneuter Infektion - Zufriedenheit mit Behandlungserfolg
<b>Unterschiede zwischen Apotheken- und Arztkollektiven</b>
<b>apothekenbasierte AWBs gepoolt versus Patientinnenfragebogen arztgestützte Studie 1994</b>
- Berufstätigkeit - Häufigkeit der Infektion - Beeinträchtigung durch Infektion - Verhalten bei erneuter Infektion
<b>apothekenbasierte AWBs gepoolt versus arztgestützte Studien 1994 und 1998 gepoolt</b>
- Alter
<b>arztgestützte Studie 1994 versus arztgestützte Studie 1998</b>
- Alter
<b>Konsistenz der Wirksamkeitsbeurteilung</b>
<b>apothekenbasierte AWB 1997 versus apothekenbasierte AWB 2000</b>
- Zufriedenheit mit Behandlungserfolg
<b>apothekenbasierte AWBs gepoolt versus arztgestützte Studien 1994 und 1998 gepoolt</b>
- Zufriedenheit mit Behandlungserfolg Patientin versus Beurteilung Therapieerfolg Arzt
<b>arztgestützte Studie 1994 versus arztgestützte Studie 1998</b>
- Therapiebeurteilung Arzt
<b>arztgestützte Studie 1998</b>
- Zufriedenheit mit Therapieerfolg Patientin versus Beurteilung Therapieerfolg Arzt

### Statistische Auswertung

Insgesamt wurden 29 Hypothesen zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, zu möglichen Unterschieden zwischen den Patientenkollektiven und zur Konsistenz der Wirksamkeitsbeurteilung mit statistischen Verfahren überprüft. Zur Kontrolle der Fehlerwahrscheinlichkeit erster Art, d.h. der Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Entscheidungen, kamen multiple Testverfahren zum Einsatz. Dazu wurden die auszuwertenden Merkmale zunächst in Einzeltests untersucht und die p-Werte berechnet. Danach erfolgte eine p-Wert-Anpassung an die Zahl der Tests mit dem Verfahren von Bonferroni-Hochberg (HOCHBERG 1988). Als Signifikanzniveau wurde 0,05 festgelegt.

Die mathematische Form der Altersverteilungen war im vorhinein nicht bekannt. Es erschien daher sinnvoll, zur Auswertung einen verteilungsfreien Test zu verwenden. In diesem Fall wurde der Mann-Whitney U-Test verwendet.

Die Merkmale Berufstätigkeit, Beeinträchtigung durch die Beschwerden und Verhalten bei erneuter Infektion lagen in Form von ja/nein Antworten vor und ließen sich daher für den Vergleich zweier Stichproben in Form von 2 x 2-Kontingenztafeln darstellen. Die Auswertung erfolgte mit dem exakten Test von Fisher.

Die Häufigkeit von gynäkologischen Pilzinfektionen in den letzten 24 Monaten wurde bei bis zu vier Infektionen durch die genaue Angabe der Häufigkeit erfasst. Mehr als vier Infektionen sind in den Fragebogen zu einer Kategorie zusammengefasst worden. Für den Vergleich zweier Stichproben ließen sich die Daten somit als 2 x 5-Kontingenztafeln darstellen und wurden mit der Simulationsversion des exakten Tests von Fisher in n x m-Kontingenztafeln ausgewertet. Die Zahl der Simulationen betrug 1.000.000.

Die Beurteilung des Behandlungserfolges durch die Patientinnen im Rahmen der apothekenbasierten Untersuchungen lag in Form von ja/nein Antworten vor und wurde daher anhand von 2 x 2-Kontingenztafeln mit dem exakten Test von Fisher auf Unterschied zwischen den Kollektiven geprüft. Das Arzt-Urteil zum Behandlungserfolg wurde mit vier Kategorien erfasst. Für die Auswertung wurden diese zu zwei Kategorien zusammengefasst, so dass das Arzt-Urteil ebenfalls in 2 x 2-Kontingenztafeln dargestellt und mit dem exakten Test von Fisher ausgewertet werden konnte. Die Beurteilung des Behandlungserfolges durch die Patientinnen der apothekenbasierten Untersuchungen und den Ärzten der arztgestützten Studien konnte so ebenfalls mit dem exakten Test von Fisher auf Unterschied getestet werden.

In der arztgestützten Studie 1998 konnte die Zufriedenheit der Arzt-Patientinnen mit dem Behandlungserfolg und das Urteil des Arztes zum Therapieerfolg auf positive Korrelation getestet werden. Die Merkmale sind jeweils mit einer Viererskala erfasst worden. Die Auswertung wurde mit der Simulationsversion des exakten Tests von Patefield in geordneten Kontingenztafeln durchgeführt. Die Zahl der Simulationen betrug 1.000.000.

Bei den im Folgenden aufgeführten p-Werten handelt es sich stets um die angepassten Werte. Datengrundlage für die statistische Auswertung waren die Fragebogen, die bezüglich der auszuwertenden Merkmale vollständig ausgefüllt waren. Die Größe der Kollektive ist in Tabelle 26 wiedergegeben. Eine zusammenfassende Darstellung aller Testergebnisse befindet sich im Anhang.

**Tabelle 26: Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten: Datenmaterial der statistischen Auswertung nach Zahl der Fragebogen**

<b>gyno Canesten</b>	<b>Zahl Fragebogen*</b>
Anwendungsbeobachtung Apotheken 1997	828
Anwendungsbeobachtung Apotheken 2000	466
Anwendungsbeobachtungen Apotheken gepoolt	1.294
Anwendungsbeobachtung Arzt 1998	2.020
Feldstudie Arzt 1994	3.689
Patientinnen-Fragebogen der Feldstudie Arzt 1994	2.175
Anwendungsbeobachtung Arzt 1998 und Feldstudie Arzt 1994 gepoolt	4.195

\* Datengrundlage: vollständig ausgefüllte Fragebogen bezüglich der auszuwertenden Merkmale

### Ergebnisse

Für die Untersuchung der Patientencharakteristika wurden die Merkmale Alter, Berufstätigkeit, Häufigkeit der Infektion, das Verhalten beim erneuten Auftreten einer Infektion und das Ausmaß der Beeinträchtigung durch die Erkrankung herangezogen. Zwischen den beiden Patientenkollektiven der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen ergaben sich in der statistischen Auswertung bezüglich der Merkmale Alter ( $p = 1$ ; U-Test) und Berufstätigkeit ( $p = 1$ ; exakter Test von Fisher) und der Häufigkeit der Infektionen ( $p = 1$ ; Simulationsversion des exakten Tests von Fisher) keine Unterschiede. Tabelle 27 zeigt die Kennzahlen dieser Merkmale.

**Tabelle 27: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten: Alter, Berufstätigkeit und Häufigkeit der Infektion**

<b>gyno Canesten</b>	<b>Apothekenbasierte AWB 1997 (n=828)</b>	<b>Apothekenbasierte AWB 2000 (n=466)</b>	
<b>Alter</b>	Ø 34,7 ± 11,0 J Min. 16 J; Max. 83 J Median 33 J	Ø 35,3 ± 11,7 J Min. 15 J; Max. 82 J Median 33 J	ns
<b>Berufstätigkeit</b>			
Ja	79,3%	79,6%	ns
Nein	20,7%	20,4%	
<b>Rezidive</b>			ns
1x pro 24 Monate	57,5%	52,1%	
2x pro 24 Monate	26,7%	28,8%	
3x pro 24 Monate	9,9%	13,1%	
4x pro 24 Monate	4,1%	3,9%	
> 4x pro 24 Monate	1,8%	2,1%	

ns: nicht signifikant; apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung 1997 versus apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung 2000

Die Teilnehmerinnen der Anwendungsbeobachtung 1997 waren durchschnittlich 34,7 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Teilnehmerinnen aus dem Jahr 2000 lag bei 35,3 Jahren. Der Median lag in beiden Untersuchungen bei 33 Jahren. In beiden Kollektiven war ungefähr ein Fünftel der Frauen nicht berufstätig. Über die Hälfte der Befragten beider Untersuchungen litt einmal, ungefähr ein Viertel der Patientinnen zweimal inner-

halb von zwei Jahren an einer Infektion. Das Auftreten von vier oder mehr Infektionen war nur in geringem Maß vertreten.

Unterschiede hinsichtlich dieser Patientencharakteristika zeigten sich jedoch zwischen den apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen und den arztgestützten Untersuchungen. Tabelle 28 zeigt die Auswertung für die Merkmale Alter, Berufstätigkeit und Häufigkeit der Infektionen der verschiedenen Patientenkollektive.

**Tabelle 28: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten gepoolt: Alter, Berufstätigkeit und Häufigkeit der Infektion im Vergleich zu den arztgestützten Beobachtungsstudien 1994 und 1998**

gyno Canesten	Apotheken-AWB gepoolt (n=1.294)	Patienten-Fragebogen Arztstudie 1994 (n=2.175)	Arzt-Studien gepoolt (n=4.195)	
<b>Alter</b>	Ø 34,9 ± 11,3 J Min. 15 J; Max. 83 J Median 33 J	n.a.	Ø 32,1 ± 11,7 J Min. 12 J; Max. 95 J Median 30 J	* <sup>(1)</sup>
<b>Berufstätigkeit</b>				
Ja	79,3%	72,6%	n.a.	* <sup>(2)</sup>
Nein	20,7%	27,4%		
<b>Rezidive</b>				
1x pro 24 Monate	55,6%	46,3%		
2x pro 24 Monate	27,4%	25,2%		
3x pro 24 Monate	11,1%	13,6%	n.a.	* <sup>(2)</sup>
4x pro 24 Monate	4,0%	6,4%		
>4x pro 24 Monate	1,9%	8,6%		

\*<sup>(1)</sup>  $p < 0,001$ ; apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung gepoolt versus arztgestützte Beobachtungsstudien gepoolt

\*<sup>(2)</sup>  $p < 0,001$ ; apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung gepoolt versus Patientinnen-fragebogen arztgestützte Beobachtungsstudie 1994

Die statistische Auswertung zeigte beim Merkmal Alter einen Unterschied zwischen den Apotheken- und Arztkollektiven ( $p < 0,001$ ; U-Test). Die Teilnehmerinnen der Arzt-Untersuchungen waren jünger als die Befragten der Apotheken-Studien. Das Durchschnittsalter der gepoolten Arzt-Untersuchungen liegt mit 32,7 Jahren niedriger als das Durchschnittsalter der gepoolten Anwendungsbeobachtungen in den Apotheken mit 34,9 Jahren. Die Hälfte der Arzt-Patientinnen war 30 Jahre oder jünger, während in den Apothekenuntersuchungen nur rund 40 % in dieser Alterklasse waren. Von den Apotheken-Patientinnen waren rund 57 % im Alter zwischen 31 und 60 Jahren, in den Arzt-Studien war dies für rund 45 % der Teilnehmerinnen der Fall. Beim Vergleich der beiden Arzt-Untersuchungen untereinander war statistisch kein Unterschied zwischen dem Alter der beiden Kollektive festzustellen ( $p = 1$ ; U-Test). In beiden Untersuchungen lag der Median bei 30 Jahren. Das Durchschnittsalter lag in der arztgestützten Untersuchung 1994 bei 31,9 Jahren, in der Untersuchung 1998 bei 32,3 Jahren.

Die Teilnehmerinnen der Apotheken-Studien waren häufiger berufstätig als die Teilnehmerinnen der Arzt-Studie 1994 ( $p < 0,001$ ; exakter Test von Fisher). Außerdem unterschieden sich die beiden Kollektive in Bezug auf die Häufigkeit der Infektionen ( $p < 0,001$ ; Simulationsversion des exakten Tests von Fisher). Die Arzt-Patientinnen der

Studie 1994 litten häufiger an Infektionen als die Patientinnen der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen, die Selbstmedikation betrieben. Über die Hälfte der Arzt-Patientinnen war jedoch zum ersten Mal an einer Vaginalinfektion erkrankt. Daher wurden bei diesem Merkmal nur Arzt-Patientinnen mit Mehrfachinfektionen einbezogen. Besonders deutlich zeigte sich der Unterschied bei den Patientinnen, die vier oder mehr als vier mal in 24 Monaten erkrankten. Diese Gruppe war in der Arzt-Studie mit 8,6 % häufiger als in den Apotheken-Untersuchungen mit 1,9 % vertreten. Dem gegenüber stand mit 55,6 % ein höherer Anteil von Patientinnen mit einer Infektion in zwei Jahren in den Apotheken-Untersuchungen.

Zwischen den beiden Kollektiven der Apotheken-Studien konnten bezüglich des zukünftigen Verhaltens beim Auftreten einer weiteren Infektion keine Unterschiede festgestellt werden. Dies betrifft die Konsultation des Gynäkologen beim erneuten Auftreten einer Infektion ( $p = 1$ ; exakter Test von Fisher), die Selbstbehandlung mit anschließendem Kontrollbesuch beim Arzt ( $p = 1$ ; exakter Test von Fisher) und die Selbstbehandlung mit Arzt-Besuch bei anhaltenden Beschwerden ( $p = 1$ ; exakter Test von Fisher). Tabelle 29 zeigt das Verhalten der Patientinnen beim erneuten Auftreten einer Infektion.

**Tabelle 29: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten: Verhalten bei Rezidiv**

gyno Canesten Verhalten bei Rezidiv	Arzt-Besuch		Selbstmedikation mit anschließender Arzt-Kontrolle		Selbstmedikation mit Arzt-Besuch bei persistierenden Beschwerden	
Apotheken-AWB 1997	12,7%	ns	21,6 %	ns	53,4%	ns
Apotheken-AWB 2000	13,7%	ns	25,5 %	ns	57,1%	ns
Apotheken-AWB gepoolt	13,1%	*	23,0%	*	54,7%	*
Patientinnenfragebogen						
Arzt-Studie 1994	94,0%	*	3,4%	*	5,8%	*

ns: nicht signifikant (apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung 1997 versus apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung 2000)

\*  $p < 0,001$  (Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen gepoolt versus Patientinnen-Fragebogen artzgestützte Beobachtungsstudie 1994)

In beiden apothekenbasierten Untersuchungen würden weniger als 15 % der Teilnehmerinnen zunächst einen Arzt konsultieren. Über die Hälfte dieser Patientinnen würde sich zunächst selbst behandeln und erst bei persistierenden Beschwerden den Arzt aufsuchen. Jeweils ungefähr ein Viertel der Befragten beider Apotheken-Studien würde die Infektion selbst behandeln und nach der Behandlung zur Kontrolle einen Arzt aufsuchen. Damit würde sich die Mehrheit der Teilnehmerinnen der Apotheken-Untersuchungen als erste Maßnahme selbst behandeln und erst bei anhaltenden Beschwerden den Arzt konsultieren. Im Vergleich zu den Patientinnen der Arzt-Studie 1994 ist ein deutlicher Unterschied festzustellen. Beim erneuten Auftreten einer Infektion würden sich die Arzt-Patientinnen grundsätzlich anders als die Apotheken-Kundinnen verhalten ( $p < 0,001$ ; exakter Test von Fisher). Über 90 % der Patientinnen würden wieder einen Arzt aufsuchen. Eine Selbstbehandlung der Infektion mit ergänzendem Arzt-Besuch wurde mit 3,4 % bzw. 5,8 % nur von einem kleinen Teil der Arzt-Patientinnen angegeben.

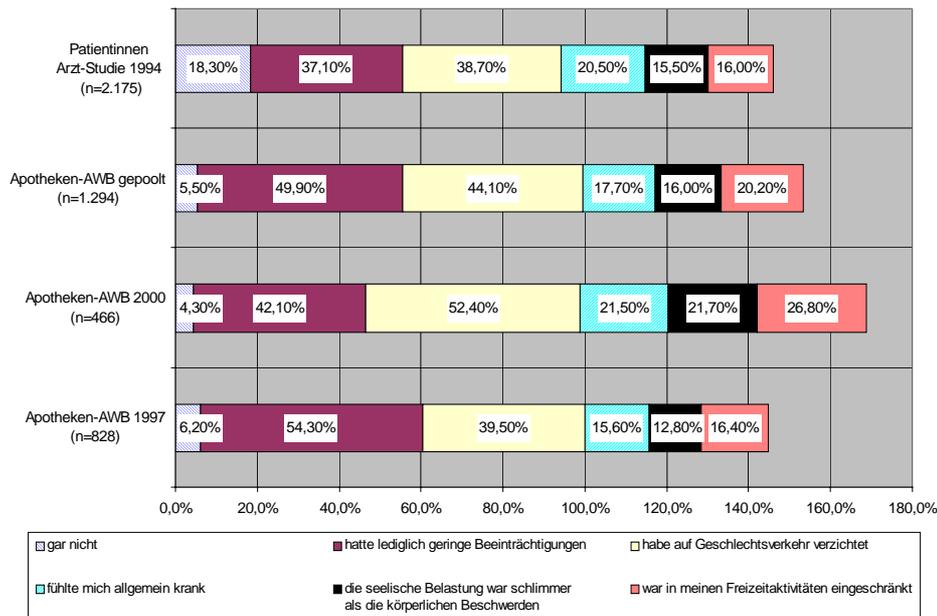
Das Ausmaß der Beeinträchtigung durch die Infektion ist heterogen (Tabelle 30). In drei Fällen ergaben sich statistische Unterschiede sowohl zwischen den beiden apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen als auch zwischen den gepoolten Daten der Apotheken-Kundinnen und den Arzt-Patientinnen 1994. Dies betraf die Aussagen „hatte lediglich geringe Beeinträchtigungen“ ( $p < 0,001$ ; exakter Test von Fisher), „habe auf Geschlechtsverkehr verzichtet“ ( $p < 0,001$  und  $p < 0,05$ ; exakter Test von Fisher) und „war in meinen Freizeitaktivitäten eingeschränkt“ ( $p < 0,001$  und  $p < 0,05$ ; exakter Test von Fisher). Nur bei der Angabe „fühlte mich allgemein krank“ wurden weder zwischen den beiden apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen ( $p = 0,117$ ; exakter Test von Fisher) noch zwischen den gepoolten Daten der Apotheken-Untersuchungen und den Patientinnen der Arzt-Studie 1994 ( $p = 0,506$ ; exakter Test von Fisher) Unterschiede festgestellt. Innerhalb der apothekenbasierten Untersuchungen war darüber hinaus beim Anteil der Frauen, die sich durch die Infektion überhaupt nicht beeinträchtigt fühlten, kein Unterschied festzustellen ( $p = 1$ ; exakter Test von Fisher). Zwischen den Apotheken-Kundinnen mit Selbstmedikation und den Arzt-Patientinnen ergab sich außerdem bei der Aussage „die seelische Belastung war schlimmer als die körperlichen Beschwerden“ kein Unterschied ( $p = 1$ ; exakter Test von Fisher).

**Tabelle 30: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten: Unterschiede in der Beeinträchtigung durch die Infektion**

gyno Canesten Beeinträchtigung durch Infektion	Apotheken-AWB 1997 versus Apotheken-AWB 2000			Apotheken-AWB gepoolt versus Patientinnen- fragebogen Arzt-Studie 1994		
	1997	2000		Apo gepoolt	Arzt 1994	
gar nicht	6,2%	4,3%	ns	5,5%	18,3%	* <sup>(1)</sup>
hatte lediglich geringe Beeinträchtigungen	54,3%	42,1%	* <sup>(1)</sup>	49,9%	37,1%	* <sup>(1)</sup>
habe auf Geschlechtsverkehr verzichtet	39,5%	52,4%	* <sup>(1)</sup>	44,1%	38,7%	* <sup>(2)</sup>
fühlte mich allgemein krank	15,6%	21,5%	ns	17,7%	20,5%	ns
die seelische Belastung war schlimmer als die körperlichen Beschwerden	12,8%	21,7%	* <sup>(1)</sup>	16,0%	15,5%	ns
war in meinen Freizeitaktivitäten eingeschränkt	16,4%	26,8%	* <sup>(1)</sup>	20,2%	16,0%	* <sup>(2)</sup>

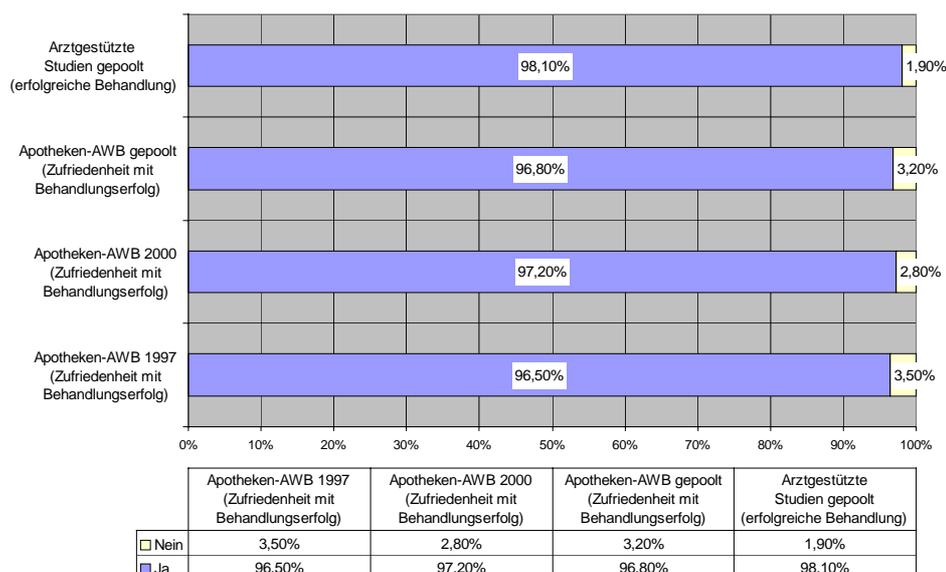
ns: nicht signifikant, \*<sup>(1)</sup>  $p < 0,001$ ; \*<sup>(2)</sup>  $p < 0,05$

Abbildung 7 visualisiert das Ausmaß der Beeinträchtigung durch die Vaginalinfektion in den einzelnen Patientenkollektiven. Der Anteil an Arzt-Patientinnen, der sich durch die Infektion überhaupt nicht beeinträchtigt fühlte, war mit 18,3 % deutlich höher als im Kollektiv der Patientinnen mit Selbstmedikation mit 5,5 %. Möglicherweise wird erst das mehrfache Auftreten der Infektion als Beeinträchtigung bzw. Einschränkung empfunden.



**Abbildung 7: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten: Ausmaß der Beeinträchtigung durch die Infektion**

Hinsichtlich der Wirksamkeitsbeurteilung war zwischen den Teilnehmerinnen der beiden apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen kein Unterschied festzustellen ( $p = 1$ ; exakter Test von Fisher). Rund 97 % waren jeweils mit dem Behandlungserfolg zufrieden. Diese Einschätzung ist konsistent mit der Beurteilung des Therapieerfolgs der Ärzte (Abbildung 8). Zwischen den Kollektiven der gepoolten Apotheken-Anwendungsbeobachtungen und gepoolten arztgestützten Untersuchungen konnte in der statistischen Auswertung diesbezüglich kein Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,073$ ; exakter Test von Fisher). Für diesen Vergleich wurde die vierstufige Bewertungsskala des Arzt-Dokumentationsbogen in zwei Kategorien überführt. Die beiden Kategorien „geheilt“ und „gebessert“ wurden als „Behandlung erfolgreich“ und die beiden Kategorien „unverändert“ und „verschlechtert“ als „Behandlung nicht erfolgreich“ zusammengefasst. Diese beiden Kategorien wurden der Zustimmung bzw. Ablehnung der Patientinnen der apothekenbasierten Untersuchungen zur Aussage „mit dem Behandlungserfolg war ich zufrieden“ gegenüber gestellt.



**Abbildung 8: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten: Zufriedenheit mit dem Behandlungserfolg im Vergleich zur ärztlichen Wirksamkeitsbeurteilung**

Die vergleichbare Beurteilung des Behandlungserfolgs durch die Ärzte und die Zufriedenheit der Patientinnen mit dem Behandlungserfolg wird durch die positive Korrelation des Arzt- bzw. Patientinnen-Urteils der arztgestützten Studie 1998 gestützt. In dieser Untersuchung beurteilten nicht nur die Ärzte den Therapieerfolg, sondern auch die Patientinnen bewerteten ihre Zufriedenheit mit dem Therapieerfolg anhand einer vierstufigen Bewertungsskala mit „sehr gut“, „gut“, „mäßig“ und „schlecht“. In der statistischen Auswertung ergab sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Urteil des Arztes und der Bewertung der Patientinnen ( $p < 0,001$ ; Simulationsversion des exakten Tests von Patefield). Dies deutet darauf hin, dass die Patientinnen und Ärzte den Behandlungserfolg ähnlich bewerten.

Beim Vergleich der Beurteilung des Therapieerfolgs durch die Ärzte zeigt sich in der statistischen Untersuchung jedoch ein Unterschied zwischen den beiden arztgestützten Untersuchungen ( $p < 0,01$ ; exakter Test von Fisher). Die Ärzte der Beobachtungsstudie 1994 beurteilten in 97,6 % der Fälle die Behandlung mit „geheilt“ bzw. „gebessert“. Dieser Anteil lag in der Studie 1998 bei 99,0 % der Fälle. In Relation zur Größenordnung des therapeutischen Erfolgs ist die klinische Relevanz des statistischen Unterschieds jedoch fraglich.

### Evaluierung und Diskussion

Unter dem Gesichtspunkt der Evaluierung apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen lässt sich festhalten, dass sich beim Vergleich der beiden apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen in der statistischen Auswertung keine Unterschiede bezüglich der soziodemografischen Merkmale Alter und Berufstätigkeit ergeben haben. Auch bezüglich der Häufigkeit der Infektion und dem zukünftigen Verhalten beim erneuten Auftreten einer Infektion konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Bei der Zufriedenheit mit dem Behandlungserfolg lag ebenfalls kein Unterschied zwischen

den Patientinnen der beiden Anwendungsbeobachtungen vor. Damit konnten mit der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung 2000 in den Neuen Bundesländern die Erkenntnisse der Untersuchung 1997 in Nordrhein-Westfalen reproduziert und bestätigt werden. Die regionale Durchführung der Anwendungsbeobachtungen in unterschiedlichen Bundesländern zeigte keinen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit.

Die Teilnehmerinnen der beiden apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen unterschieden sich jedoch von den Patientinnen der Arzt-Untersuchungen bezüglich der soziodemografischen Merkmale Alter und Berufstätigkeit, der Häufigkeit der Infektionen und dem Verhalten beim erneuten Auftreten einer Infektion. Apotheken-Kundinnen, die sich beim Auftreten von Vaginalinfektionen selbst behandeln, waren im Vergleich zu Arzt-Patientinnen älter und häufiger berufstätig. Außerdem traten die Infektionen bei Patientinnen mit Selbstmedikation weniger häufig auf. Für Berufstätige scheint die Selbstbehandlung eine Möglichkeit zu sein, möglichst schnell mit der Behandlung zu beginnen. Diesen Aspekt gab rund die Hälfte der Teilnehmerinnen der Anwendungsbeobachtungen als Motiv für die Selbstmedikation an.

Ein deutlicher Unterschied war beim Verhalten im Fall einer erneuten Infektion zu beobachten. Über zwei Drittel der Apotheken-Kundinnen würden sich bei einer erneuten Infektion wieder selbst behandeln. Dies würde nur für einen sehr kleinen Teil der Arzt-Patientinnen in Betracht kommen. Allerdings wusste nur die Hälfte der Arzt-Patientinnen, dass gyno Canesten rezeptfrei in der Apotheke gekauft werden kann und daher eine Selbstbehandlung möglich ist. Aufgrund des deutlichen Unterschiedes kann jedoch gefolgert werden, dass Arzt-Patientinnen und Apotheken-Kundinnen tendenziell bei ihrem bekannten Verhaltensmuster bleiben würden und sich die beiden Kollektive hinsichtlich dieses Merkmals unterscheiden.

Ein heterogenes Bild ergab sich beim Vergleich der verschiedenen Kollektive bezüglich des Ausmaßes der subjektiven Beeinträchtigung. Unterschiede traten sowohl innerhalb der apothekenbasierten Studien als auch zwischen dem gepoolten Apothekenkollektiv und dem Patientinnen-Kollektiv der Arzt-Studie auf, so dass keine Schlussfolgerung über eine unterschiedliche Ausprägung der Beeinträchtigung zwischen Patientinnen mit Selbstmedikation und Patientinnen mit ärztlicher Therapie gezogen werden kann. Insgesamt betrachtet unterschieden sich die Teilnehmerinnen der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung von den Teilnehmerinnen der arztgestützten Beobachtungsstudien hinsichtlich einzelner soziodemografischer und anamnestischer Merkmale sowie im Verhalten im Fall eines Rezidivs. Dieser Befund wird durch eine Studie mit apothekenbasiertem Ansatz gestützt, in der ebenfalls Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit ärztlicher Verordnung und Selbstmedikation beobachtet wurden (HENRY et al 1989).

Bei der Beurteilung des Therapieerfolges konnten zwischen den verschiedenen Arzt- und Apothekenkollektiven bis auf eine Ausnahme keine Abweichungen festgestellt werden. Zwischen den beiden apothekenbasierten Kollektiven konnte beim Ausmaß der Zufriedenheit mit dem Behandlungserfolg kein Unterschied beobachtet werden. Beim Vergleich der gepoolten Daten der Apotheken-Kundinnen mit den gepoolten Daten der arztgestützten Untersuchungen ergab sich in der statistischen Auswertung ebenfalls kein Unterschied. Gestützt werden diese Ergebnisse durch die positive Korrelation von Arzt- und Patientinnen-Urteil der Arzt-Studie 1998. Ein statistischer Unterschied ergab sich

beim Vergleich der Beurteilung des Therapieerfolgs der beiden arztgestützten Studien untereinander. In Relation zur hohen Erfolgsquote ist er jedoch marginal und therapeutisch nicht relevant. Daher kann die Beurteilung der Wirksamkeit der verschiedenen Untersuchungen als konsistent bezeichnet werden.

Bei der Betrachtung der Wirksamkeitsbeurteilungen muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Verteilung der Anwendungsdauer in den einzelnen Studien unterschiedlich war. Ungefähr zwei Drittel der Apotheken-Kundinnen setzte die 3-Tages-Therapie und ein Drittel die 1-Tages-Therapie ein. In der arztgestützten Anwendungsbeobachtung 1998 wurde 1- bzw. 3-Tages-Therapie je zur Hälfte eingesetzt. In der Feldstudie 1994 behandelten die Ärzte allerdings in rund 40 % der Fälle mit der verschreibungspflichtigen 6-Tages-Therapie und nur in rund 8 % mit der 1-Tages-Therapie. Die konsistente Beurteilung der Wirksamkeit unabhängig der Anwendungsdauer deckt sich mit den Ergebnissen kontrollierter Studien, in denen die Heilungsraten für die unterschiedliche Dauer der Behandlungen ebenfalls in vergleichbarer Größenordnung liegen (BAYER AG 2000).

Im Vergleich zu kontrollierten klinischen Studien zur Wirksamkeit von Clotrimazol in der topischen Behandlung vulvovaginaler Infektionen liegt die Beurteilung der Wirksamkeit in den apothekenbasierten und arztgestützten Beobachtungsstudien in ähnlicher Größenordnung. In über 95 % der Fälle wird die Behandlung von Ärzten und Patientinnen als erfolgreich bewertet. In klinischen Studien bewegt sich die Heilungsrate für die 1-Tages-Therapie zwischen 82 - 93 % (n = 265), für die 3-Tages-Therapie zwischen 88 - 94 % (n = 255) und für die 6-Tages-Therapie zwischen 77 - 96 % (n = 184) (BAYER AG 2000). Somit sind auch im Vergleich zu kontrollierten klinischen Studien keine gravierenden Abweichungen für die Wirksamkeitsbeurteilung festzustellen. Tendenziell liegt die Beurteilung des Therapieerfolgs in den Beobachtungsstudien am oberen Rand der Bandbreite der Heilungsraten kontrollierter Studien. Somit sind die Erkenntnisse der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen mit gyno Canesten zur Wirksamkeit konsistent mit den Ergebnissen aus kontrollierten klinischen Prüfungen und arztgestützten Beobachtungsstudien.

Nach der Entlassung der Präparate gyno Canesten<sup>®</sup> 1 und 3 aus der Verschreibungspflicht sollten die apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen Daten zur Wirksamkeit und Anwendungssicherheit in der Selbstmedikation erfassen. Im Vergleich zu den arztgestützten Untersuchungen fokussierten sie stärker auf das Verhalten der Patientin und den Umgang mit der Infektion. Dabei wurde auch die Frage der Zuverlässigkeit der Diagnosestellung durch die Patientinnen berücksichtigt. Diese Fragestellungen sind bei neu aus der Verschreibungspflicht entlassenen Substanzen von besonderer Bedeutung. Durch die apothekenbasierten Untersuchungen konnten Erkenntnisse über die Sicherheit der Diagnosestellung, das Ausmaß der Beeinträchtigung, die Einstellung zur Selbstmedikation bei einer erneuten Infektion und das Motiv für die Selbstbehandlung gewonnen werden. Die Ergebnisse der in der Apotheke platzierten Anwendungsbeobachtungen gaben somit einen Einblick in das Gebrauchs- und Verhaltensmuster bei der Selbstbehandlung vulvovaginaler Infektionen und konnten so zum Erkenntnisgewinn über die Selbstmedikation beitragen. Außerdem konnte die Wirksamkeit des Präparates unter den Alltagsbedingungen der Selbstmedikation verifiziert und die Erkenntnisse zur Wirksamkeit erweitert werden.

### **2.3 Anwendungsbeobachtung Lefax® Tropfen: Vergleich der Patientengruppen einer zweiarmigen, arzt- und apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung**

Von Mai 2002 bis Januar 2003 wurde eine Anwendungsbeobachtung mit Lefax Tropfen zur symptomatischen Behandlung von Säuglingskoliken durchgeführt. Im Rahmen dieser Indikation wird das Präparat sowohl vom Arzt verordnet als auch ohne Rezept zur Selbstmedikation gekauft. Um die Anwendung so alltagsnah wie möglich zu erfassen, wurde die Anwendungsbeobachtung daher zweiarmig in Arztpraxen und Apotheken durchgeführt. Daten zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und zur Arzneimittel-Utilisation wurden sowohl vom Arzt als auch von den Eltern erfasst. Der zweiarmige Ansatz ermöglicht einen direkten Vergleich der Patientenkollektive mit ärztlicher Verordnung und Selbstmedikation in Bezug auf die Patientencharakteristika und auf Angaben zur Wirksamkeit und Verträglichkeit. Außerdem kann die Dokumentation der Eltern im Patiententagebuch direkt mit den korrespondierenden Dokumentationsbogen der Ärzte verglichen werden. Es kann untersucht werden, ob die Angaben der Eltern im Patiententagebuch mit der Dokumentation der Ärzte übereinstimmt. Die Validität der Angaben im Patiententagebuch kann zusätzlich im Vergleich zu den Ergebnissen einer kontrollierten klinischen Prüfung geprüft werden.

Lefax mit seinem Wirkstoff Simeticon ist in Form von Kautabletten seit 1962 und als Tropfen seit 1985 auf dem deutschen Markt rezeptfrei erhältlich. Simeticon ist ein Dimethylpolysiloxan und gehört zur Gruppe der chemisch definierten Antiflatulenzia. Lefax wird in den Darreichungsformen Kautabletten und Tropfen zur symptomatischen Behandlung übermäßiger Gasbildung und Gasansammlung im Verdauungstrakt und zur Behandlung funktioneller dyspeptischer Beschwerden wie Völlegefühl, Aufstoßen, Übelkeit, vorzeitiges Sättigungsgefühl angewendet (GREBE 1995, HOLTMANN et al 1999, HOLTMANN et al 2002). In seiner flüssigen Darreichungsform als Suspension wird Simeticon darüber hinaus zur symptomatischen Behandlung von Säuglingskoliken (Dreimonatskoliken) eingesetzt.

Die Prävalenz von Säuglingskoliken liegt bei 10 - 35% in Abhängigkeit der verwendeten Definition und der untersuchten Population. Die Koliken beginnen typischerweise in den ersten Lebenswochen und enden im Alter von drei bis fünf Monaten spontan (LEHTONEN & KORVENRANTA 1995, BALON 1997, LUCASSEN et al 1998, GARRISON & CHRISTAKIS 2000, REIJNEVELD et al 2001). Nach der klassischen Definition von Wessel (WESSEL et al 1954) liegt eine Säuglingskolik dann vor, wenn ein ansonsten gesunder und gut gedeihender Säugling mindestens drei Stunden pro Tag an mindestens drei Tagen in der Woche anhaltend schreit und dieses Beschwerdebild drei Wochen und länger andauert.

Charakteristisch für das klinische Erscheinungsbild sind plötzlich und ohne ersichtlichen Grund auftretende, stundenlang anhaltende Schrei- und Unruhephasen, bevorzugt in den Abendstunden. Auch wenn es sich um ein zeitlich begrenztes und harmloses Beschwerdebild handelt, sind die auftretenden Schreiattecken für den Säugling und die Eltern gleichermaßen belastend. Zur Ätiologie der Säuglingskoliken werden verschiedene Ursachen diskutiert:

- physiologische Unreife des Magen-Darm-Traktes
- vermehrtes Luftschlucken beim Trinken
- Laktose-Intoleranz oder Laktose-Malabsorption

- Kuhmilchallergie
- Unreife der Verhaltensregulation beim Säugling
- psychosoziale Belastung der Mutter.

Bei den betroffenen Säuglingen werden aufgetriebene Bäuche, Darmgeräusche und vermehrter Abgang von Darmgasen festgestellt. Daher wird angenommen, dass eine der Ursachen im Darm eingeschlossene Gase sind, die nicht auf natürlichem Weg entweichen können. Neben nicht-medikamentösen Behandlungsstrategien wird daher Simeticon als entschäumende Substanz zur symptomatischen Behandlung der Säuglingskolik eingesetzt (GERVAIS 1996, CROWCROFT & STRACHAN 1997).

Mit der zweiarmligen Anwendungsbeobachtung zu Lefax Tropfen sollten Daten

- zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Behandlung von Säuglingskoliken unter Alltagsbedingungen
- zum Therapieverhalten des Arztes
- zur Arzneimittel-Utilisation (Dosierung, Häufigkeit der Anwendung und Dauer der Behandlung)

erfasst werden. Zur Untersuchung dieser Fragestellungen wurden die Daten mit zwei verschiedenen Dokumentationsbögen erhoben. Den Ärzten stand ein Dokumentationsbogen zur Verfügung, der vor und nach der Behandlung im Rahmen der pädiatrischen Routineuntersuchungen ausgefüllt wurde. Den Eltern wurde entweder vom Arzt oder vom Apotheker ein Patiententagebuch ausgehändigt, das über einen Zeitraum von sieben Tagen geführt werden sollte. Das Patiententagebuch war in Arzt- und Apotheken-Arm identisch.

Im Dokumentationsbogen des Arztes wurden bei der Aufnahmevisite Angaben zu demografischen und anamnestischen Daten, zur aktuellen Diagnosestellung, zur Symptomatik und zum geplanten Behandlungsschema gemacht. Bei der nächsten Routineuntersuchung (Folgevisite) wurden dann Angaben zur tatsächlichen Behandlung erhoben. Abschließend dokumentierte der Arzt seine Beurteilung der Wirksamkeit, seine Empfehlung hinsichtlich der Fortsetzung der Therapie, sowie eventuell aufgetretene unerwünschte Ereignisse während der Therapie.

Das Patiententagebuch sollte vor Beginn der Behandlung und anschließend über einen Zeitraum von sieben aufeinanderfolgenden Tage geführt werden und dann über die Arztpraxis oder direkt zur Auswertung eingesandt werden. Im Patiententagebuch wurden ebenfalls demografische und anamnestische Daten und weitere Informationen zu den Begleitumständen wie beispielsweise andere Therapiemaßnahmen, Ernährung des Säuglings und der Mutter erfragt. Zur Erfassung der Wirksamkeit sollte vor Beginn der Behandlung und während des siebentägigen Beobachtungszeitraums täglich Folgendes dokumentiert werden:

- Anzahl der Schreiattacken
- Dauer der Schreiattacken
- Lautstärke (Intensität) der Schreiattacken
- Häufigkeit der Anwendung
- Zeitpunkt der Anwendungen
- Höhe der Einzeldosis

Am Ende der 7-tägigen Beobachtungsphase sollte die Wirksamkeit und die Praktikabilität des Präparates mit seiner speziellen Dosierpumpe generell beurteilt und Angaben zu eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen gemacht werden. Darüber hinaus wurde die Art der Verabreichung der Tropfen, Veränderungen der Stuhlbeschaffenheit, Begleiterkrankungen bzw. Begleitmedikation und andere Behandlungsmaßnahmen erfasst.

### Konzept der Evaluierung

Der Aufbau der Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen ermöglichte einen direkten Vergleich der Patientenkollektive mit ärztlicher Verordnung und Selbstmedikation. Beide Gruppen wurden auf mögliche Unterschiede in Bezug auf demografische und anamnestische Merkmale und den Angaben zur Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht. Außerdem konnte die Validität der Angaben, die auf der Selbstauskunft der Arzneimittelanwender basieren, geprüft werden. Zu diesem Zweck wurden die Daten der Patiententagebücher aus beiden Armen der Anwendungsbeobachtung gepoolt und mit den Ergebnissen klinischer Prüfungen zum Profil der Schreiattacken und zu unerwünschten Ereignissen verglichen. Darüber hinaus wurde die Übereinstimmung der Angaben des Arztes mit den Angaben der Eltern untersucht, indem den Dokumentationsbogen des Arztes die korrespondierenden Patiententagebücher zugeordnet und hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie den Anwendungsgewohnheiten miteinander verglichen wurden. Tabelle 31 stellt das Konzept der Evaluierung dar.

**Tabelle 31: Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Konzept der Evaluierung**

<b>Evaluierung Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen zur symptomatischen Behandlung von Säuglingskoliken</b>
<b>Validität der Angaben Patiententagebücher</b>
Patiententagebücher gesamt versus Ergebnisse klinische Prüfung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung Profil Schreiattacken</li> <li>• unerwünschte Ereignisse</li> </ul>
<b>Unterschiede Dokumentation zwischen Arzt und Eltern</b>
Dokumentationsbogen Arzt versus Patiententagebuch
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirksamkeit und Verträglichkeit</li> <li>• Anwendung</li> </ul>
<b>Unterschiede zwischen Arzt- und Apothekenkollektiv</b>
Patiententagebücher Verordnung versus Patiententagebücher Selbstmedikation
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demografie</li> <li>• Anwendung</li> <li>• Wirksamkeit und Verträglichkeit</li> </ul>

### Statistische Auswertung

Zur Untersuchung möglicher Unterschiede zwischen den Kollektiven mit ärztlicher Verordnung und mit Selbstmedikation, zwischen der Dokumentation der Eltern und den Angaben der Ärzte sowie der Veränderung des Profils der Schreiattacken während des Beobachtungszeitraums wurden insgesamt 20 Hypothesen mit statistischen Tests geprüft. Für alle auszuwertenden Merkmale wurde der p-Wert berechnet. Zur Vermeidung falsch positiver Aussagen beim multiplen Testen wurde danach eine p-Wert-Anpassung an die Zahl der insgesamt durchgeführten Tests nach dem Verfahren von

Bonferroni-Hochberg (HOCHBERG 1988) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

Das Profil der Schreiattecken wurde von den Eltern im Patiententagebuch täglich über einen Zeitraum von sieben Tagen dokumentiert. Die Veränderung der Schreiattecken hinsichtlich ihrer Zahl, Dauer und Intensität zu Beginn und am Ende der Beobachtung konnte daher als Differenz aus letztem und erstem verfügbarem Wert dargestellt werden. Diese wurde mit dem Vorzeichenrangtest von Wilcoxon für abhängige Daten auf Unterschied getestet.

Beim Vergleich der Angaben der Ärzte in den Dokumentationsbogen mit den korrespondierenden Angaben der Eltern in den Patiententagebüchern lagen ebenfalls abhängige Daten vor. Die Merkmale Wirksamkeit, Anzahl der Pumpstöße und Zeitpunkt der Anwendung wurden mit dem Vorzeichenrangtest von Wilcoxon für abhängige Daten auf Unterschied zwischen Arzt- und Elternangaben getestet.

Beim Vergleich der Angaben der Patiententagebücher mit ärztlicher Verordnung und den Patiententagebücher mit Selbstmedikation handelte es sich um zwei voneinander unabhängige Kollektive. Die Angaben zu den Nebenwirkungen „ja/nein“ und zum Geschlecht „männlich/weiblich“ ließen sich in 2 x 2 Kontingenztafeln darstellen und wurden mit dem exakten Test von Fisher auf Unterschied zwischen den beiden Kollektiven getestet.

Die Daten zur Berufstätigkeit und zum Zeitpunkt der Anwendung lagen jeweils in drei Kategorien vor. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen Verordnung und Selbstmedikation in Bezug auf diese beiden Variablen ließen sich in 2 x 3 Kontingenztafeln darstellen und wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz getestet.

Die Merkmale Anzahl der Pumpstöße, Anzahl der Anwendungen pro Tag, Beurteilung der Wirksamkeit und der Praktikabilität, Dauer der Beschwerden, Alter und Gewicht lagen als kategorielle Daten mit Rangfolge vor und wurden mit dem U-Test nach Mann Whitney Wilcoxon auf Unterschied zwischen den beiden Gruppen Selbstmedikation und Verordnung getestet.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind im Anhang dargestellt. Im Folgenden werden jeweils die angepassten p-Werte angegeben.

### Ergebnisse

Aus insgesamt 91 Arztpraxen wurden 420 Dokumentationsbogen und 338 Patiententagebücher eingeschickt. Hinzu kamen 151 Patiententagebücher aus 63 Apotheken. Für den Vergleich zwischen der Gruppe mit ärztlicher Verordnung und mit Selbstmedikation wurden die ursprünglichen Kollektive von Arzt- und Apotheken-Arm neu aufgeteilt: Patiententagebücher mit ärztlicher Verordnung aus dem apothekenbasierten Arm wurden dem Kollektiv Verordnung zugeschlagen, so dass das Kollektiv Selbstmedikation ausschließlich Patiententagebücher ohne ärztliche Verordnung umfasste. Insgesamt lagen 489 Patiententagebücher vor, von denen 81,0 % (389) das Präparat vom Arzt verordnet bekommen und 19,0 % (93) das Präparat ohne ärztliche Verordnung in der Selbstmedikation erworben haben. Tabelle 32 gibt eine Übersicht den Umfang der verschiedenen Kollektive.

**Tabelle 32: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen Lefax Tropfen: Datenmaterial der statistischen Auswertung**

	Zahl der Zentren	Rücklauf Dokumentationsbogen Arzt	Rücklauf Patiententagebücher Eltern
Arztpraxen	91	420	338
Apotheken	63	-	151
Summe	154	420	489

Zur Prüfung der Übereinstimmung der Angaben zu Wirksamkeit und Verträglichkeit in den Patiententagebüchern mit Ergebnissen aus klinischen Studien eignet sich die Studie von Sethi et al (1988), da in diesem Fall die Zahl und Intensität der Schreiattacken zur Bewertung der Wirksamkeit heran gezogen wurden und die Behandlungsdauer von sieben Tagen mit dem Beobachtungszeitraum der Anwendungsbeobachtung übereinstimmte.

Die Studie von Sethi et al (1988) untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer 7-tägigen Behandlung mit Simeticon an 26 Säuglingen im Alter von 1 bis 12 Wochen im Vergleich zu Placebo im cross-over Design. Die Säuglinge erhielten 4 mal täglich 20 bis 40 mg Simeticon entsprechend einer Dosierung von ein bis zwei Pumpstößen der Lefax Tropfen. Dokumentiert wurde die Häufigkeit und die Lautstärke des Schreiens anhand einer vierstufigen Skala in einem Patiententagebuch, das von den Eltern über insgesamt 14 Tage hinweg geführt wurde. Im Gegensatz zu Placebo nahmen Lautstärke und Häufigkeit der Schreiattacken innerhalb von vier Tagen signifikant ab. Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde nicht beobachtet.

Die Auswertung der Gesamtheit aller Patiententagebücher der Anwendungsbeobachtung zeigte ein ähnliches Ergebnis. Am Ende der 7-tägigen Beobachtungsperiode waren Häufigkeit, Dauer und Intensität der Schreiattacken ebenfalls im Vergleich zum Ausgangswert vermindert. Die statistische Auswertung zeigte, dass diese Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert einen signifikanten Unterschied darstellen ( $p < 0,05$ ; Vorzeichenrangtest von Wilcoxon für abhängige Daten). Tabelle 33 zeigt den Verlauf der Schreiattacken während des 7-tätigen Beobachtungszeitraums.

**Tabelle 33: Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Verlauf der Schreiattacken bei 7-tägiger Beobachtungsdauer**

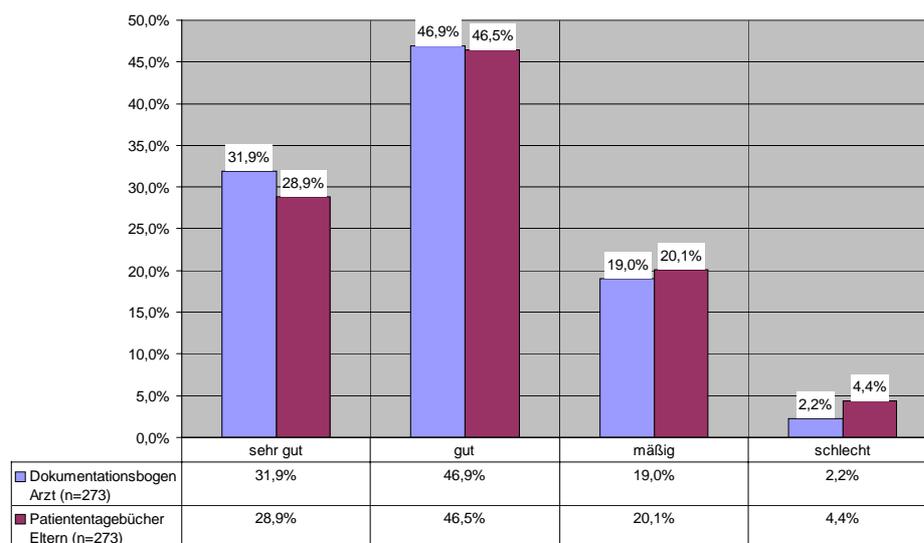
	vor Behandlung	nach 7-tägiger Beobachtung	
Anzahl Schreiattacken <sup>(1)</sup> pro Tag (n=463)	$\bar{x}$ 6,0 $\pm$ 4,3 pro Tag	$\bar{x}$ 2,7 $\pm$ 2,7 pro Tag	*
	Differenz nachher - vorher - 3,1 $\pm$ 3,4 (Median - 2,0)		
Dauer der Schreiattacken in min <sup>(1)</sup> (n=469)	$\bar{x}$ 30,9 $\pm$ 49,8 min	13,8 $\pm$ 30,7 min	*
	Differenz nachher - vorher - 15,9 $\pm$ 37,1 (Median - 5,0)		
Anteil Schreiattacken mit jeweiliger Intensität <sup>(1)</sup> (n=480)	durchdringend laut 56,3% laut 35,6% mäßig laut 8,1%	durchdringend laut 20,0% laut 32,5% mäßig laut 47,5%	*

<sup>(1)</sup> dargestellt sind erster und letzter verfügbarer Wert

\*  $p < 0,05$ ; vorher-nachher-Vergleich

Die Zahl der Schreiattacken verringerte sich von durchschnittlich  $6,0 \pm 4,3$  mal täglich vor Anwendung des Präparates auf durchschnittlich  $2,7 \pm 2,7$  mal täglich. Im Durchschnitt traten  $3,1 \pm 3,4$  Schreiattacken pro Tag weniger auf (Median -2,0 Schreiattacken). Ihre Dauer verminderte sich durchschnittlich um  $15,9 \pm 37,1$  Minuten von  $30,9 \pm 49,8$  min auf  $13,8 \pm 30,7$  min (Median -5,0 min). Der Anteil von Schreiattacken mit durchdringend lautem Schreien verminderte sich von 56,3 % auf 20,0 %. In der Studie von Sethi et al 1988 nahmen Häufigkeit und Lautstärke des Schreiens innerhalb von vier Tagen signifikant ab. In der kontrollierten Studie verminderte sich die Zahl der Attacken von ca. 7,5 zu Beginn auf ca. 3,0 nach 7-tägiger Behandlung. Damit verlief die Zahl und Intensität der Schreiattacken in der Anwendungsbeobachtung auf vergleichbarem Niveau wie in der kontrollierten Studie.

Zur weiteren Evaluierung der Angaben der Eltern im Patiententagebuch wurden sie mit den korrespondierenden Angaben der Ärzte in den Dokumentationsbogen verglichen. Die Wirksamkeit des Präparates konnte anhand einer vierstufigen verbalen Rating-Skala mit „sehr gut“, „gut“, „mäßig“ und „schlecht“ bewertet werden. Abbildung 9 zeigt die Bewertung der Eltern im Vergleich zum Arzt.

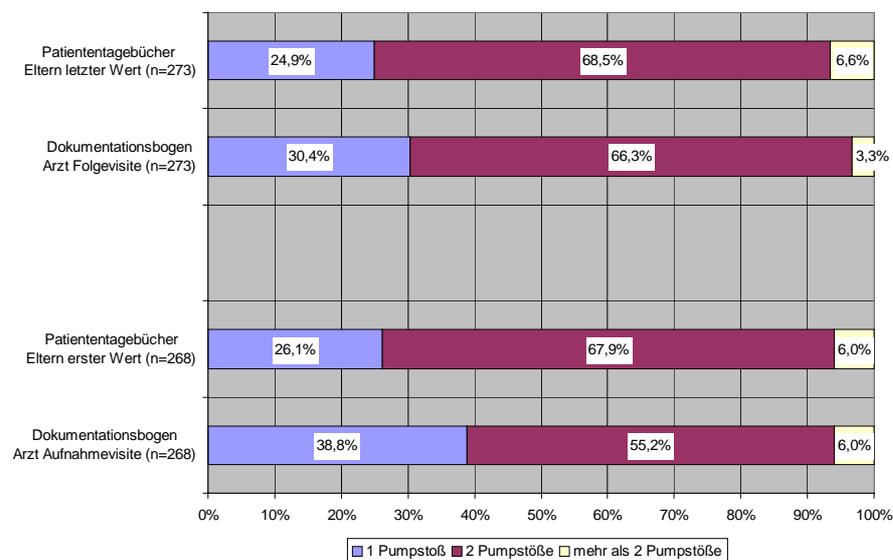


**Abbildung 9: Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Beurteilung der Wirksamkeit im Patiententagebuch im Vergleich zur Beurteilung des Arztes**

Die Bewertung der Eltern lag in vergleichbarer Größenordnung wie die der Ärzte. In ungefähr 30 % der Fälle wurde die Wirksamkeit von Arzt und Eltern mit „sehr gut“ und in etwas mehr als 45 % mit „gut“ bezeichnet. Beide Gruppen bewerteten die Wirksamkeit in ungefähr 20 % der Fälle mit „mäßig“. In der statistischen Auswertung ergab sich bei der Beurteilung der Wirksamkeit kein Unterschied zwischen Arzt und Eltern ( $p = 0,816$ ; Vorzeichenrangtest von Wilcoxon für abhängige Daten). Die Angaben von Arzt und Eltern stimmten in 63 % der Fälle überein. In 36,9 % der Angaben urteilten die Eltern eine Kategorie besser oder schlechter als die Ärzte, wobei die Eltern eher zu einer etwas schlechteren Bewertung tendierten. Der Anteil mit einer schlechteren Bewertung der

Eltern lag mit 21,2 % etwas höher als der Anteil mit einer besseren Bewertung mit 15,7 %.

Die Anzahl der Pumpstöße pro Einzeldosis wurde vom Arzt im Dokumentationsbogen und von den Eltern im Patiententagebuch dokumentiert. Der Arzt erfasste seine Dosierungsempfehlung bei der Aufnahmevisite und die tatsächliche gegebene Dosierung bei der Folgevisite. Die Eltern gaben die Zahl der Pumpstöße pro Einzeldosis während der 7-tägigen Beobachtungsperiode täglich an. Abbildung 10 zeigt die Angaben der Ärzte zur Höhe der Einzeldosis bei der Aufnahme- und Folgevisite im Vergleich zur ersten und letzten Angabe der Eltern im Patiententagebuch.

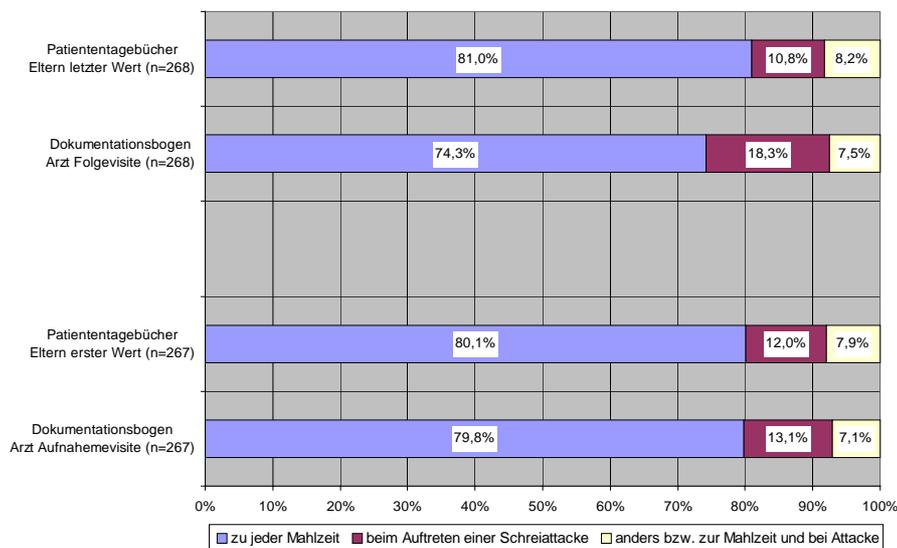


**Abbildung 10: Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Angabe der Höhe der Einzeldosis im Patiententagebuch im Vergleich zur Dokumentation des Arztes**

Die statistische Auswertung der Dokumentationsbogen mit den korrespondierenden Patiententagebüchern zeigte, dass die vom Arzt dokumentierte Höhe der Einzeldosis während der Aufnahmevisite nicht mit der ersten Angabe der Eltern im Patiententagebuch übereinstimmte ( $p = 0,017$ ; Vorzeichenrangtest von Wilcoxon für abhängige Daten). Die Eltern gaben mit rund 68 % häufiger eine Dosierung von zwei Pumpstößen pro Einzeldosis als ersten Wert an, während die Ärzte diese Dosierung bei der Aufnahmevisite nur in rund 55 % der Fälle dokumentierten. Dem gegenüber gaben die Ärzte mit rund 39 % häufiger einen Pumpstoß als Einzeldosis an als die Eltern mit rund 26 %. Am Ende der Beobachtungsperiode näherten sich die Angaben einander an. In der statistischen Auswertung war am Ende der Beobachtung kein Unterschied festzustellen ( $p = 0,080$ ; Vorzeichenrangtest von Wilcoxon für abhängige Daten). Eine Einzeldosis von zwei Pumpstößen wurde von rund 69 % der Eltern als letzter Wert und von rund 66 % der Ärzte bei der Folgevisite dokumentiert. Ein Pumpstoß wurde von rund 25 % der Eltern und rund 30 % der Ärzte angegeben. Die erste von den Eltern im Patiententagebuch dokumentierte Einzeldosis stimmte in rund 67 % der Fälle mit der Dokumentation der Ärzte bei der Aufnahmevisite überein. Der letzte im Patiententagebuch

angegebene Wert stimmte in rund 78 % der Fälle mit den Angaben der Ärzte bei der Folgevisite überein.

Bei der Betrachtung der Angaben zum Zeitpunkt der Anwendung ergab sich in der statistischen Auswertung kein Unterschied beim Vergleich der Angaben in den Dokumentationsbogen der Ärzte und den dazugehörigen Patiententagebüchern der Eltern (Aufnahmevisite:  $p = 1$ ; Folgevisite:  $p = 1$ ; Vorzeichenrangtest von Wilcoxon für abhängige Daten). In diesem Fall lagen jedoch die Angaben von Arzt und Eltern zu Beginn des Beobachtungszeitraumes näher beieinander als am Ende. Abbildung 11 zeigt die Angaben zum Zeitpunkt der Anwendung in Dokumentationsbogen und Patiententagebuch.



**Abbildung 11: Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Angabe zum Zeitpunkt der Anwendung im Patiententagebuch im Vergleich zur Dokumentation des Arztes**

Die Verträglichkeit, d. h. das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, wurde von Arzt und Eltern dokumentiert. Von den Ärzten wurden in 420 Dokumentationsbogen 2 unerwünschte Ereignisse angegeben, in fünf Fällen wurde zu dieser Frage keine Angabe gemacht. Ein Ereignis wurde trotz Nachfrage nicht näher spezifiziert, das andere wurde mit „schlechter Geschmack“ beschrieben.

Im Patiententagebuch wurde in Form einer offenen Frage nach Beschwerden in Zusammenhang mit der Gabe von Lefax Tropfen gefragt. Im Vergleich zu den Ärzten sahen die Eltern häufiger einen Zusammenhang zwischen der Anwendung des Präparates und dem Auftreten von bestimmten Ereignissen. In 25 der 489 Patiententagebücher (5,1 %) wurden unerwünschte Ereignisse angegeben. In zehn Fällen (2,0 %) wurde Erbrechen, in jeweils drei Fällen (0,6 %) wurde von Unruhe bzw. Schlafstörung, Durchfall, Schreiatacken und Bauchschmerzen berichtet.

Nur in einem Fall konnte die Angabe der Eltern im Patiententagebuch mit den Angaben des Arztes im CRF verglichen werden. In diesem Fall hatte der Arzt „schlechter Geschmack“ als unerwünschtes Ereignis angegeben, während die Eltern über

Ausschlag berichtet haben. Der Arzt sah jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Ausschlags und der Gabe von Lefax Tropfen.

Um die beiden Gruppen mit Selbstmedikation und ärztlicher Verordnung auf mögliche Unterschiede zu untersuchen, wurden die Patiententagebücher (n = 489) in zwei Kollektive unterteilt:

- Patiententagebücher mit Verordnung (n = 396)
- Patiententagebücher mit Selbstmedikation (n = 93).

Diese beiden Kollektive wurden hinsichtlich demografischer bzw. anamnestischer Merkmale, ihrer Anwendungsgewohnheiten sowie den Angaben zu Wirksamkeit und Verträglichkeit auf Unterschiede untersucht. Die statistische Auswertung ergab keine Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven Selbstmedikation und Verordnung bezüglich Geschlecht, Alter, Gewicht, Berufstätigkeit der Eltern und Dauer der Beschwerden (Tabelle 34).

**Tabelle 34: Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Geschlecht, Alter, Gewicht, Berufstätigkeit der Eltern und Dauer der Beschwerden (Patiententagebücher mit Selbstmedikation versus Verordnung)**

Lefax Tropfen	Patiententagebücher Selbstmedikation	Patiententagebücher Verordnung	
<b>Geschlecht (n=485)</b>			
• männlich	44,6%	51,1%	ns
• weiblich	55,4%	48,9%	
<b>Alter (n=470)</b>	∅ 11,2 ± 10,3 Wochen Median 7 Wochen	∅ 7,7 ± 6,9 Wochen Median 6 Wochen	ns
<b>Gewicht (n=439)</b>	∅ 5,1 ± 1,7 kg Median 4,5 kg	∅ 4,7 ± 1,3 kg Median 4,5 kg	ns
<b>Berufstätigkeit (n=483)</b>			
• nein	87,0%	91,6%	ns
• ja, voll berufstätig	5,4%	4,6%	
• ja, teilzeit	7,6%	3,8%	
<b>Dauer der Beschwerden (n=457)</b>	∅ 3,8 ± 4,3 Wochen Median 2 Wochen	∅ 3,7 ± 4,4 Wochen Median 2 Wochen	ns

ns: nicht signifikant

Die Säuglinge unterschieden sich nicht bezüglich Geschlecht ( $p = 1$ ; exakter Test von Fisher), Alter ( $p = 0,165$ ; U-Test), Gewicht ( $p = 1$ ; U-Test) und Dauer ihrer Beschwerden ( $p = 1$ ; U-Test). Auch die Eltern unterschieden sich nicht bezüglich der Berufstätigkeit der Betreuungsperson des Säuglings ( $p = 1$ ; Chi-Quadrat-Test). Weibliche und männliche Säuglinge waren in beiden Kollektiven ungefähr gleich häufig vertreten. Sie waren in der Gruppe mit Verordnung durchschnittlich  $7,7 \pm 6,9$  und in der Gruppe mit Selbstmedikation  $11,2 \pm 10,3$  Wochen alt. Der Median lag in der Gruppe mit Verordnung bei 6 Wochen und in der Gruppe mit Selbstmedikation bei 7 Wochen. Das Gewicht lag im Durchschnitt in der Gruppe mit Verordnung bei  $4,7 \pm 1,3$  kg und in der Gruppe mit Selbstmedikation bei  $5,1 \pm 1,7$  kg. Die durchschnittliche Dauer der Beschwerden lag in beiden Gruppen bei  $3,7 \pm 4,4$  bzw.  $3,8 \pm 4,3$  Wochen mit einem Median in Höhe von 2 Wochen. Im Kollektiv mit Selbstmedikation waren 13,0 % und im Kollektiv mit Verordnung 8,4 % der Betreuungspersonen berufstätig.

Auch hinsichtlich der Anwendung von Lefax Tropfen waren keine Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven Selbstmedikation und Verordnung festzustellen (Tabelle 35).

**Tabelle 35: Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Häufigkeit und Zeitpunkt der Anwendung sowie Anzahl Pumpstöße pro Einzeldosis (Patiententagebücher mit Selbstmedikation versus Verordnung)**

Lefax Tropfen	Patiententagebücher Selbstmedikation			Patiententagebücher Verordnung			
<b>Zahl Anwendungen pro Tag</b>							
• vorher	Ø 4,6 ± 2,0; Median 5,0			Ø 4,8 ± 1,9; Median 5,0			ns <sup>(1)</sup>
• nachher	Ø 3,9 ± 2,1; Median 3,0			Ø 4,4 ± 2,2; Median 5,0			
<b>Zeitpunkt der Anwendung</b>	zur Mahlzeit	bei Attacke	Mahlzeit und Attacke	zur Mahlzeit	bei Attacke	Mahlzeit und Attacke	
• vorher	65,2%	19,1%	15,7%	77,3%	12,9%	9,8%	ns
• nachher	82,0%	12,4%	5,6%	78,0%	13,2%	8,8%	ns
<b>Anzahl der Pumpstöße (PS)</b>	1 PS	2 PS	> 2 PS	1 PS	2 PS	> 2 PS	
• vorher	20,2%	65,2%	14,6%	24,6%	68,0%	7,4%	ns <sup>(1)</sup>
• nachher	31,5%	59,6%	9,0%	28,4%	65,0%	6,6%	

ns: nicht signifikant

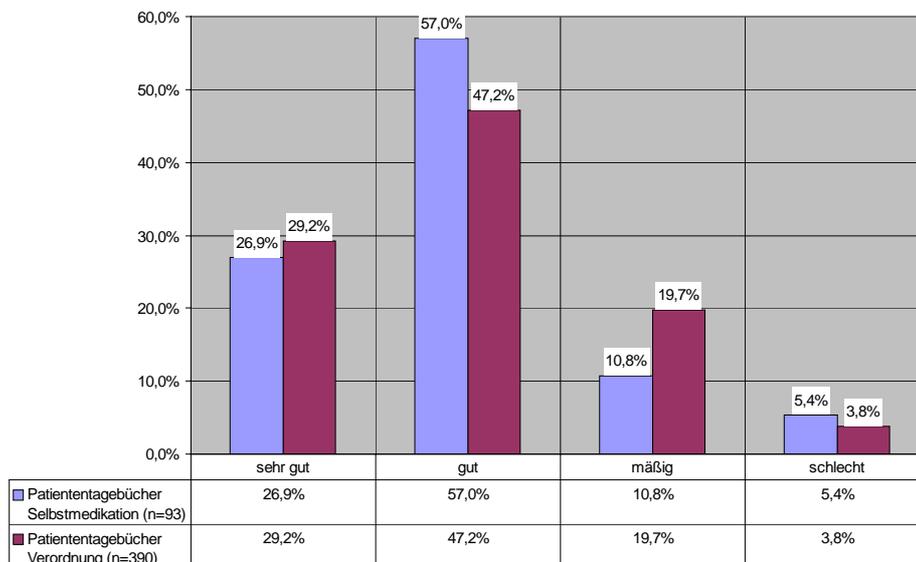
<sup>(1)</sup> Differenz nachher - vorher

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf die Zahl der täglichen Anwendungen ( $p = 0,935$ ; U-Test). Zu Beginn lag sie bei durchschnittlich  $4,6 \pm 2,0$  bzw.  $4,8 \pm 1,9$  mal und am Ende bei  $3,9 \pm 2,1$  bzw.  $4,4 \pm 2,2$  mal pro Tag. Auch hinsichtlich des Zeitpunktes der Anwendung war weder zu Beginn noch am Ende der Beobachtung ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (Beginn der Beobachtung  $p = 0,754$ ; Ende der Beobachtung  $p = 1$ ; Chi-Quadrat-Test). Das Präparat wurde in beiden Gruppen hauptsächlich zur Mahlzeit gegeben. Zwischen der Anzahl der Pumpstöße zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums ergab sich ebenfalls kein Unterschied ( $p = 0,754$ ; U-Test). In beiden Gruppen wurden in ungefähr zwei Drittel der Fälle zwei Pumpstöße pro Einzeldosis verabreicht. Diese Dosierung änderte sich im Verlauf der Beobachtungsperiode nur geringfügig, wobei die Dosierung im Kollektiv Selbstmedikation tendenziell häufiger verändert wurde. In der Gruppe mit Verordnung blieben 83,4 % bei der zu Beginn gewählten Dosierung, während in der Gruppe mit Selbstmedikation nur 66,3 % die ursprünglich Einzeldosis beibehielten. 23,6 % der Eltern mit Selbstmedikation verringerten und 10,1 % erhöhten die Dosis im Verlauf des 7-tägigen Zeitraums.

Die Verringerung der Zahl der täglichen Anwendungen in der Gruppe von Eltern, die ihren Säugling ohne ärztliche Unterstützung behandelten, spiegelt sich im Zeitpunkt der Anwendung wider. Zu Beginn verabreichten 15,7 % der Eltern das Präparat zur Mahlzeit und beim Auftreten einer Schreiattacke und 19,1 % gaben es ausschließlich im Fall einer Schreiattacke. In der Gruppe mit ärztlicher Verordnung lag dieser Anteil mit 9,8 % bzw. 12,9 % niedriger. Am Ende der Beobachtung hatte sich in der Gruppe mit Selbstmedikation der Anteil mit Gabe zur Mahlzeit und beim Auftreten einer Attacke auf 5,6 %

und der Anteil mit Gabe bei einer Schreiattacke auf 12,4 % vermindert. Gleichzeitig hatte sich die Gabe zur Mahlzeit von 65,2 % auf 82,0 % erhöht.

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit durch die Eltern war beim Vergleich der beiden Kollektive Selbstmedikation und Verordnung kein Unterschied festzustellen ( $p = 1$ ; U-Test). Abbildung 12 zeigt die Verteilung der Wirksamkeitsbeurteilung.



**Abbildung 12: Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Beurteilung der Wirksamkeit Patiententagebücher mit Selbstmedikation versus Verordnung**

Die Wirksamkeit wurde von 26,9 % der Eltern mit Selbstmedikation mit „sehr gut“ und von 57,0 % mit „gut“ bewertet. Die Beurteilung der Eltern mit ärztlicher Verordnung lag mit 29,2 % für „sehr gut“ und 47,2 % für „gut“. Bei der Beurteilung der Praktikabilität der Dosierpumpe des Präparates wurde ebenfalls kein Unterschied in der Bewertung zwischen den beiden Gruppen festgestellt ( $p = 1$ ; U-Test). Als „sehr praktisch“ beurteilten 61,3 % der Gruppe mit Selbstmedikation und 63,2 % der Gruppe mit Verordnung. Mit „gut“ bewerteten 31,2 % des Selbstmedikationskollektivs und 28,5 % des Verordnungs-kollektivs. „Mäßig praktisch“ und „unpraktisch“ lagen bei 4,3 % bzw. 3,2 % für die Gruppe mit Selbstmedikation und bei 5,7 % bzw. 2,6 % für die Gruppe mit Verordnung.

Auch das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde von beiden Gruppen ähnlich eingeschätzt. Beim Vergleich der Häufigkeit der Angaben zu Beschwerden im Zusammenhang mit der Gabe von Lefax Tropfen konnte kein Unterschied festgestellt werden ( $p = 1$ ; exakter Test von Fisher). Die Häufigkeit der Nennungen lag bei den Eltern mit Selbstbehandlung bei 5,4% (5 von 93) und bei den Eltern mit ärztlicher Verordnung bei 5,1 % (20 von 391). Tabelle 36 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der Angaben zu unerwünschten Ereignissen.

**Tabelle 36: Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen: Beschwerden im Zusammenhang mit der Anwendung (Patiententagebücher mit Selbstmedikation versus Verordnung)**

Lefax Tropfen Nebenwirkungen	Patienten-Tagebücher Selbstmedikation		Patienten-Tagebücher Verordnung	
	Zahl	%	Zahl	%
nein	88	94,6	371	94,9
ja	5	5,4	20	5,1
gesamt	93	100,0	391	100,0

### Evaluierung und Diskussion

In der Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen wurden Daten von Ärzten und Eltern unabhängig voneinander erhoben. Durch dieses Vorgehen konnte die Dokumentation der Ärzte und der Eltern im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung mit einander verglichen werden. Der zweiarmige Aufbau in Arztpraxen und Apotheken ermöglichte darüber hinaus einen Vergleich der Kollektive mit ärztlicher Verordnung und Selbstmedikation.

Bei der Beurteilung der allgemeinen Wirksamkeit konnte zwischen dem Kollektiv der Ärzte und Eltern kein Unterschied festgestellt werden. Das Präparat wurde von beiden Gruppen gleich beurteilt.

Unterschiede zwischen den Angaben der Ärzte und Eltern wurden bei den Angaben zur Höhe der Dosierung festgestellt. Die von den Ärzten angegebene Dosierung stimmte nicht mit dem ersten angegebenen Wert der korrespondierenden Patiententagebücher der Eltern überein. Dies kann bedeuten, dass der ärztlichen Dosierungsempfehlung nicht immer gefolgt wird. Am Ende des Beobachtungszeitraumes näherten sich die Angaben von Eltern und Ärzten einander an, so dass in der statistischen Auswertung kein Unterschied festzustellen war. Dieser Sachverhalt wirft die Frage auf, ob in diesem Fall der Dokumentationsbogen des Arztes oder das Patiententagebuch das zuverlässigere Instrument ist. Zwischen den Kollektiven Verordnung und Selbstmedikation war hinsichtlich der Höhe der Dosierung und Zahl der täglichen Anwendungen kein Unterschied festzustellen. Dies deutet darauf hin, dass in diesem Fall das Patiententagebuch die tatsächlichen Gegebenheiten besser widerspiegelt.

Die Eltern dokumentierten in den Patiententagebüchern häufiger das Auftreten von unerwünschten Ereignissen als die Ärzte und häufiger als in klinischen Studien beschrieben wurde. Sie berichteten Ereignisse, die bei einem Säugling diesen Alters typischerweise auftreten und aufgrund des pharmakologischen Profils der Substanz nicht auf die Anwendung zurückgeführt werden können. In diesem Fall scheint bei den Eltern eine Unsicherheit zu bestehen, welche Ereignisse auf die Anwendung des Präparates und welche auf andere Ursachen zurückzuführen sind. Zwischen den Eltern mit Verordnung und den Eltern mit Selbstmedikation bestand jedoch kein Unterschied zwischen der Häufigkeit der Nennungen von unerwünschten Ereignissen, so dass in den Patiententagebüchern die Wahrnehmung bzw. Einschätzung der Eltern zuverlässig erfasst wurde.

Zwischen den Kollektiven mit Verordnung und Selbstmedikation lag kein Unterschied hinsichtlich der demografischen und anamnestischen Merkmale vor. Aufgrund des

zeitlich begrenzten Beschwerdebilds ist es jedoch fraglich, ob zwischen den beiden Gruppen überhaupt Unterschiede bestehen können. Das Alter und damit auch das Gewicht der Säuglinge kann sich nur in der engen Bandbreite von den ersten Lebenswochen bis zu fünf Monaten bewegen. In dieser Zeit sind auch die meisten Frauen noch nicht wieder berufstätig, so dass sich die Kollektive hinsichtlich diese Merkmale gar nicht unterscheiden können.

Im Patiententagebuch, das von den Eltern über einen siebentägigen Beobachtungszeitraum geführt wurde, konnte darüber hinaus das Profil der Schreiattacken täglich erfasst werden. Diese Parameter hätten durch den Arzt nicht täglich erhoben werden können. Auf Basis der Angaben zur Zahl, Dauer und Intensität der Schreiattacken konnten zusätzliche Erkenntnisse zur Wirksamkeit gewonnen werden. Diese konnten mit den Ergebnissen einer kontrollierten klinischen Studie, die dieselben Parameter erhoben hatte, verglichen und evaluiert werden.

Die Angaben der Eltern zur Zahl der Schreiattacken im Verlauf des 7-tägigen Beobachtungszeitraums sind konsistent mit den Ergebnissen einer kontrollierten klinischen Studie. Außerdem war die generelle Beurteilung der Wirksamkeit der Eltern in Einklang mit der ärztlichen Einschätzung. Zwischen der Gruppe mit Verordnung und Selbstmedikation war kein Unterschied in der Wirksamkeitsbeurteilung festzustellen. Daraus kann folgert werden, dass die Patiententagebücher dieser Anwendungsbeobachtungen zuverlässige Angaben zur generellen Einschätzung der Wirksamkeit und zum Symptombelauf der Säuglingskolik lieferten.

Die Evaluierung der Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen zeigt, dass die Patiententagebücher zuverlässige Daten lieferten und zum Erkenntnisgewinn zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und zur Arzneimittel-Utilisation beigetragen haben. In den Patiententagebüchern wurde die Wirksamkeit nicht nur generell am Ende Behandlung beurteilt, sondern auch durch objektive Parameter erfasst, aus denen Aussagen über die Wirksamkeit abgeleitet werden konnten und mit den Ergebnissen einer kontrollierten klinischen Prüfung verglichen werden konnten. Das Patiententagebuch der Anwendungsbeobachtung war umfangreich und erforderte tägliche Eintragungen über einen Zeitraum von sieben Tagen. Trotzdem wurde es sorgfältig geführt. Der Umfang des Tagebuchs hatte möglicherweise einen Einfluss auf den Rücklauf aus den Apotheken, der vergleichsweise gering war. Die Unterschiede zwischen der Dokumentation der Ärzte und den Angaben der Eltern zur Anwendung des Präparates deuten darauf hin, dass Patiententagebücher die Gebrauchsgewohnheiten möglicherweise besser widerspiegeln als die Dokumentation der Ärzte.

Für die sensible Gruppe der Säuglinge und Kinder ist die Möglichkeit, die Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Präparates mit Hilfe von Anwendungsbeobachtungen zu erweitern, von besonderer Bedeutung. Nur etwa 20 % der auf dem deutschen Markt befindlichen Arzneimittel sind hinreichend an Kindern geprüft und für die pädiatrische Anwendung zugelassen. In einer stichprobenartigen Prüfung neu zugelassener Arzneimittel im Jahr 1997 machten nur für fünf Substanzen Angaben zur Anwendung bei Kindern (SCHWARZ et al 1998). Die europäische Leitlinie zur Durchführung klinischer Prüfungen an Kindern weist auf die besondere Bedeutung von Postmarketing-Studien hin. In der Regel ist die Datenlage für die pädiatrische Anwendung

zum Zeitpunkt der Zulassung eines Präparates limitiert, so dass Beobachtungsstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit für die Gruppe der Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendlichen einen wichtigen Beitrag zum Erkenntnisgewinn leisten können. Sofern Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten für Erwachsene vorliegen ist es ausreichend, bei Kindern nur klinische Prüfungen zur Pharmakokinetik und zur Verträglichkeit durchzuführen (CPMP/ICH/2711/99). Das Beispiel der Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen zeigt, dass durch selektive Anwendungsbeobachtungen auch sensible Patientengruppen erfasst werden können und der Kenntnisstand zur Verträglichkeit, Wirksamkeit und zur Arzneimittel-Utilisation erweitert werden kann.

#### **2.4 Anwendungsbeobachtung Talcid®: Erkenntnisgewinn durch eine Subgruppenanalyse**

Die Einnahme von Antazida zur Behandlung von Sodbrennen und säurebedingten Magenbeschwerden ist weit verbreitet. Laut dem Bundesgesundheitsurvey aus dem Jahr 1998 liegen Antazida bei den 18 bis 45-jährigen Männern an vierter Stelle der Rangfolge der zehn häufigsten Arzneimittelgruppen in der täglichen Anwendung. Bei Frauen der gleichen Altersgruppe liegen sie an achter Stelle (KNOPF & MELCHERT 1998). Knapp 10 % der Deutschen leiden in einem Zeitraum von 12 Monaten mindestens einmal an Sodbrennen. Davon behandeln sich rund 45 % mit Hilfe von OTC-Präparaten selbst (O.V. OTC BULLETIN 2002). Sodbrennen tritt auch häufig während der Schwangerschaft auf, wobei die Prävalenz mit fortschreitender Schwangerschaft zunimmt. Sie liegt bei 22% im ersten Trimenon, bei 39% im zweiten und bei 72% im letzten Drittel der Schwangerschaft, wobei der Schweregrad im Zeitverlauf ebenfalls zunimmt (MARRERO 1992). Aufgrund der guten Verträglichkeit von Antazida gelten sie als erstes Mittel der medikamentösen Behandlung (GEMBRUCH et al 1996).

Talcid mit seinem Wirkstoff Hydrotalcit wird in Deutschland seit 1977 zur Behandlung säurebedingter Magen-Darm-Beschwerden eingesetzt und ist seit seiner Einführung rezeptfrei in Apotheken erhältlich. Das Präparat zählt zur Gruppe der Antazida, der Gruppe von Magen-Darm-Therapeutika, die am häufigsten in der Selbstmedikation zur Behandlung von Magenbeschwerden wie z.B. Sodbrennen, saurem Aufstoßen sowie Magendruck bzw. Magenschmerzen eingesetzt wird. Der größte Teil dieser Beschwerden kann den funktionellen, dyspeptischen Beschwerden zugeordnet werden. Diese funktionellen Magen-Darm-Beschwerden sind zwar in der Regel gutartig, allerdings besteht die Problematik in der Regel ein Leben lang und die Lebensqualität ist eingeschränkt (MARKS et al 1992, MIEDERER 1994, MATON & BURTON 1999, ALLESCHER et al 1999, HAYCOX et al 1999, SHEEN & COLIN-JONES 2001).

Trotzdem die Selbstbehandlung von Sodbrennen und säurebedingten Beschwerden mit Antazida weit verbreitet ist, lagen in Deutschland Daten zur Anwendung in der Selbstmedikation nur in begrenztem Umfang vor. Dies trifft insbesondere auch für die Gruppe der Schwangeren zu, die häufig unter schwangerschaftsbedingtem Sodbrennen leiden und in Folge dessen Antazida einnehmen. Um Erkenntnisse über die Anwendung von Talcid unter den Alltagsbedingungen der Selbstmedikation zu generieren, wurde von April bis September 2000 wurde eine apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung mit dem Präparat durchgeführt. Mit dieser Anwendungsbeobachtung sollte untersucht werden, ob die Patienten das Präparat entsprechend der Indikations- und Dosierungs-

empfehlung einnehmen. Außerdem sollte die Wirksamkeit beurteilt und Daten zur Verträglichkeit erfasst werden. Um Erkenntnisse über die Anwendung in der Schwangerschaft zu gewinnen, wurde eine Subgruppenanalyse für diese Gruppe durchgeführt (WEINGÄRTNER & PETERSEN-BRAUN 2001).

### Konzept der Evaluierung

Zur Validierung der Ergebnisse dieser apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung können die Ergebnisse zweier Kohortenstudien herangezogen werden. Aus dem Jahr 1978 liegt eine offene Feldstudie in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Allgemeinärzten und Internisten vor (POHLE et al 1978). Im Jahr 1992 wurde in Mexiko eine Pharmakovigilanzstudie in Kooperation mit niedergelassenen Ärzten, hauptsächlich Allgemeinmedizinern, durchgeführt (MEYER 1992). Aufgrund der Größe der Stichprobe und des offenen Studiendesigns der beiden Untersuchungen können sie als beobachtende Kohortenstudie betrachtet und zur Validierung der apothekenbasierten Daten genutzt werden. Im Folgenden wird die Übereinstimmung der Angaben der Patienten der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung zum Therapieerfolg und zur Verträglichkeit im Vergleich zu den beiden beobachtenden Kohortenstudien deskriptiv untersucht.

Die offene Feldstudie (POHLE et al 1978) sollte die Wirksamkeit und Verträglichkeit des damals neu eingeführten Präparates in der Praxis überprüfen. An der Studie nahmen 181 Ärzte teil, die 924 Patienten mit Magenbeschwerden unselektiert in die Studie aufgenommen hatten. Ausgeschlossen waren Patienten mit hochgradiger Niereninsuffizienz und schweren Erkrankungen des Magens und des Zwölffingerdarms. Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit des Präparates wurde vom Arzt beurteilt, wobei die Beurteilung der Wirksamkeit auf den subjektiven Angaben der Patienten beruhte. Zur Erfassung der Wirksamkeit standen folgende Kategorien zur Verfügung:

- sehr gut: klinische Symptome und objektive Zeichen beseitigt
- gut: klinische Symptome beseitigt, objektive Zeichen gebessert
- mäßig: klinischen Symptome gelindert
- kein Erfolg: keine Veränderung gegenüber Ausgangspunkt

Die mexikanische Pharmakovigilanzstudie wurde mit dem Ziel der Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Hydrotalcit Kautabletten in einer Dosierung von 500 mg Hydrotalcit durchgeführt. In einem Zeitraum von sechs Monaten schlossen 173 Ärzte 1.971 Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden in die Studie ein. Die Ärzte dokumentierten die Wirksamkeit und Verträglichkeit. Außerdem wurde ein Patiententagebuch an die Studienteilnehmer ausgehändigt, in dem sie nach 7-tägiger Behandlung den Therapieerfolg bezogen auf die Einzelsymptome eintragen sollten. Falls vor der Einnahme der Hydrotalcit-Kautabletten andere Präparate zur Behandlung der Beschwerden eingenommen wurden, sollte die Wirksamkeit im Vergleich zur vorherigen Behandlung beurteilt werden.

### Ergebnisse

Für die Bewertung der Aussagekraft der apothekenbasierten Daten zum Therapieerfolg von Talcid wurden die Angaben der Ärzte aus der offenen Feldstudie von Pohle et al (1978) herangezogen. Die Angaben der Patienten aus der Pharmakovigilanzstudie von Meyer (1992) konnten nicht einbezogen werden, da die Patienten den Therapieerfolg im

Vergleich zu einer vorangegangenen Behandlung mit einem anderen Präparat beurteilt haben. In der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung standen den Patienten zur Beurteilung der Wirksamkeit drei Kategorien zur Verfügung. Das Urteil der Ärzte der Feldstudie von Pohle et al (1978) wurde in eine vierstufige Skala eingeordnet. Tabelle 37 zeigt die Häufigkeit der Angaben zu den einzelnen Kategorien.

**Tabelle 37: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Talcid: Beurteilung des Therapieerfolges im Vergleich zur offenen arztgestützten Kohortenstudie**

Offene Feldstudie Pohle et al 1978			Apothekenbasierte AWB Talcid		
	Zahl	%		Zahl	%
sehr gut	412	44,6	ja, deutlich	2.766	66,9
gut	401	43,4	ja, aber mäßig	1.294	31,3
mäßig	96	10,4	nein, eher nicht	76	1,8
kein Erfolg	15	1,6	-	-	-
	924	100		4.136	100

In beiden Untersuchungen lag der Anteil der als unwirksam bezeichneten Behandlungen mit 1,6 und 1,8 % auf vergleichbarem Niveau. Unterschiede zeigen sich bei der Häufigkeit der anderen Antwortkategorien. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Zahl und die Bezeichnung der vorgegebenen Antwortkategorien unterschiedlich waren. Daher wurde für den Vergleich der Wirksamkeitsbeurteilung der Misserfolg einer Behandlung herangezogen, der ein klar umrissenes Merkmal darstellt. Hinsichtlich der Einordnung des Therapieerfolges als erfolglos bzw. unwirksam lieferten die beiden Untersuchungen ein konsistentes Bild.

Zur Verträglichkeit der Behandlung mit Talcid konnten die Teilnehmer der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung der Frage, ob während der Anwendung Beschwerden aufgetreten sind, die sie auf die Einnahme von Talcid zurückführen, zustimmen oder ablehnen. Im Falle einer Zustimmung sollten die beobachteten Beschwerden als Freitext angegeben werden. Tabelle 38 zeigt die Freitextangaben der Patienten von Beschwerden, die sie mit der Einnahme von Talcid in Zusammenhang bringen. Die Nennungen unerwünschter Ereignisse der offenen Feldstudie von Pohle et al (1978) sind zum Vergleich ebenfalls dargestellt.

**Tabelle 38: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Talcid: Art der unerwünschten Ereignisse im Vergleich zur offenen arztgestützten Kohortenstudie**

Offene Feldstudie (Pohle 1978) n = 924			Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Talcid n = 4.163		
	Anzahl	%		Anzahl	%
Brechreiz/Übelkeit	9	0,97	Diarrhoe/weicher Stuhl	35	0,80
Diarrhoe/weicher Stuhl	5	0,54	erhöhte Stuhlfrequenz	11	0,26
Obstipation	3	0,32	Sonstige Beschwerden	9	0,20
Blähungen	4	0,43	Verstopfung	9	0,20
Magendruck	4	0,43	Mund- und Halstrockenheit	5	0,12
Abneigung gegen Geschmack	2	0,22	Geschmack	5	0,12
nicht näher definierte Unverträglichkeiten	6	0,65	Übelkeit/Brechreiz	5	0,12
			Veränderungen im Stuhl	5	0,12
			Kopfschmerzen	4	0,10
			Sodbrennen/Aufstoßen	4	0,10
			Völlegefühl	3	0,07
			Zungenbelag	3	0,07

In der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung wurden als unerwünschte Ereignisse Diarrhöe, weicher Stuhl bzw. erhöhte Stuhlfrequenz mit 0,8 % an erster Stelle genannt. Hinzu kommen weitere gastrointestinale Beschwerden wie Verstopfung, Übelkeit/Brechreiz, Veränderungen im Stuhl, Sodbrennen/Aufstoßen und Völlegefühl. Diese, auf den Gastrointestinaltrakt bezogenen Symptome, wurden auch von den Ärzten der Feldstudie von Pohle et al (1978) dokumentiert. In der Untersuchung von Meyer (1992) wurden ebenfalls hauptsächlich Übelkeit, Obstipation und Diarrhöe als unerwünschte Ereignisse erfasst. Tabelle 39 zeigt die Häufigkeit der Angaben zu unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu den beiden arztgestützten Untersuchungen.

**Tabelle 39: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Talcid: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu arztgestützten offenen Kohortenstudien**

unerwünschte Ereignisse	%	Zahl	Stichprobengröße
Apothekenbasierte AWB Talcid	2,4	97	4.163
Pharmakovigilanzstudie (Meyer 1992)	4,1	81	1.971
Offene Feldstudie (Pohle et al 1978)	3,5	33	924

Die Zahl der Nennungen von unerwünschten Ereignissen lag in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung mit 2,4 % etwas niedriger als in den beiden arztgestützten Untersuchungen mit einer Häufigkeit von 3,5 bzw. 4,1 %. Die Inzidenz der beiden arztgestützten Studien ist konsistent mit zwei weiteren offenen klinischen Studien, bei denen die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse mit 3,6 % (Feldstudie bei Ärzten; n = 1.242) und 4,7 % (offene Studie bei Internisten und Gastroenterologen; n = 433) angegeben wurde (WIECHERT 1976, WIECHERT 1978). In einer kontrollierten klinischen Studie lag das Auftreten von unerwünschten Ereignissen mit 3,8 % (3/79) ebenfalls in vergleichbarer Größenordnung (HOLTERMÜLLER et al 1992). Niedriger lag die Rate unerwünschter Ereignisse in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Rheumapatienten mit einer Inzidenz von 1,2 % (2/170) (DOLLINGER & LISZKAY 1993). Somit lag die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung innerhalb der Bandbreite anderer Studien.

### Subgruppenanalyse

Internationale Studien zeigen, dass die Einnahme von Antazida während Schwangerschaft weit verbreitet ist. Neben Vitamin- und Mineralstoffpräparaten, Analgetika, gynäkologischen Antiinfektiva und Antiemetika werden Antazida am häufigsten während der Schwangerschaft eingenommen (BUIENDIJK & BRACKEN 1991, HENRY & CROWTHER 2000, FONSECA et al 2002). Eine multinationale Studie der Weltgesundheitsorganisation in 22 Ländern aus Europa, Asien, Afrika und Südamerika bestätigt dies und zeigt darüber hinaus, dass Magen-Darm-Therapeutika meist als Selbstmedikationspräparate eingesetzt wurden (COLLABORATIVE GROUP ON DRUG USE IN PREGNANCY 1992).

Die weite Verbreitung der Antazida-Anwendung während der Schwangerschaft spiegelt sich auch in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung mit Talcid wider, in der der Anteil der schwangeren Teilnehmerinnen am Gesamtkollektiv bei 8,3 % (174) lag. Bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer wurden keine Einschränkungen in Form von Ein- oder Ausschlusskriterien vorgegeben, so dass die schwangeren Patientinnen als Subgruppe der Gesamtheit aller Patienten erfasst wurden. Da bislang keine Daten zur Selbstmedikation in der Schwangerschaft vorlagen, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Das Kollektiv der Schwangeren wurde nach den selben Kriterien des Gesamtkollektivs ausgewertet und sollte Erkenntnisse zur Arzneimittel-Utilisation in der Schwangerschaft liefern.

Tabelle 40 zeigt ausgewählte Merkmale der Subgruppenanalyse der Schwangeren im Vergleich zum Gesamtkollektiv.

**Tabelle 40: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Talcid: Merkmale der Subgruppe der Schwangeren im Vergleich zum Gesamtkollektiv**

<b>Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Talcid</b>				
	<b>Gesamtkollektiv</b>		<b>Schwangere</b>	
	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Erstverwender</b>				
erstmalige Anwendung	603	14,7	81	47,7
<b>Häufigkeit der Einnahme</b>				
häufig (mehr als 2x pro Monat)	2.124	52,7	101	63,5
gelegentlich (2-3x pro Quartal)	1.168	29,0	25	15,7
selten (2-3x pro Jahr)	742	18,4	33	20,8
Gesamt	4.034	100,0	159	100,0
<b>Präferenz Darreichungsform</b>				
Talcid Kautabletten	3.333	80,4	112	64,0
Talcid forte	302	7,3	3	1,7
Talcid Suspension	511	12,3	60	34,3
Gesamt	4.146	100,0	175	100,0
<b>Wirksamkeit</b>				
ja, deutlich	2.766	66,9	117	67,2
ja, aber mäßig	1.294	31,3	55	31,6
nein, eher nicht	76	1,8	2	1,2
Gesamt	4.136	100,0	174	100,0
<b>Wirkungseintritt</b>				
0-5 Minuten	889	21,5	40	23,1
6-10 Minuten	1.748	42,2	74	42,8
11-15 Minuten	1.205	29,1	50	28,9
länger	297	7,2	9	5,2
Gesamt	4.139	100,0	173	100,0
<b>Beschwerden im Zusammenhang mit der Einnahme von Talcid</b>				
Beschwerden im Zusammenhang mit der Einnahme von Talcid	101	2,4	5	2,9
<b>Tagesdosis</b>				
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
Tagesdosis in mg	1.426 ± 948,94	750	1.718 ± 999,85	1.750

Im Vergleich zum Gesamtkollektiv der Anwendungsbeobachtung waren unter den Schwangeren häufiger Erstanwender des Präparates vertreten. Rund 48 % der Schwangeren verwendeten das Antazidum zum ersten Mal, während im Gesamtkollektiv der Anteil der Erstanwender nur bei rund 15 % der Befragten lag. In Bezug auf die gewählte Darreichungsform waren ebenfalls Unterschiede zu erkennen. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv wählten Schwangere vermehrt die Talcid Suspension. In rund 34 % der Fälle kauften die schwangeren Frauen die Suspension zur Behandlung ihres Sodbrennens. Dem gegenüber lag der Anteil der Talcid Suspension im Gesamtkollektiv bei rund 12 %. Talcid Kautabletten wurden vom Gesamtkollektiv in rund 80 % der Fälle und in der Gruppe der Schwangeren von rund 64 % der Befragten gekauft. Den geringsten Anteil wies Talcid forte auf. Ihr Anteil lag im Gesamtkollektiv bei rund 7 % und in der Gruppe der Schwangeren bei rund 2 %.

Schwangere Patientinnen lagen mit einer Tagesdosis von 1.718 ± 999,85 mg Hydrotalcit unter der Tageshöchstdosis von 6.000 mg, jedoch tendenziell über der täglichen Einnahmemenge der Gesamtheit aller Teilnehmer mit 1.426 ± 948,94 mg. In Bezug auf die Häufigkeit der Einnahme zeichnete sich ebenfalls ein Unterschied ab. Während rund

50 % aller Befragten angab, das Antazidum mehr als zweimal monatlich einzunehmen, lag dieser Anteil unter den schwangeren Teilnehmerinnen mit rund 64 % etwas höher.

Bei der Beurteilung von Wirksamkeit, Wirkungseintritt und der Angabe von Beschwerden im Zusammenhang mit der Einnahme von Talcid waren keine Unterschiede zwischen dem Gesamtkollektiv und der Subgruppe der Schwangeren erkennbar. In diesem Kontext ist als einzige Besonderheit festzuhalten, dass in der Subgruppe Schwangeren mit schwerem Sodbrennen das Präparat tendenziell schneller half. In diesen Fällen berichteten rund 35 % der Schwangeren einen Wirkungseintritt innerhalb von 5 Minuten. Innerhalb dieses Zeitraumes gaben nur rund 21 % der Befragten des Gesamtkollektivs einen Wirkeintritt an. Hinsichtlich der Angabe von unerwünschten Ereignissen lagen die Nennungen der Schwangeren mit rund 2,9 % (5 von 172) in vergleichbarer Größenordnung wie die des Gesamtkollektivs mit rund 2,4 % (101 von 4.134).

### Evaluierung und Diskussion

Die Ergebnisse der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Talcid zu Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden mit den Erkenntnissen von zwei arztgestützten offenen Kohortenstudien verglichen und auf Übereinstimmung der Aussagen untersucht. Aufgrund des Anteils von Schwangeren in Höhe von 8,3 % konnte eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, so dass die Arzneimittel-Utilisation dieser Gruppe im Vergleich zur Gesamtheit der Verwender des Präparates analysiert werden konnte. Dadurch kann an diesem Beispiel der Beitrag von Subgruppenanalysen zum Erkenntnisgewinn untersucht werden.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurden in den beiden Untersuchungen unterschiedliche verbale Antwortkategorien verwendet. Für den Vergleich der Ergebnisse ließ sich daher als einziges klar definiertes Kriterium nur die Einschätzung einer erfolglosen Anwendung heranziehen. Die Beurteilung der Behandlung als erfolglos lag in beiden Untersuchungen mit einem Anteil von 1,6 und 1,8 % in vergleichbarer Größenordnung und war somit konsistent. Dies deutet darauf hin, dass die apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung mit dem Präparat Talcid aussagekräftige Daten zur generellen Einschätzung der Wirksamkeit geliefert hat.

Die Angaben der Teilnehmer der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen stimmten mit den Ergebnissen der beiden arztgestützten Studien überein. So wurden hauptsächlich gastrointestinale Beschwerden wie beispielsweise Durchfall, erhöhte Stuhlfrequenz, Verstopfung und Übelkeit berichtet, die in den beiden Vergleichsstudien ebenfalls am Häufigsten dokumentiert wurden. Dies deckt sich mit weiteren kontrollierten und unkontrollierten Studien mit dem Präparat, in denen ebenfalls Ereignisse wie beispielsweise Übelkeit, Sodbrennen, Obstipation oder durchfallartige Stuhlentleerung als unerwünschte Ereignisse angegeben wurden (Wiechert 1976, WIECHERT 1978, HOLTERMÜLLER et al 1992, DOLLINGER & LISZKAY 1993). Auch in der Literatur wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Antazida am häufigsten Diarrhöe, Obstipation und Übelkeit als unerwünschte Ereignisse beschrieben (WIECHERT 1978, SHEEN & COLIN-JONES 2001). Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung mit 2,4 % etwas niedriger als in den beiden arztgestützten Vergleichsstudien mit 3,5 bzw. 4,1 %. Sie lag jedoch in der Bandbreite der anderen mit dem Präparat durchgeführten kontrollierten und unkontrollierten Studien, in denen sich die Inzidenz von 1,8 bis 4,7 % be-

wegte. Somit sind die Angaben zu Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Talcid konsistent mit den Ergebnissen kontrollierter und unkontrollierter Studien und den Erkenntnissen aus der Literatur.

Im Hinblick auf die Art der unerwünschten Ereignisse ist als Besonderheit festzuhalten, dass in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung auch unspezifische Beschwerden, wie z.B. Kopfschmerzen, in den Zusammenhang mit der Arzneimittelaufnahme gebracht wurden. Dies stimmt mit einer anderen Untersuchung zur Selbstbehandlung mit Antazida überein, in der dies ebenfalls beobachtet wurde (SIMON et al 1995). Auch in klinischen Studien werden solche unspezifischen Beschwerden, die wahrscheinlich nicht durch die eingenommenen Arzneimittel ausgelöst werden, als unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Unspezifische Ereignisse, wie beispielsweise Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Konzentrationsschwäche, können auf andere, Arzneimittel unabhängige Faktoren zurückgeführt werden. Hierzu zählen die Erwartungen und Erfahrungen der Patienten, bestimmte psychologische Charakteristika sowie situationsabhängige Faktoren (LEES-HALEY & BROWN 1992, HAHN 1997, BARKSKY et al 2002). Dies ist insbesondere für apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen von Bedeutung, da der kausale Zusammenhang zwischen dem beobachteten Ereignis und der Arzneimittelaufnahme aufgrund der Anonymisierung der Erhebungsbogen durch den Arzt nicht verifiziert werden kann. Die fehlende fachliche Prüfung der Kausalität trifft jedoch nicht nur auf die unspezifischen Beschwerden zu, sondern gilt für alle dokumentierten unerwünschten Ereignisse. Vor diesem Hintergrund sollten die Ergebnisse apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen zur Art und Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Einzelfall differenziert betrachtet und mittels anderer Quellen auf Plausibilität geprüft werden. Dann kann diese Studienform anderes Erkenntnismaterial sinnvoll ergänzen.

Die apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Talcid sollte neben der Erfassung von Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit auch die bestimmungsgemäße Anwendung in der Selbstmedikation untersuchen. Mit einem Anteil von 80 % wurde Sodbrennen und saures Aufstoßen als häufigster Anlass für die Einnahme des Präparates angegeben, gefolgt von Magenschmerzen und Magendruck mit 42 % und Völlegefühl mit 32 %. Die Nennung von Sodbrennen an erster Stelle der Verwendungsanlässe deckt sich mit anderen Untersuchungen zur Selbstbehandlung dyspeptischer Beschwerden, in denen ebenfalls über 80 % der Antazida-Verwender Sodbrennen als vordergründiges behandlungsbedürftiges Symptom nannten (SIHVO & HEMMINKI 1997, FURU & STRAUME 1999). Aus den Angaben der Teilnehmer zur gewählten Dosierung und Häufigkeit der täglichen Anwendung konnte geschlossen werden, dass sie das Präparat entsprechend der Dosierungsanleitung einnahmen. Außerdem ließ sich aus den Daten die tägliche Einnahmemenge ermitteln, die im unteren Drittel der Tageshöchstmenge lag. Somit konnten durch die apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Erkenntnisse zur Arzneimittel-Utilisation gewonnen werden und die indikationsgerechte Anwendung gezeigt werden.

Auch die Subgruppe der Schwangeren wendete das Präparat bestimmungsgemäß an. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv verhielten sich die Schwangeren in Bezug auf die Anwendung des Arzneimittels teilweise anders als die gesamte Studienpopulation. Unter den Schwangeren waren mehr Patientinnen vertreten, die das Präparat erstmals angewendet haben. Sie wählten häufiger die Darreichungsform Suspension und nahmen das Präparat häufiger und in höherer Tagesdosis ein, wobei sie jedoch immer noch im

unteren Drittel der Tageshöchstdosis lagen. Da Schwangere im Vergleich zu nichtschwangeren Patienten häufiger an Magenbeschwerden und Sodbrennen leiden, sind diese Angaben plausibel (NEBEL et al 1976). Die Unterschiede im Umgang mit dem Antazidum zeigen auf, dass die Anwendungsmodalitäten nicht von der Gesamtheit der Talcid-Verwender auf die Gruppe der Schwangeren übertragen werden kann.

Durch den unselektierten Studienansatz konnten erstmals Daten zur Anwendung von Talcid während der Schwangerschaft gewonnen werden. Dies verdeutlicht den Nutzen von apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen. Da nicht gezielt nach schwangeren Verwenderinnen gesucht wurde, kann gefolgert werden, dass die Alltagsbedingungen realitätsnah abgebildet und typische Anwenderinnen in der Schwangerschaft erfasst wurden. In der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung lag der Anteil Schwangerer bei 8,3 %. Dies deckt sich mit einer retrospektiven Untersuchung zur Arzneimittelleinnahme während der Schwangerschaft, in der schwangere Antazida-Verwenderinnen mit einem Anteil von 8,7 % in ähnlicher Größenordnung vertreten waren (BUITENDIJK & BRACKEN 1991).

In Deutschland nehmen 84 % der Schwangeren mindestens ein Arzneimittel im Schwangerschaftsverlauf ein. Die weite Verbreitung von Arzneimittelanwendungen während der Schwangerschaft verdeutlichen den Bedarf an Studien, die das Einnahmeverhalten von Schwangeren erfassen. Es fehlen umfassende, valide Daten über die Risiken der Arzneimittelanwendung während der Schwangerschaft (IRL & HASFORD 1997). Kontrollierte klinische Studien mit Schwangeren sind aus ethischen Gründen nicht vertretbar, da Arzneimittelanwendungen während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden sollten. Trotzdem sollte das Wissen über die Pharmakotherapie während der Schwangerschaft erweitert werden. Daher müssen andere Instrumente wie beispielsweise epidemiologische Studien und Fall-Kontroll-Studien zum Erkenntnisgewinn herangezogen werden (THURMANN & STEIOFF 2001). Untersuchungen, die auf Sekundärdaten basieren, sind nur bedingt zur Erfassung der Arzneimittelanwendung während der Schwangerschaft geeignet. Die Anwendung von Arzneimitteln, die zur Behandlung akuter, passagerer Beschwerden eingesetzt werden, wird auf Basis von Verordnungsstatistiken möglicherweise falsch eingeschätzt (OLESEN et al 2001).

Die apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung mit Talcid hat gezeigt, dass dieses Instrument einen Beitrag zur Arzneimittel-Utilisation von Schwangeren leisten kann. Das Beispiel verdeutlicht, dass Beobachtungsstudien mit unselektiertem Patientenkollektiv geeignet sind, die Arzneimittel-Utilisation von Patientengruppen zu erfassen, die in der Regel nicht in klinische Studien eingeschlossen werden, für die jedoch zur Abschätzung der Risiken der Arzneimittelanwendung Daten benötigt werden. Darüber hinaus kann die Erfassung der Schwangeren im Rahmen der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Talcid als Beleg gewertet werden, dass dieses Instrument ein realitätsgetreues Bild der Arzneimittel-Verwender liefert. Für das Gesamtkollektiv konnte der bestimmungsgemäße Gebrauch des Präparates in der Selbstmedikation gezeigt und ergänzende Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Alltagsbedingungen gewonnen werden.

## **2.5 Anwendungsbeobachtung Aspirin® plus C: Vergleich mit einer repräsentativen Bevölkerungsumfrage und einer kontrollierten klinischen Prüfung**

Erkältungen können als Modellfall der Selbstmedikation bezeichnet werden. Nahezu jeder hat Erfahrungen mit diesem Krankheitsbild und der größte Teil der Betroffenen behandelt sich mit Hilfe verschreibungsfreier Medikamente selbst. Eine Analyse mit Sekundärdaten von 42.000 Erwachsenen in Kanada ergab, dass 76 % sich selbst behandelten. Nur 14 % suchten einen Arzt auf (MCISAAC et al 1998). Eine Patientenbefragung zeigte mit 7 % einen noch niedrigeren Anteil von Arztbesuchen aufgrund eines akuten Atemwegsinfektes (VINGILIS et al 1999). Daher ist der Markt mit Husten- und Erkältungsmitteln auch das umsatzstärkste Segment an OTC-Präparaten in Apotheken-, Drogerie- und Verbrauchermärkten in Deutschland (BUNDESVERBAND DER ARZNEIMITTEL-HERSTELLER 2002).

Aspirin plus C wird häufig bei Erkältungskrankheiten eingenommen. Das Präparat ist für die Behandlung von Kopfschmerzen und Fieber auch in Verbindung mit Erkältungskrankheiten zugelassen. Trotz der hohen Inzidenz und der weiten Verbreitung der Selbstbehandlung von Erkältungskrankheiten liegen nur wenig Erkenntnisse über das Patientenverhalten vor. Von Oktober 1999 bis Februar 2000 wurde deshalb eine apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung durchgeführt, mit der das Verhalten der Patienten bei der Anwendung von Aspirin plus C zur Behandlung von Erkältungen erfasst werden sollte. Außerdem sollten Erkenntnisse zur Wirksamkeit des Präparates in Bezug auf die Symptome Kopf-, Hals- und Gliederschmerzen sowie Fieber gewonnen werden.

Zur Evaluierung der Patientenangaben der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Aspirin plus C werden sie mit den Ergebnissen einer repräsentativen Bevölkerungsumfrage aus dem Jahr 1995 (WBA 1995) und einer kontrollierten klinischen Prüfung aus dem Jahr 2002 (ECCLES et al 2003) verglichen. Untersucht wird, ob sich die Patienten der Anwendungsbeobachtung hinsichtlich soziodemografischer Merkmale, der zu behandelnden Symptomatik bzw. den Angaben zur Dosierung vom Kollektiv der repräsentativen Befragung und der Studienpopulation der kontrollierten klinischen Prüfung unterscheidet. Auf dieser Basis sollen Erkenntnisse zur Validität der Daten und zur Repräsentativität des Patientenkollektivs apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen gewonnen werden.

Erkältungen sind akute, viral bedingte Infektionen der Schleimhäute des oberen Respirationstraktes. Sie sind eine der häufigsten Erkrankungen, die den Besuch einer Apotheke oder eine Arztpraxis auslösen. Erwachsene sind durchschnittlich zwei bis fünf mal jährlich, Kinder im Vorschulalter sogar vier bis acht mal pro Jahr betroffen. Der Verlauf einer Erkältung ist in der Regel gutartig und selbstlimitierend. Meist ist die Infektion nach 7 bis 10 Tagen abgeklungen. Zu den häufigsten Symptomen zählen Schnupfen, Husten und Halsschmerzen. Hinzu kommen Kopf- und Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit und Mattigkeit. In ca. 20 % der Fälle tritt außerdem Fieber auf (KIRKPATRICK 1996, MOSSAD 1998).

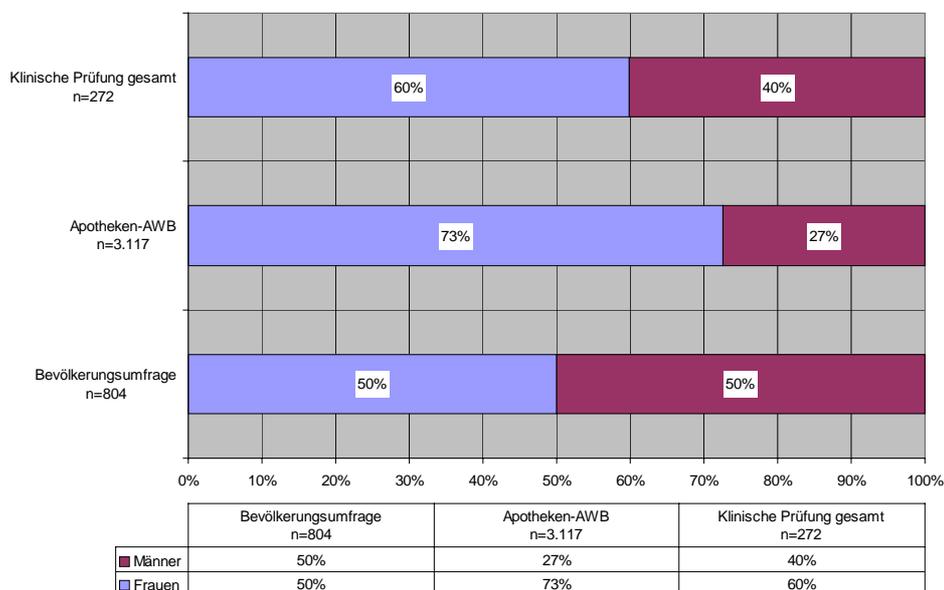
Die Behandlung einer Erkältung erfolgt symptomatisch. Sie soll die Symptome lindern, Komplikationen vermeiden und krankheitsbedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz verringern. Die Auswahl der Arzneimittel zur Behandlung orientiert sich an der vorherrschenden Symptomatik. Bei Kopf- und Gliederschmerzen, unter Umständen in Verbindung mit leicht bis mäßig erhöhter Temperatur, können analgetisch bzw. antipyretisch wirkende

Substanzen wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen oder Paracetamol eingesetzt werden (BARWITZ 1999, VOGEL & LEBERT 1999, WOLF 1999, ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT 2002).

### Ergebnisse

An der bundesweiten Anwendungsbeobachtung haben 1.149 Apotheken teilgenommen. Insgesamt konnten 3.169 Patienten-Fragebogen ausgewertet werden (PETERSEN-BRAUN & GESSNER 2000). In der Bevölkerungsumfrage wurden von 4.000 zufällig ausgesuchten Personen 804 retrospektiv zum Thema Erkältungskrankheiten befragt. Diese Stichprobe war repräsentativ in Bezug auf die Merkmale Geschlecht, Alter, Ortsgröße und Nielsen-Gebiete. Alle Befragten waren innerhalb der letzten sechs Monate von einer Erkältung betroffen. Zum Zeitpunkt der Befragung waren davon 22 % aktuell erkältet. Die randomisierte klinische Prüfung wurde als prospektiver Parallelgruppen-Vergleich mit doppel-blindem, placebokontrolliertem Design durchgeführt. An 272 Patienten mit einer akuten Infektion des oberen Respirationstraktes wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von 800 mg Acetylsalicylsäure (2 Brausetabletten Aspirin plus C) bei Halsschmerzen und anderen Symptomen im Zusammenhang einer Erkältung untersucht.

An der Bevölkerungsbefragung haben Frauen und Männer je zur Hälfte teilgenommen. Dem gegenüber war die Geschlechterverteilung weder in der Anwendungsbeobachtung noch in der klinischen Prüfung repräsentativ. In beiden Fällen haben Frauen deutlich häufiger teilgenommen. Der Anteil der Frauen lag in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung mit 73 % höher als in der klinischen Prüfung mit 61 % (Abbildung 13).



**Abbildung 13: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin plus C: Geschlechterverteilung im Vergleich zur repräsentativen Bevölkerungsumfrage und zur kontrollierten klinischen Prüfung**

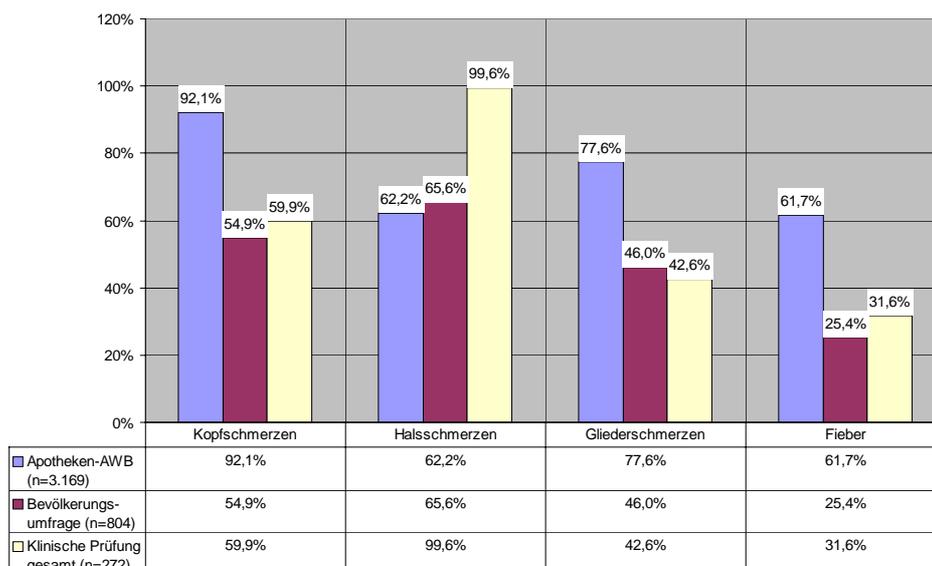
Die Bevölkerungsbefragung war in Bezug auf die Altersverteilung repräsentativ. Die Teilnehmer waren je zur Hälfte im Alter bis 40 bzw. über 40 Jahre. Im Vergleich dazu war die Altersverteilung der Anwendungsbeobachtung etwas anders gelagert. Die Altersklasse bis 39 Jahre war mit 56 % etwas stärker und die Alterklasse über 40 Jahre mit 44 % etwas schwächer vertreten. Tabelle 41 zeigt die Kennzahlen der Altersverteilung der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung im Vergleich zur klinischen Prüfung.

**Tabelle 41: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin plus C: Alter im Vergleich zur kontrollierten klinischen Prüfung**

Alter	Apotheken-AWB n = 3.139	Klinische Prüfung n = 272
Durchschnitt	39,3 ± 13,4 Jahre Min. 14; Max. 97 Jahre	25,0 ± 8,9 Jahre Min. 18; Max 61 Jahre
Median	37 Jahre	22 Jahre

Die Teilnehmer der klinischen Prüfung waren deutlich jünger als die Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung und der Bevölkerungsumfrage. Mit 25,0 Jahren lag der Altersdurchschnitt der Studienteilnehmer deutlich unter dem der Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung mit 39,3 Jahren. Während die Teilnehmer der kontrollierten Studie zwischen 18 und 61 Jahre alt waren, wies die Anwendungsbeobachtung mit Teilnehmern im Alter von 14 bis 97 Jahren eine größere Spannweite auf.

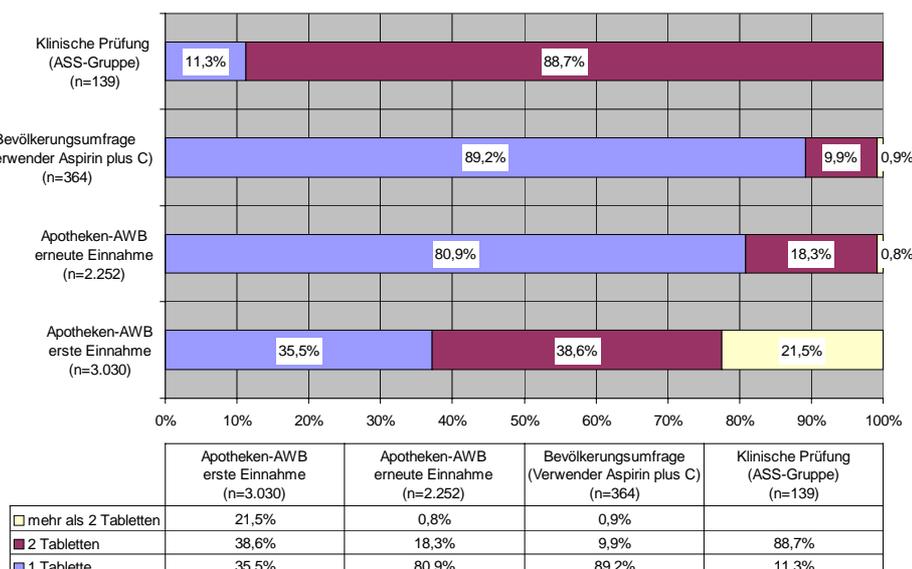
Hinsichtlich der zu behandelnden Symptome sind ebenfalls Unterschiede zwischen den Untersuchungen erkennbar. Abbildung 14 zeigt die Verteilung der einzelnen Erkältungssymptome der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung im Vergleich zur Bevölkerungsumfrage und zur klinischen Prüfung.



**Abbildung 14: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin plus C: Erkältungssymptome im Vergleich zur repräsentativen Bevölkerungsumfrage und zur kontrollierten klinischen Prüfung**

Im Vergleich zur repräsentativen Bevölkerungsumfrage und zur kontrollierten klinischen Prüfung litten die Teilnehmer der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung häufiger unter Kopfschmerzen, Gliederschmerzen und Fieber. Die Teilnehmer der Bevölkerungsbefragung und der klinischen Prüfung wiesen diese Symptome hingegen in ähnlicher Größenordnung auf. Nur in Bezug auf das Symptom „Halsschmerzen“ nähert sich die Häufigkeit der Nennungen der Anwendungsbeobachtung der Bevölkerungsumfrage an. Das Symptom „Halsschmerzen“ war Einschlusskriterium für die Teilnahme an der klinischen Prüfung. Daher wiesen nahezu 100 % der Studienteilnehmer dieses Symptom auf.

Ein heterogenes Bild zeigt sich bei den Angaben zur Dosierung des Präparates. In der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung wurden bei der ersten Anwendung in rund 37 % der Fälle eine, in rund 40 % der Fälle zwei Brausetabletten und in rund 22 % drei oder mehr Brausetabletten eingenommen. Bei einer erneuten Einnahme wurde die Dosierung reduziert. Dann wählten ungefähr 80 % der Befragten der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung eine Brausetablette Aspirin plus C als Einzeldosis. In der kontrollierten klinischen Studie war die Einnahme von zwei Brausetabletten als Dosierung bei der ersten Anwendung vorgegeben. Im Fall einer erneuten Einnahme konnten die Studienteilnehmer zwischen einer oder zwei Brausetabletten als Dosierung wählen. Mit rund 89 % blieb die Mehrzahl der Studienteilnehmer in der ASS-Gruppe im Fall einer erneuten Anwendung bei dieser Dosierung. In der Bevölkerungsumfrage gaben rückblickend 89 % der Aspirin plus C-Verwender an, eine Brausetablette pro Einzeldosis einzunehmen. Damit liegt die Angabe zur Einzeldosis in der Umfrage etwas höher als die Dosis bei wiederholter Anwendung in der Anwendungsbeobachtung (Abbildung 15).



**Abbildung 15: Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Aspirin plus C: Dosierung im Vergleich zur repräsentativen Bevölkerungsumfrage und zur kontrollierten klinischen Prüfung**

### Evaluierung und Diskussion

Das Patientenkollektiv der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Aspirin plus C wurde in Bezug auf die Alters- und Geschlechterverteilung mit einer repräsentativen Bevölkerungsbefragung und einer kontrollierten klinischen Prüfung verglichen, um eine Einschätzung der Repräsentativität des Kollektivs der Anwendungsbeobachtung machen zu können. Im Hinblick auf die Validität der Daten wurden die Angaben der Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung zur behandlungsbedürftigen Symptomatik und zur Dosierung im Vergleich zu den beiden anderen Studien untersucht.

Die Geschlechterverteilung war weder in der Anwendungsbeobachtung noch in der klinischen Prüfung repräsentativ. Frauen waren mit einem Anteil von 73 % in der Anwendungsbeobachtung und 60 % in der klinischen Prüfung überproportional vertreten. Dies deutet darauf hin, dass Frauen aufgrund ihres größeren Interesses an Gesundheitsfragen eine höhere Teilnahmebereitschaft in Studien haben oder aufgrund ihrer höheren Apotheken-Besuch-Frequenz öfter für die Teilnahme gewonnen werden können. Dies muss bei der Planung und Durchführung von apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen berücksichtigt werden.

Die Altersverteilung der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung war ähnlich gelagert wie in der repräsentativen Befragung. Im Vergleich dazu waren die Studienteilnehmer der klinischen Prüfung mit einem Durchschnittsalter von 25 Jahren deutlich jünger als die Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung mit einem durchschnittlichen Alter von 39 Jahren. An diesem Beispiel zeigt sich, dass die kontrollierten Bedingungen einer klinischen Studie vom Querschnitt der Patienten unter Alltagsbedingungen abweichen können. In diesem Fall wurde die klinische Studie an zwei Zentren, einer Universität und einem Forschungsinstitut, durchgeführt. Es ist anzunehmen, dass ein großer Teil der Studienteilnehmer Studenten der Universität waren, was den vergleichsweise niedrigeren Altersdurchschnitt erklärt. Dem gegenüber lag die Altersverteilung der Studienteilnehmer, die vom Forschungsinstitut per Anzeige rekrutiert wurden, mit einem Durchschnitt von 39,9 bis 40,6 Jahren in den verschiedenen Subgruppen wiederum in ähnlicher Größenordnung wie in der Anwendungsbeobachtung.

In der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung wurden im Vergleich zur Bevölkerungsbefragung und zur klinisch Prüfung häufiger Kopf- und Gliederschmerzen sowie Fieber als behandlungsbedürftige Symptome angegeben, während die Symptomatik der Teilnehmer der Bevölkerungsumfrage weitgehend mit der der kontrollierten klinischen Studie übereinstimmt. Diese Abweichung der Anwendungsbeobachtung ist jedoch unter Berücksichtigung des Anwendungsgebietes von Aspirin plus C „Kopfschmerzen und Fieber“ plausibel und zeigt, dass die Anwendungsanlässe mit der Indikation übereinstimmen. Bei Erkältungskrankheiten liegen nicht immer alle Symptome in gleicher Ausprägung vor. Es ist anzunehmen, dass Patienten, die gezielt Aspirin plus C in der Apotheke verlangen, voranging unter Kopf- und Gliederschmerzen bzw. Fieber leiden und diese Symptome die Einnahme von Aspirin plus C bei Erkältungen auslösen. So zeigte eine Befragung von jungen Erwachsenen zum Verhalten bei Erkältungskrankheiten, dass das Auftreten Fieber in zwei Drittel der Fälle die Anwendung von Arzneimitteln auslöste (REIS 2001). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Anwendungsbeobachtung, in der der Anteil von Patienten mit Fieber mit 62 % in ähnlicher

Größenordnung lag. Vor diesem Hintergrund lieferten die Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung somit valide Daten zur behandlungsbedürftigen Symptomatik.

Auch die Angaben zur Höhe der Einzeldosis scheinen aussagekräftig zu sein. In der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung, in der die Patienten ihre Dosierung selbst bestimmen, bleibt die Mehrzahl mit ungefähr 80 % in der im Beipackzettel empfohlenen Dosierung von ein bis zwei Brausetabletten pro Einzeldosis. Die Einnahme einer oder zwei Brausetabletten ist bei der ersten Anwendung in etwa gleich verteilt. Im Fall einer weiteren Anwendung wird die Dosis reduziert und nähert sich den Angaben der Teilnehmer der repräsentativen Bevölkerungsumfrage an, die retrospektiv Angaben zur der Höhe der Einzeldosis von Aspirin plus C machten. Der Vergleich der Höhe der Einzeldosis zeigt, dass die Teilnehmer einer klinischen Studie unter kontrollierten Bedingungen in der Mehrzahl bei der initial vorgegebenen Dosierung bleiben.

Darüber hinaus ist die Einschätzung der Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung zur Frage, wann ein Arzt aufgesucht werden muss, konsistent mit den Angaben einer Telefonbefragung mit 417 Personen zur Einstellung und zum Verhalten bei Erkältungskrankheiten (VINGILIS et al 1999). In beiden Untersuchungen sehen ungefähr ein Drittel der Befragten bei anhaltender Symptomatik einen Anlass zum Arztbesuch. Darüber hinaus wurde in beiden Fällen die Verschlechterung der Symptome genannt, wenn auch mit unterschiedlicher Häufigkeit.

Insgesamt betrachtet lässt sich festhalten, dass die apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung mit Aspirin plus C valide Daten zur behandlungsbedürftigen Symptomatik und zur Dosierung des Präparates lieferte. Im Gegensatz zur kontrollierten klinischen Prüfung war das Patientenkollektiv der Anwendungsbeobachtung in Bezug auf das Merkmal Alter nahezu repräsentativ verteilt. Dies zeigt, dass mit dem Instrument der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung hinsichtlich dieses Parameters ein Querschnitt der Patienten erfasst werden kann. Bezüglich der Geschlechterverteilung waren weibliche Teilnehmer jedoch überproportional vertreten, was auf die höhere Bereitschaft von Frauen zur Teilnahme an Studien mit gesundheitsassoziierten Themen hindeutet. Dies muss bei der Durchführung von Anwendungsbeobachtungen, für die eine proportionale Geschlechterverteilung relevant ist, berücksichtigt werden. Somit konnten mit dieser Untersuchung Erkenntnisse zum Patientenverhalten beim Auftreten von Erkältungskrankheiten gewonnen und der bestimmungsgemäße Gebrauch an einem breiten Spektrum von Anwendern unter Alltagsbedingungen demonstriert werden.

## IV Diskussion und Ausblick

### 1. Möglichkeiten und Grenzen apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen

Bislang gab es keine systematische Untersuchung zur Validität apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen. Daher wurde die Aussagekraft dieses Instrumentes der Arzneimittelforschung in Frage gestellt und nicht als zusätzliches Erkenntnismaterial akzeptiert. Unter dem Aspekt der Möglichkeiten und Grenzen apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen werden die Ergebnisse der vergleichenden Analyse und der Evaluierung der sechs Praxisbeispiele zusammenfassend diskutiert. Dabei werden die Besonderheiten apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen im Hinblick auf die methodische Vorgehensweise aufgegriffen und die Erweiterung der Erkenntnisse sowie der Erkenntnisgewinn zur Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation bewertet und im Vergleich zu anderem Erkenntnismaterial validiert. Im Anschluss daran wird der Stellenwert apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen aus zulassungsrechtlicher und sozioökonomischer Sicht dargestellt und zukünftige Chancen dieses Forschungsinstrumentes aufgezeigt.

#### 1.1 Methodische Aspekte

Im ersten Schritt der Untersuchung wurden die sechs apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen bezüglich der methodischen Vorgehensweise vergleichend analysiert. Untersucht wurden praktische Gesichtspunkte der Planung, Durchführung und Auswertung, wobei folgende Fragestellungen berücksichtigt wurden:

- Können die Empfehlungen des BfArM zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen auf apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen übertragen werden?
- Sind bei apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen besondere methodische Aspekte zu berücksichtigen?

Alle sechs apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen erfassten ausschließlich Daten zu einem bestimmten Arzneimittel. Damit wurden sie entsprechend der Definition der BfArM-Empfehlungen arzneimittellorientiert durchgeführt. Die Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen war als einzige Untersuchung zweiarmig konzipiert. Sie wurde parallel in Arztpraxen und Apotheken realisiert. Die anderen Untersuchungen beschränkten sich auf die alleinige Durchführung in Apotheken.

Die vergleichende Analyse der Praxisbeispiele zeigte, dass die Empfehlungen des BfArM zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen weitgehend umgesetzt wurden. Die Zielsetzungen der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen entsprachen den Vorgaben des BfArM. Alle Untersuchungen erfassten Daten zur Wirksamkeit, Arzneimittelsicherheit und Arzneimittel-Utilisation. Pharmaökonomische Aspekte spielten keine Rolle (siehe Kapitel III/1.1).

Die Ziele der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen spiegeln sich in der inhaltlichen Gestaltung der Fragebogen wider. Erfasst wurden soziodemografische Merkmale wie beispielsweise Alter, Geschlecht, Berufstätigkeit, Größe und Gewicht. Zur

Anamnese wurden Art, Häufigkeit und Dauer der Beschwerden erfragt. Dies erlaubt Rückschlüsse auf den indikationsgerechten, bestimmungsgemäßen Gebrauch der Präparate und ist damit für die Frage der Sicherheit der Selbstmedikation von Interesse. Über unerwünschte Ereignisse hinaus wurden weitere Fragestellungen zur Arzneimittel-Utilisation erfasst, die relevant für die Sicherheit der Selbstmedikation sind. Wichtige Gesichtspunkte waren die Höhe der Dosierung und Häufigkeit der Anwendung, aus denen Aussagen zum bestimmungsgemäßen Gebrauch abgeleitet werden können. Hinzu kamen Compliance, Praktikabilität und Präferenz von Darreichungsformen sowie Begleitumstände, aber auch der Bedarf an Information und Beratung (siehe Kapitel III/1.2).

Drei der sechs apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen verfügten über einen ausführlichen Beobachtungsplan, in dem die grundlegende Vorgehensweise der Untersuchung beschrieben wurde. Erläutert wurden Zielsetzung, Zielgruppe, der arzneimittelspezifische Hintergrund, praktische Aspekte der Durchführung sowie die Auswertung. Die angestrebte Teilnehmerzahl wurde zwar angegeben, eine Begründung wurde allerdings nicht gegeben. Bei fehlender Fallzahlbegründung wäre gemäß den BfArM-Empfehlungen ein repräsentatives Patientenkollektiv wünschenswert, da dies die Voraussetzung für die Verallgemeinerung der Ergebnisse und für ein möglichst aussagekräftiges Abbild der medizinischen Praxis ist (siehe Kapitel III/1.3).

In Bezug auf die Durchführung von apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen stellt sich die Frage, welche Merkmale zur Selektion eines repräsentativen Patientenkollektivs vorgegeben werden können, die für die Apotheken auch praktikabel sind. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass Maßnahmen zur Erreichung der Repräsentativität im Widerspruch zum nicht-intervenierenden Charakter von Anwendungsbeobachtungen und dem unselektierten Einschluss von Patienten stehen. Apotheken können nach Größe, Lage und Standort ausgewählt werden. Die Auswahl der Patienten zur Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung liegt dann in Händen der Apotheken. Unproblematisch ist die Selektion von Patienten nach Arzneimittel und Geschlecht. Die Auswahl der Teilnehmer nach Alter, Bildung und Einkommen kann im Umfeld der Apotheke nur schwer realisiert werden. Es scheint daher angemessen, bei apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen die Repräsentativität des Patientenkollektivs in Bezug auf für die Untersuchung relevante Merkmale im Rahmen der Auswertung zu prüfen.

Die Untersuchung zu Aspirin plus C hat beispielsweise ein in Bezug auf das Alter nahezu repräsentatives Kollektiv erfasst. Allerdings waren die Teilnehmer nicht repräsentativ in Bezug auf das Geschlechterverhältnis (siehe Kapitel III/2.5). Die Verteilung der Geschlechter in den Patientenkollektiven der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen zu Talcid und Aspirin Migräne entsprach den Erwartungen. In der Anwendungsbeobachtung Talcid war der Anteil von Frauen und Männern mit 53 bzw. 47 % ungefähr gleich verteilt (siehe Kapitel III/2.4). In der Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne waren Frauen mit einem Anteil von 75,5 % deutlich häufiger vertreten als Männer. In diesem Fall entsprach dies jedoch der bekannten, geschlechtsspezifischen Verteilung dieses Beschwerdebildes. Die Angaben der Teilnehmer zur Art, Dauer und Häufigkeit der Kopfschmerzattacken waren konsistent mit den Erkenntnissen der Literatur, so dass das Kollektiv in Bezug auf diese Merkmale repräsentativ war (siehe Kapitel III/2.1). In der Gesamtbetrachtung kann gefolgert werden, dass aufgrund des

tendenziell höheren Anteils weiblicher Teilnehmer zumindest Maßnahmen für eine repräsentative Geschlechterverteilung getroffen werden müssen, sofern dieses Merkmal für die Zielsetzung relevant ist.

Nach dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) muss die Durchführung von Anwendungsbeobachtungen der zuständigen Bundesoberbehörde und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) angezeigt werden. Für apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen, die die Arzneimittelanwendung der eigenverantwortlichen Selbstmedikation erfassen, ist die Anzeige bei der KBV unter dem Aspekt der Überwachung des Wirtschaftlichkeitsprinzips nicht notwendig (siehe Kapitel II/2.1).

Die Daten der untersuchten apothekenbasierten Praxisbeispiele wurden durch die direkte Befragung der Patienten erhoben. Daraus ergeben sich Besonderheiten, die bei der Planung, Durchführung und Auswertung zu berücksichtigen sind. Der Gestaltung des Erhebungsbogens kommt bei direkten Patientenbefragungen besondere Bedeutung zu. Ein kurz gehaltener Fragebogen mit einfach gestalteten Fragen, der intuitiv beantwortet werden kann, hat eher Chancen auf einen qualitativ und quantitativ guten Rücklauf als ein Erhebungsbogen, der zeitaufwendiger und komplizierter erscheint. Der Vergleich der Rücklaufquote der Praxisbeispiele bestätigte dies: Die beiden Anwendungsbeobachtungen mit umfangreicheren Erhebungsbogen wiesen im Vergleich zu den anderen Untersuchungen mit 42 bzw. 48 % eine niedrigere Rücklaufquote auf. Der Response der anderen Anwendungsbeobachtungen lag zwischen 64 und 95 % bezogen auf die Zahl der ausgegebenen Fragebogen (siehe Kapitel III/1.1).

Die Rücklaufquote apothekenbasierter Untersuchungen lässt sich nur in begrenztem Umfang steuern. Aufgrund der anonymisierten Datenerhebung kann der Rücklauf auf Patientenebene nahezu nicht beeinflusst werden. Wenn der Erhebungsbogen von den Apotheken an die Teilnehmer ausgehändigt wurde, kann in der Regel kein weiterer Einfluss zur Erhöhung des Rücklaufs auf die Patienten ausgeübt werden. Für Anwendungsbeobachtungen zur Erfassung der Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation kann die Verbreitung des behandlungsbedürftigen Beschwerdebilds und die Marktbedeutung des untersuchten Präparates eine größere Bedeutung für die Rücklaufquote haben als in arztgestützten Untersuchungen. Bekannte Arzneimittel mit häufig nachgefragten Anwendungsgebieten könnten eine höhere Rücklaufquote erzielen (siehe Kapitel III/1.1).

Die vergleichende Analyse der inhaltlichen Gestaltung der Erhebungsbogen zeigte, dass auch Elemente standardisierter bzw. validierter Untersuchungsinstrumente integriert werden können, wenn sie von den Patienten eigenständig beantwortet werden können. In den beiden Anwendungsbeobachtungen Aspirin Migräne und Lefax Tropfen wurde die Beurteilung der Wirksamkeit mit Zielparametern erfasst, die auch in kontrollierten klinischen Prüfungen eingesetzt worden sind. Dies erhöhte die Aussagekraft der Anwendungsbeobachtungen und ermöglichte es, die Gültigkeit der Ergebnisse der kontrollierten Studien unter Alltagsbedingungen zu untersuchen. In der Anwendungsbeobachtung zu Aspirin Migräne wurden außerdem Teile eines validierten Fragebogens zur Differenzierung von verschiedenen Kopfschmerztypen integriert, um die Fähigkeit der Patienten zur Eigendiagnose zu beurteilen und den bestimmungsgemäßen Gebrauch des Präparates zu überprüfen (siehe Kapitel III/1.2). Die Integration von

Elementen validierter Untersuchungsinstrumente erhöht die Aussagekraft von apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen und ermöglicht die Verifizierung von Erkenntnissen aus klinischen Studien unter Alltagsbedingungen.

Die anonymisierte, direkte Befragung der Teilnehmer der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen wirkt sich auf das Datenmanagement und den Umgang mit unerwünschten Ereignissen aus. Aufgrund der fehlenden Rückfragemöglichkeit können unleserliche oder unplausible Angaben nicht korrigiert und daher nicht in die Auswertung einbezogen werden. Deshalb sollte der Umgang mit solchen Fällen bereits während der Planungsphase festgelegt werden. Unerwünschte Ereignisse können aufgrund der Anonymität ebenfalls nicht rückverfolgt und der Zusammenhang des Ereignisses mit der Anwendung des Arzneimittels kann nicht verifiziert werden. Somit können unerwünschte Ereignisse zwar entsprechend der gesetzlichen Vorgaben den Behörden gelistet werden, eine Kausalitätsprüfung ist jedoch nicht möglich. In den untersuchten Praxisbeispielen wurden die Angaben der Patienten im Rahmen der Auswertung gelistet und in Kategorien zusammengefasst (siehe Kapitel III/1.3).

Die vergleichende Analyse der Praxisbeispiele zeigte, dass die Empfehlungen des BfArM auf die Durchführung von apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen übertragen werden können. Maßnahmen zur Erzielung eines repräsentativen Patientenkollektivs stehen im Widerspruch zum unselektierten Einschluss von Patienten. Zur Erfassung eines realitätsnahen Abbilds der Selbstmedikation scheint es sinnvoller zu sein, das Kollektiv nach Abschluss der Untersuchung auf seine Repräsentativität zu untersuchen. Besonderheiten ergeben sich aus der direkten Befragung der Teilnehmer apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen. Die fehlende Möglichkeit zur Rückfrage wirkt sich auf das Datenmanagement und den Umgang mit unerwünschten Ereignissen aus. In die Erhebungsbogen können Elemente standardisierter bzw. validierter Untersuchungsinstrumente integriert werden, sofern sie von den Patienten eigenständig beantwortet werden können. Dies erhöht die Aussagekraft der Anwendungsbeobachtung und dient der Verifizierung der Ergebnisse kontrollierter Prüfungen unter Alltagsbedingungen.

## 1.2 Erweiterung der Erkenntnisse und Erkenntnisgewinn

Im zweiten Schritt der Untersuchung wurden die apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen unter Berücksichtigung ihrer jeweiligen Besonderheiten analysiert und explorativ untersucht. Dabei stand die Evaluierung und Validierung der Ergebnisse und ihr Beitrag zur Erweiterung der Erkenntnisse bzw. zum Erkenntnisgewinn über ein Arzneimittel und seine Anwendung im Mittelpunkt. Im Rahmen der Untersuchung wurden folgende Hypothesen geprüft:

- Die Patientenkollektive apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen unterscheiden sich von Patientenkollektiven arztgestützter Untersuchungen.
- Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen liefern reproduzierbare Ergebnisse zur Wirksamkeit, Arzneimittel-Sicherheit und zur Arzneimittel-Utilisation.
- Die Ergebnisse apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen sind konsistent mit den Ergebnissen kontrollierter klinischer Prüfungen und anderem Erkenntnismaterial.

Die Ergebnisse der einzelnen apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen wurden mit Hilfe kontrollierter klinischer Prüfungen, pharmakoepidemiologischen Studien oder anderem Erkenntnismaterial validiert und bewertet. Im Rahmen der explorativen Untersuchung wurden die Hypothesen - soweit es möglich war - mit Hilfe statistischer Verfahren geprüft.

### Patientenkollektive

Am Beispiel von gyno Canesten konnte die Reproduzierbarkeit apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen hinsichtlich der Charakteristika der Teilnehmer und der Zusammensetzung des Patientenkollektivs gezeigt werden. Mit zwei apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen, die zeitlich und regional voneinander unabhängig durchgeführt wurden, konnten jeweils Patientenkollektive mit gleichen soziodemografischen und anamnestischen Merkmalen erfasst werden.

Außerdem konnte am Beispiel gyno Canesten gezeigt werden, dass sich die Teilnehmerinnen der apothekenbasierten Untersuchungen in Bezug auf die Merkmale Alter, Berufstätigkeit und Häufigkeit der Infektion von den Patientinnen der arztgestützten Anwendungsbeobachtungen unterschieden. Die Befragten der apothekenbasierten Untersuchungen waren im Vergleich zu den Teilnehmerinnen der arztgestützten Untersuchung älter und häufiger berufstätig. Außerdem lag in dieser Gruppe die Häufigkeit der Infektionen niedriger (siehe Kapitel III/2.2). Dieser Befund wird durch eine Studie mit apothekenbasiertem Ansatz gestützt, die ebenfalls Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit ärztlicher Verordnung und Selbstmedikation beobachtet hat (HENRY et al 1989). Daraus kann die Zweckmäßigkeit apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen abgeleitet werden. Durch sie können Patienten, die ihre Beschwerden ohne Unterstützung des Arztes selbst behandeln, gezielt erfasst und die Alltagsbedingungen der Arzneimittelanwendung realitätsnah abgebildet werden. Mit arztgestützten Untersuchungen kann die Gruppe der Patienten mit Selbstmedikation nicht erfasst werden.

Die Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne zeigte, die Teilnehmer apothekenbasierter Untersuchungen valide Angaben zum Profil ihrer Erkrankung machen und somit ein realitätsnahes Bild der Selbstmedikation liefern. Die Angaben der Teilnehmer

zur Art, Dauer und Häufigkeit der Kopfschmerzattacken sowie zu den Begleitsymptomen stimmten mit den Erkenntnissen der Literatur überein. Auch die Angaben zu auslösenden Faktoren, zur Eigendiagnose und zur Art der Behandlung waren konsistent mit epidemiologischen Untersuchungen (siehe Kapitel III/2.1).

Im Vergleich zu kontrollierten klinischen Prüfung liegt der Vorteil von Anwendungsbeobachtungen in Bezug auf das Patientenkollektiv darin, dass die Teilnehmer unselektiert in die Untersuchung eingeschlossen werden. Kontrollierte Studien formulieren eindeutige Ein- bzw. Ausschlusskriterien und schließen bestimmte Gruppen von der Teilnahme aus. Das Beispiel der Anwendungsbeobachtung Aspirin plus C zeigt die Unterschiede zwischen der Patientenpopulation auf, die durch die unterschiedliche Vorgehensweise entstehen können. Die Altersverteilung der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung war nahezu repräsentativ während die Studienteilnehmer der klinischen Prüfung aufgrund der Auswahl der beiden Studienzentren deutlich jünger waren (siehe Kapitel III/2.5).

Die Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven von beobachtenden und kontrollierten Studien waren jedoch nicht in jedem Fall so deutlich ausgeprägt. Das Kollektiv der Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne war im Vergleich zur kontrollierten klinischen Studie von Lange et al (2000) hinsichtlich der soziodemografischen Merkmale vergleichbar. Größe, Gewicht und Durchschnittsalter lag in ähnlicher Größenordnung. Allerdings erfasste die Anwendungsbeobachtung in Bezug auf das Alter ebenfalls ein breiteres Spektrum an Teilnehmern. Während die klinische Studie das Alter auf 18 bis 65 Jahre eingrenzte, erfasste die Anwendungsbeobachtung auch Teilnehmer außerhalb dieser Bandbreite (siehe Kapitel III/2.1).

Die Beispiele Aspirin plus C und Aspirin Migräne zeigen, dass die Bedingungen kontrollierter klinischer Studien von der alltäglichen Praxis der Arzneimittelanwendung abweichen können. Im Hinblick auf die Altersverteilung konnte in der Untersuchung mit Aspirin plus C ein nahezu repräsentatives Kollektiv erfasst und in der Untersuchung mit Aspirin Migräne ein breiteres Spektrum eingeschlossen werden. Somit können apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen den Querschnitt einer Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen erfassen. Dies ist unter dem Aspekt der Arzneimittelsicherheit von Bedeutung, da die Verträglichkeit und die bestimmungsgemäße Anwendung auch in den Randgruppen der Altersverteilung untersucht werden muss.

Die Empfehlungen des BfArM zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen sehen auch die Durchführung von selektiven Anwendungsbeobachtungen an ausgewählten Patientengruppen vor. Beispiel für eine Anwendungsbeobachtung mit selektivem Ansatz ist die zweiarmige Anwendungsbeobachtung mit Lefax Tropfen zur Behandlung von Säuglingskoliken. Sie ist nicht nur aufgrund ihres selektiven Ansatzes hervorzuheben, sondern auch unter dem Aspekt, dass anhand dieser Untersuchung Daten für die vulnerable Gruppe der Säuglinge gewonnen werden konnte, für die Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien nur begrenzt vorliegen. Die Anwendungsbeobachtung lieferte Erkenntnisse zur Verträglichkeit und zur Anwendung des Präparates (siehe Kapitel III/2.3).

Für die sensible Gruppe der Säuglinge und Kinder ist die Möglichkeit, die Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Präparates mit Hilfe von Anwendungs-

beobachtungen zu erweitern, von besonderer Bedeutung. Nur ein Fünftel der auf dem deutschen Markt befindlichen Arzneimittel ist hinreichend an Kindern geprüft und für die pädiatrische Anwendung zugelassen (SCHWARZ et al 1998). Die europäische Leitlinie zur Durchführung klinischer Prüfungen an Kindern (CPMP/ICH/2711/99) weist auf die besondere Bedeutung von Studien nach der Zulassung eines Arzneimittels für diese Gruppe hin. Das Beispiel der Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen zeigt, dass durch selektive Anwendungsbeobachtungen auch sensible Patientengruppen erfasst werden können und der Kenntnisstand zur Verträglichkeit, Wirksamkeit und zur Arzneimittel-Utilisation erweitert werden kann.

Auch in der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Talcid konnten Daten für eine besondere Patientengruppe erfasst werden. Im Kollektiv dieser Untersuchung, die mit 4.163 Fragebogen den höchsten Rücklauf erzielte, waren Schwangere mit einem Anteil von 8,7 % vertreten. Mit dieser Anwendungsbeobachtung konnten erstmals Erkenntnisse zur Anwendung des Präparates in der Schwangerschaft gewonnen werden. Aus der Subgruppenanalyse konnten Erkenntnisse zur Arzneimittelanwendung in Schwangerschaft gewonnen werden. Die Schwangeren wendeten das Präparat gemäß der Indikation und in adäquater Dosierung an (siehe Kapitel III/2.4).

Die Subgruppenanalyse der Schwangeren zeigt, dass Anwendungsbeobachtungen mit unselektierter Aufnahme von Teilnehmern geeignet sind, die Arzneimittel-Utilisation von Patientengruppen zu erfassen, die in der Regel nicht in klinische Studien eingeschlossen werden. Die Ergebnisse können zur Abschätzung der Risiken der Arzneimittelanwendung dieser Patientengruppen genutzt werden. Da nicht gezielt nach Schwangeren gesucht wurde, kann gefolgert werden, dass typische Anwenderinnen in der Schwangerschaft erfasst wurden. Darüber hinaus kann die Erfassung der Schwangeren im Rahmen der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Talcid als Beleg gewertet werden, dass dieses Instrument ein realitätsnahes Bild der Arzneimittel-Utilisation liefert.

Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen erfassen Patientenkollektive, die sich von den Kollektiven arztgestützter Anwendungsbeobachtungen hinsichtlich soziodemografischer und anamnestischer Merkmale unterscheiden können. Im Vergleich zu kontrollierten klinischen Studien können sie in Bezug auf die Altersverteilung ein breiteres Spektrum an Patienten einschließen. Außerdem können bestimmte Patientengruppen erfasst werden, die von der Teilnahme an klinischen Prüfungen meist ausgeschlossen sind. Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen mit einer ausreichend großen Datenbasis und selektive Anwendungsbeobachtungen sind geeignet, die Arzneimittel-Utilisation von Patientengruppen wie beispielsweise von Schwangeren oder Säuglingen zu erfassen, die zur Abschätzung der Risiken der Arzneimittelanwendung benötigt werden. Wenn die Anwendungsgewohnheiten in der Selbstmedikation erfasst werden sollen, sind apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen ein geeignetes Instrument der Arzneimittelforschung. Sie erfassen ein realitätsnahes Kollektiv von Patienten, die sich ohne ärztliche Unterstützung selbst behandeln.

### Wirksamkeit

Gemäß den Empfehlungen des BfArM zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen können sie zur Erweiterung der Erkenntnisse zur Wirksamkeit eines Arzneimittels genutzt werden. Entsprechend der Arzneimittelprüfrichtlinien können sie als zusätzliches wissenschaftliches Erkenntnismaterial herangezogen werden. Anhand der Praxisbeispiele wurde untersucht, ob apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen aussagekräftige Ergebnisse zur Wirksamkeit liefern und damit einen Beitrag zum Erkenntnisgewinn zur Wirksamkeit eines Präparates unter Alltagsbedingungen leisten können. Dabei wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- Sind die Ergebnisse apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen reproduzierbar?
- Lassen sich mit apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen die Ergebnisse klinischer Prüfungen reproduzieren bzw. verifizieren?
- Sind die Ergebnisse apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen konsistent mit anderem Erkenntnismaterial?

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen zur Wirksamkeit ließ sich an den Beispielen Aspirin Migräne und gyno Canesten zeigen. In der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne konnten die Teilnehmer den Verlauf von bis zu drei Kopfschmerzattacken dokumentieren. Obwohl die Patienten die Attacken zeitlich unabhängig voneinander dokumentierten, lagen die Responderraten über alle Attacken auf vergleichbarem Niveau (siehe Kapitel III/2.1). Die Untersuchung zu gyno Canesten zeigte ebenfalls, dass die Ergebnisse zur Wirksamkeit reproduzierbar sind. In diesem Fall lagen zwei apothekengestützte Anwendungsbeobachtungen mit nahezu gleichen Beobachtungsbedingungen vor, zwischen denen die statistische Auswertung keine Unterschiede hinsichtlich der Zufriedenheit mit dem Behandlungserfolg zeigte (siehe Kapitel III/2.2). Somit konnte an zwei Beispielen die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen zur Wirksamkeit gezeigt werden. Die Untersuchung zu Aspirin Migräne zeigte die Reproduzierbarkeit innerhalb einer Anwendungsbeobachtung, während das Beispiel gyno Canesten die Reproduzierbarkeit zweier zeitlich und regional voneinander unabhängigen Anwendungsbeobachtungen bestätigte.

Zur Frage der Reproduzierbarkeit bzw. Verifizierung von Ergebnissen aus kontrollierten klinischen Prüfungen wurden die Anwendungsbeobachtungen Aspirin Migräne und Lefax Tropfen untersucht. Die Erkenntnisse zur Wirksamkeit der Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne konnten mit den Ergebnissen der kontrollierten klinischen Prüfung von Lange et al (2000) verglichen werden. In beiden Untersuchungen wurde die Wirksamkeit mit demselben validierten Kriterium erhoben, das den Vergleich von Studienergebnissen mit unterschiedlichen Präparaten erlaubt. Die Responderrate der Anwendungsbeobachtung lag mit rund 73 % deutlich über der Rate der klinischen Studie mit 55 %. Dies ist nach einer Analyse von 100 Studien zur Wirksamkeit von Migränepräparate jedoch zu erwarten, da die Responderrate in Studien mit Placebokontrolle signifikant niedriger liegt als in nicht placebokontrollierten Untersuchungen (EIKERMANN & DIENER 2003). Somit sind die Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne zur Wirksamkeit anhand eines validierten Kriteriums plausibel und aussagekräftig (siehe Kapitel III/2.1).

Die höhere Responderrate der Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne spiegelte sich auch in der globalen Beurteilung der Wirksamkeit wider. Die Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung beurteilten das Präparat Aspirin Migräne besser als die Teilnehmer der klinischen Studie. In der Anwendungsbeobachtung stimmte die Responderrate von 73 % mit der globalen Beurteilung der Wirksamkeit mit „sehr gut“ bzw. „gut“ in rund 77 % der Fälle nahezu überein. Die Responderrate als objektivierte Wirksamkeitskriterium, das sich aus dem Verlauf der Kopfschmerzsymptomatik während des Beobachtungszeitraums errechnet, entspricht der subjektiven Einschätzung der globalen Wirksamkeit durch die Teilnehmer. Damit sind die Erkenntnisse der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne zur Wirksamkeit in sich konsistent (siehe Kapitel III/2.1).

In der Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen wurde die Wirksamkeit ebenfalls anhand von objektivierten Kriterien, dem Profil der Schreiattacken im Verlauf des Beobachtungszeitraums, und zusätzlich durch die globale Beurteilung der Wirksamkeit durch die Eltern erfasst. Im Verlauf des siebentägigen Beobachtungszeitraums verminderte sich die Zahl, Dauer und Intensität der Schreiattacken. In der statistischen Auswertung stellten diese Veränderungen einen signifikanten Unterschied dar. Die Ergebnisse zum Profil der Schreiattacken sind konsistent mit den Ergebnissen einer kontrollierten Studie von Sethi et al (1988), in der die Wirksamkeit des Präparates ebenfalls anhand der Dauer und Intensität der Schreiattacken während einer siebentägigen Behandlung geprüft wurde. Damit konnten mit dieser Anwendungsbeobachtung die Ergebnisse einer klinischen Prüfung reproduziert und unter Alltagsbedingungen verifiziert werden (Kapitel III/2.3).

Darüber hinaus konnte in der Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen die globale Beurteilung der Wirksamkeit durch die Eltern mit der Beurteilung der Ärzte verglichen werden. In diesem Fall wurden die Patiententagebücher mit den dazu gehörigen Dokumentationsbogen der Ärzte verglichen. Die statistische Auswertung zeigte keinen Unterschied zwischen dem Urteil des Arztes und dem der Eltern. Wenn die Beurteilung um eine Kategorie abwich, tendierten die Eltern eher zu einer etwas schlechteren Bewertung. Der Vergleich der Wirksamkeitsbeurteilung von Eltern mit Verordnung und mit Selbstbehandlung zeigte in der statistischen Auswertung ebenfalls keinen Unterschied. Somit kann gefolgert werden, dass die Patiententagebücher dieser Anwendungsbeobachtungen valide Angaben zur generellen Einschätzung der Wirksamkeit und zum Symptomverlauf der Säuglingskolik lieferten (siehe Kapitel III/2.3).

Am Beispiel gyno Canesten konnte die Beurteilung des Therapieerfolges zwischen Patientinnen von apotheken- und arztgestützten Beobachtungsstudien, zwischen Patientinnen und Ärzten und zwischen zwei Arzt-Kollektiven untersucht werden. In der statistischen Auswertung konnten bis auf die Bewertung durch die beiden Arzt-Kollektive keine Unterschiede festgestellt werden. Es bestand weder zwischen den beiden apothekenbasierten Kollektiven noch zwischen den gepoolten Daten der Apotheken-Kundinnen und den gepoolten Daten der arztgestützten Untersuchungen ein Unterschied. Das Arzt- und Patientinnen-Urteil einer arztgestützten Beobachtungsstudie korrelierte positiv. Der statistische Unterschied zwischen der Beurteilung durch die beiden Arzt-Kollektive ist angesichts der hohen Erfolgsquote nicht relevant. Damit ergeben die vier apotheken- und arztbasierten Untersuchungen ein konsistentes Bild der

Wirksamkeitsbeurteilung. Im Vergleich zu klinischen Studien liegt die Beurteilung am oberen Rand der Heilungsrate (siehe Kapitel III/2.2).

Die Gesamtbetrachtung zeigt, dass durch apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen aussagekräftige Erkenntnisse zur Wirksamkeit eines Präparates in der alltäglichen Anwendung gewonnen werden können. Apothekenbasierte Untersuchungen liefern reproduzierbare Ergebnisse und können die Ergebnisse klinischer Prüfungen unter Alltagsbedingungen verifizieren. Die generelle Bewertung der Wirksamkeit durch Patienten- und Arztkollektive ist konsistent und in Einklang mit den Ergebnissen klinischer Prüfungen. Auch andere Arbeitsgruppen kommen zu dem Schluss, dass beobachtende und kontrollierte Studien hinsichtlich der Wirksamkeitsbeurteilung zu vergleichbaren Ergebnissen kommen (BENSON & HARTZ 2000, CONCATO et al 2000).

Die Beispiele Aspirin Migräne und Lefax Tropfen zeigen, dass in apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen dieselben objektiven Zielparameter zur Wirksamkeitsbewertung eingesetzt werden können, wie sie auch in klinischen Prüfungen verwendet werden. Dies ermöglicht einen direkten Abgleich der Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit kontrollierten Studien und erhöht die Aussagekraft. Im Zusammenspiel mit der generellen Beurteilung der Wirksamkeit ergeben die objektiven Zielparameter ein konsistentes Gesamtbild. Die apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung Talcid ist ein Beispiel, das die Eignung dieses Instruments der Arzneimittelforschung zur Verifizierung der Wirksamkeit in speziellen Patientengruppen zeigt (siehe Kapitel III/2.4). Wenngleich Anwendungsbeobachtungen im europäischen Kontext ein Instrument der Pharmakovigilanz sind und damit der Erfassung von Daten zur Arzneimittelsicherheit dienen, zeigt die Untersuchung der Praxisbeispiele, dass apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen gemäß den Empfehlungen des BfArMs zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen zur Erweiterung der Erkenntnisse zur Wirksamkeit beitragen können. Ein konfirmatorischer Wirknachweis ist aufgrund des nicht-intervenierenden Studienansatzes jedoch nicht möglich. Ihre Ergebnisse können bereits vorhandenes Erkenntnismaterial ergänzen und unter Alltagsbedingungen verifizieren.

### Arzneimittelsicherheit

Eine der zentralen Zielsetzungen für die Initiierung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen ist die Erfassung, Dokumentation und Bewertung von Nebenwirkungen und Risiken eines Arzneimittels in der alltäglichen Anwendung. Für apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen, bei denen die Angaben zu unerwünschten Ereignissen und Wechselwirkungen auf der Selbstauskunft der Patienten basieren, sind unter dem Gesichtspunkt der Arzneimittelsicherheit folgende Fragestellungen relevant:

- Sind Patienten in der Lage, unerwünschte Ereignisse zu identifizieren und zu dokumentieren?
- Sind die Angaben der Patienten konsistent mit den Ergebnissen klinischer Prüfungen und mit anderem Erkenntnismaterial?

Zur Untersuchung dieser Frage wurden Art und Häufigkeit der in den apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen dokumentierten unerwünschten Ereignisse mit den Ergebnissen klinischer Prüfungen und den Erkenntnissen aus der Literatur vergleichend analysiert.

In zwei der drei untersuchten Praxisbeispiele war im Vergleich zu anderen Datenquellen eine höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse festzustellen. In der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtung Talcid lag die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in ähnlicher Größenordnung wie in anderen unkontrollierten und kontrollierten Studien (siehe Kapitel III/2.4). Die Eltern von Säuglingen mit 3-Monats-Kolik berichteten in der Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen häufiger von unerwünschten Ereignissen als aus klinischen Studien bekannt ist und häufiger als in der Literatur beschrieben wurde (siehe Kapitel III/2.3). Auch in der Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne lag die Inzidenz unerwünschter Ereignisse höher als in kontrollierten Studien, wobei die Häufigkeit von der Fragetechnik abhängig war. In Verbindung mit einer geschlossenen Frage lag die Zahl unerwünschter Ereignisse um das Doppelte über den Angaben mit offener Frageform. Auffällig war, dass der Anteil unerwünschter Ereignisse in Verbindung mit der offenen Frage bei der Dokumentation der ersten Attacke bei 11,5 % lag und dann stetig abnahm. Bei der dritten Attacke lag die Häufigkeit nur noch bei 1,9 %. Die Häufigkeit fehlender Werte war in beiden Gruppen ungefähr gleich groß. Dies scheint unabhängig von der Frageform zu sein (siehe Kapitel III/2.1).

Die Art der in der Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne berichteten Ereignisse deckt sich mit den Ergebnissen kontrollierter Studien und pharmakoepidemiologischer Studien. In allen Untersuchungen wurden mehrheitlich Magen-Darm-Beschwerden angegeben (siehe Kapitel III/2.1). In der Anwendungsbeobachtung Talcid stimmte die Art der berichteten Ereignisse ebenfalls mit den Ergebnissen anderer kontrollierter und unkontrollierter Studien überein (siehe Kapitel III/2.4). In beiden Anwendungsbeobachtungen entsprachen die aufgeführten Beschwerden den Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation. Dies deutet darauf hin, dass Patienten in der Lage sind, unerwünschte Ereignisse, die nicht in Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung stehen, von arzneimittelinduzierten Ereignissen zu unterscheiden. Dies wird auch in anderen Untersuchungen berichtet (BRYANT et al 1991, FISHER & BRYANT 1992, FISHER et al 1993, FISHER et al 1994, FISHER et al 1995). Die Arbeitsgruppe um Fisher kommt zu dem Schluss, dass Patienten bereits bekannte Nebenwirkungen erkennen können. Limitierend ist allerdings, dass Patienten immer nur das Auftreten von Symptomen beobachten und berichten können. Unerwünschte Ereignisse, die erst nach einer Latenzzeit auftreten oder nur durch Laboruntersuchungen festgestellt werden, können von Patienten naturgemäß nicht selbst erkannt werden (FISHER 1995).

Auf die Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen scheint dies jedoch nicht zuzutreffen. Die Eltern waren nicht in Lage, arzneimittelinduzierte Ereignisse von Beschwerden anderer Genese zu unterscheiden. Die Eltern dokumentierten in der Mehrzahl Ereignisse, die in diesem Alter typischerweise auftreten. Ein Zusammenhang ist aufgrund des pharmakologischen Profils des Wirkstoffs unwahrscheinlich (siehe Kapitel III/2.3). Dies könnte auf die untersuchte Patientengruppe zurückzuführen sein. Möglicherweise neigen Eltern aus Fürsorge für den Säugling dazu, während der Behandlung auftretende Beschwerden eher der Arzneimittelanwendung zuzuordnen oder im Fall einer Unsicherheit das Ereignis vorsichtshalber zu dokumentieren.

Eine Ursache für die höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse könnte die Angabe allgemeiner, unspezifischer Ereignisse wie beispielsweise Kopfschmerzen oder Müdigkeit bzw. Schläfrigkeit sein, die wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung stehen. Dies wurde in den beiden Anwendungsbeobachtungen mit

Aspirin Migräne und Talcid beobachtet. Eine weitere Ursache ist möglicherweise die Vermengung von unerwünschten Ereignissen mit Symptomen oder Begleitsymptomen des zu behandelnden Beschwerdebildes. Hinweise darauf wurden in der Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne beobachtet. So wurden beispielsweise Erbrechen, Übelkeit, Schwindel oder Sehstörungen als unerwünschte Ereignisse angegeben, obwohl sie Begleitsymptome der Erkrankung selbst sein können. Dies könnte ebenfalls zu einer höheren Inzidenz beigetragen haben.

Außerdem wird die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse durch die Art und Weise der Erfassung beeinflusst. Mit geschlossener Fragetechnik liegt die Rate der Nennungen höher als bei offener Abfrage. Dies zeigte die Anwendungsbeobachtung Aspirin Migräne, in der je zur Hälfte eine geschlossen bzw. offenen Frageform zur Erfassung von unerwünschten Ereignissen eingesetzt wurde. Die Beobachtung einer höheren Inzidenz im Zusammenhang mit der geschlossenen Frageform deckt sich mit den Erkenntnissen von Fisher et al: Unerwünschte Ereignisse werden häufiger angegeben, wenn sie systematisch, beispielsweise in Form einer Checkliste, abgefragt werden (FISHER & BRYANT 1992, FISHER et al 1994).

In Studien, in denen die Angaben von Patienten zu Nebenwirkungen mit denen von Ärzten verglichen wurden, lag die Inzidenz unerwünschter Ereignisse basierend auf der Selbstauskunft von Patienten über den Angaben der Ärzte. In einer retrospektiven Untersuchung lag die Angabe der von Patienten berichteten Ereignisse signifikant höher als die der Ärzte. Daraus folgern die Autoren, dass häufiger unerwünschte Ereignisse auftreten als von Ärzten berichtet werden (OTTERVANGER et al 1998). Unter dem Stichwort „Under-Reporting“ wird berichtet, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufiger auftreten als sie im Rahmen spontaner Meldesysteme von den Ärzten gemeldet werden (MORIDE et al 1997, MCNEIL et al 1999).

Ob jedoch patientenbasierte Angaben zu einer besseren Quantifizierung unerwünschter Ereignisse beitragen können, muss kritisch hinterfragt werden. In der Regel können unerwünschte Ereignisse, die durch die Selbstauskunft von Patienten erfasst werden, nicht auf einen kausalen Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung geprüft werden. Dadurch ist es nicht möglich, die Ereignisse als unerwünschte Arzneimittelwirkungen einzustufen. In den untersuchten apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen war aufgrund der Anonymität der Erhebungsbogen eine Rückverfolgung und damit die Verifizierung der Kausalität von Ereignis und Arzneimittelanwendung nicht möglich. In einer von drei der hierzu untersuchten Anwendungsbeobachtungen waren die Patienten nicht in der Lage, arzneimittelbedingte Ereignisse von Beschwerden mit anderen Ursachen zu unterscheiden. Vor dem Hintergrund der höheren Inzidenz und der fehlenden Kausalitätsprüfung stellt sich die Frage, ob und in welchem Umfang bzw. unter welchen Voraussetzungen die in apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen erfassten unerwünschten Ereignisse in die Sicherheitsbewertung einer Substanz einfließen können. Hinweise auf bislang unbekannte Ereignisse oder Risiken, die durch die eigenverantwortliche Behandlung ausgelöst werden, können sicherlich gewonnen werden. Inwieweit sie zur Quantifizierung von Arzneimittelrisiken betragen können, lässt sich auf Basis dieser Untersuchung nicht beantworten. Die höhere Inzidenz würde eher zu einer Überschätzung von Risiken führen. Die Erfassung von Daten zur Beurteilung der Arzneimittelsicherheit ist jedoch die überwiegende Zweckbestimmung von

Anwendungsbeobachtungen. Daher ist eine Weiterentwicklung dieses Instrumentes zur Ausräumung dieser Limitierung wünschenswert.

### Arzneimittel-Utilisation

Die Beurteilung der Sicherheit eines Arzneimittels beschränkt sich allerdings nicht nur auf die Identifizierung und Quantifizierung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Sicherheitsrelevante Informationen können auch aus den Angaben zur Arzneimittel-Utilisation gewonnen werden, da ein nicht unerheblicher Teil unerwünschter Nebenwirkungen auf Anwendungsfehler zurückzuführen ist (ARBEITSGRUPPE „PHASE-IV-FORSCHUNG“ DER AGNP 1994, KORI-LINDNER 1998a). Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Frage untersucht,

- welchen Beitrag apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen zum Erkenntnisgewinn über die Arzneimittel-Utilisation liefern können.

Alle apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen haben Aspekte der Arzneimittel-Utilisation berücksichtigt. Für die Beurteilung der Sicherheit der Selbstmedikation ist die Frage, ob die Patienten die Beschwerden richtig diagnostizieren und das Präparat indikationsgerecht und gemäß den Dosierungsempfehlungen anwenden, von besonderer Bedeutung. Daher war die Sicherheit der Eigendiagnose in der Anwendungsbeobachtung zu Aspirin Migräne eine der zentralen Fragestellungen. Das Patiententagebuch dieser Untersuchung enthielt Teile eines validierten Fragebogens zur Abgrenzung von Migränekopfschmerzen gegenüber anderen Kopfschmerztypen. Die Auswertung entsprechend der Kriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft zur Klassifikation von Migränekopfschmerzen ergab, dass es sich bei 92,7 % der Befragten um migränebedingte Kopfschmerzen handelte. Damit konnte diese apothekenbasierte Anwendungsbeobachtung die Befähigung der Betroffenen zur Diagnosestellung demonstrieren (siehe Kapitel III/2.1).

In der Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen konnten die Angaben von Patienten zur Dosierung und Häufigkeit der Anwendung im Patiententagebuch mit den Angaben der Ärzte im Dokumentationsbogen verglichen werden. Die Dosierungsempfehlungen der Ärzte während der Aufnahmevisite stimmten in der statistischen Auswertung nicht mit den korrespondierenden Angaben der Eltern im Patiententagebuch überein. Der Unterschied zu Beginn der Behandlung deutet darauf hin, dass der ärztlichen Dosierungsempfehlung nicht immer Folge geleistet wird. Dies kann als Hinweis gewertet werden, dass Patiententagebücher die tatsächlichen Gegebenheiten besser erfassen als die Dokumentation durch die Ärzte (siehe Kapitel III/2.3).

Die Auswertung von Subgruppen im Vergleich zur Gesamtheit der Teilnehmer kann ebenfalls weiterführende Informationen liefern. Dies zeigen die Beispiele der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen Talcid und Lefax Tropfen. Mit der Untersuchung zu Talcid konnten erstmals Daten zur Anwendung des Präparates in der Schwangerschaft gewonnen werden. Die Ergebnisse zur Dosierung und der Häufigkeit der Anwendung zeigte, dass die Schwangeren das Präparat indikationsgerecht, gemäß der Dosierungsempfehlung und somit bestimmungsgemäß eingenommen haben (siehe Kapitel III/2.4). In der Anwendungsbeobachtung Lefax Tropfen veränderten Eltern mit Selbstbehandlung die Höhe der Dosierung und den Zeitpunkt der Anwendung tendenziell häufiger als die Eltern mit ärztlicher Behandlung (siehe Kapitel III/2.3).

Über sicherheitsrelevante Anwendungsmodalitäten hinaus können durch apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen noch weitere Aspekte der Arzneimittel-Utilisation erfasst werden. Mit den apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen gyno Canesten konnten beispielsweise Informationen zum Ausmaß der Beeinträchtigung durch die Erkrankung, zur Motivation der Selbstbehandlung und zur Informationsgewinnung über die Erkrankung gewonnen werden (siehe Kapitel III/2.2). Aus diesen Informationen können Maßnahmen zur Verbesserung des Kenntnisstandes der Patienten abgeleitet werden, der wiederum ein entscheidender Faktor für eine sichere Selbstmedikation ist. Untersuchungen aus den USA zeigen, dass Beobachtungsstudien zur Erfassung von Gebrauchs- und Verhaltensmuster bei der Selbstbehandlung vaginaler Mykosen geeignet sind. Mit diesem Instrument der Arzneimittelforschung kann die Selbstbehandlung überwacht werden (GURWITZ et al 1995, FONG 1996, LIPSKY & WATERS 1999, SIHVO et al 2000, FERRIS et al 2002).

Die verschiedenen apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen erfassten noch weitere Aspekte der Arzneimittel-Utilisation, wie beispielsweise die Compliance, die Art der Verabreichung des Medikamentes, Verwendungsanlässe, die Präferenz und Praktikabilität von Darreichungsformen sowie allgemeine positive und negative Bewertungen des Präparates. Pharmaökonomische Fragestellungen wurden nicht berücksichtigt (siehe Kapitel III/1.2). Die Erfassung des Patientenverhalten trägt zum Erkenntnisgewinn und zur Vertiefung von Erkenntnissen bei. Beispielsweise sind Akzeptanz und Compliance wichtige Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels. Durch Befragung des Patienten selbst können Einflussgrößen aus der routinemäßigen Anwendung, die sich auf die Sicherheit der Selbstmedikation auswirken, charakterisiert werden. Auf dieser Basis können geeignete Strategien zur Erhöhung der Anwendungssicherheit erarbeitet werden. Lässt sich beispielsweise eine Fehlanwendung auf mangelnde Information zurückführen, können geeignete Kommunikationsmaßnahmen den Informationsstand von Arzt, Apotheker und Patienten verbessern.

Mit apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen lassen sich zahlreiche Aspekte der Arzneimittel-Utilisation erfassen. Die Angaben der Patienten zu ihren Anwendungsgewohnheiten können unter dem Aspekt der Arzneimittelsicherheit ausgewertet werden. Hierzu zählen Fragestellungen wie die Sicherheit der Diagnosestellung durch die Patienten und der bestimmungsgemäße Gebrauch. Die Angaben der Patienten selbst zu ihren Gebrauchsgewohnheiten geben ein realitätsnaheres Bild der Anwendungsmodalitäten als die Dokumentation der Ärzte in arztgestützten Untersuchungen. Subgruppen-Analysen zeigen die Anwendungs- und Verhaltensmuster bestimmter Patientengruppen, die in klinischen Prüfungen meist nicht berücksichtigt werden. Von weiterer Bedeutung sind die Aspekte Compliance, Präferenz und Praktikabilität von Darreichungsformen und der Wunsch nach Information und Beratung, aus denen Maßnahmen zur Erhöhung der Sicherheit der Selbstmedikation abgeleitet werden können.

## 2. Stellenwert und Bedeutung apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen

In den letzten Jahren hat sich die eigenverantwortliche Selbstmedikation aufgrund verschiedener Einflussfaktoren ausgeweitet. Durch Entlassung von Substanzen aus der Verschreibungspflicht bietet sich dem Patienten ein breiteres Angebot zur Selbstmedikation. Gleichzeitig wird die Selbstmedikation durch die Entwicklung im Gesundheitssystem zur Entlastung der Solidargemeinschaft gefördert. Dies lässt darauf schließen, dass sich der Trend zur Ausweitung der eigenverantwortlichen Selbstmedikation fortsetzt. Der pharmazeutische Unternehmer und die zuständige Aufsichtsbehörde sind damit gefordert, die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln in der Selbstmedikation zu überwachen und gegebenenfalls mit geeigneten Maßnahmen zu verbessern.

Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen zur Erfassung der Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation genügen auch der Produktbeobachtungspflicht. Hinweise auf die Pflicht der Produktbeobachtung finden sich im Arzneimittelgesetz (AMG) und im Produkthaftungsgesetz (ProdHaftG). Auch die europäischen Pharmakovigilanz-Leitlinien weisen auf die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Beobachtung von Arzneimitteln in der klinischen Praxis für die Sicherheitsbewertung von Präparaten hin. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) fordert ebenfalls Untersuchungen zur Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation. Dies gilt für neu gewitchte Substanzen und für etablierte Präparate, die seit langem verschreibungsfrei angewendet werden gleichermaßen. Außerdem können apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen als ergänzendes Erkenntnismaterial für Zulassungszwecke, beispielsweise für die Verlängerung der Arzneimittelzulassung oder für Risikobewertungen im Rahmen von Stufenplan- bzw. Pharmakovigilanzverfahren genutzt werden (siehe Kapitel II/2.1).

Die Ergebnisse der Untersuchung der Praxisbeispiele apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen zeigen, dass dieses Instrument gezielt die Arzneimittelanwendung von Patienten mit Selbstmedikation erfasst. Sie geben einen Einblick in die Anwendungsgewohnheiten der Patienten und lassen Rückschlüsse auf eine bestimmungsgemäße Anwendung zu. Für die Sicherheit der Selbstmedikation ist die Befähigung der Patienten zur Selbstdiagnose und die Sicherheit Diagnosestellung von Bedeutung. Hinzu kommen weitere Aspekte wie die Dosierung, Häufigkeit der Anwendung oder der bestimmungsgemäße Gebrauch (siehe Kapitel IV/1.2). Dies ist unter dem Aspekt der Verlängerung von Arzneimittelzulassungen im 5-Jahres-Rhythmus für die Sicherheitsbewertung einer Substanz relevant.

Die Ergebnisse apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen können nicht nur für die Sicherheitsbewertung genutzt werden. Die Evaluierung der Praxisbeispiele zeigte, dass sie darüber hinaus reproduzierbare, valide Erkenntnisse zur Wirksamkeit liefern (siehe Kapitel IV/1.2). Demnach können sie als ergänzendes Erkenntnismaterial zum Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil eines Arzneimittels betrachtet werden. Ein konfirmatorischer Wirknachweis ist nicht möglich.

Bei der Durchführung apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen werden die Daten direkt vom Patienten selbst gewonnen. Während in arztgestützten Anwendungsbeobachtungen der Arzt als Informationsquelle dient, beruhen die Daten apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen auf der Selbstauskunft der Patienten. Ist der Arzt

als Mittler dazwischen geschaltet, können die Informationen im Sinne eines Informationsbias durch den Interviewer verzerrt werden. So konnte am Beispiel der Anwendungsbeobachtung mit Lefax Tropfen gezeigt werden, dass die Angaben von Arzt und Patient zur selben Frage voneinander abweichen können. Die Eltern gaben im Patiententagebuch häufiger eine höhere Dosierung an als die Ärzte in den dazugehörigen Erhebungsbogen dokumentierten. Dies zeigt, dass der ärztlichen Empfehlung nicht immer gefolgt wird und die direkte Befragung der Patienten die Gebrauchsgewohnheiten besser widerspiegelt (siehe Kapitel III/2.3). Zur Untersuchung der Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation sollten daher die Patienten, die Selbstmedikation betreiben, direkt befragt werden. Tabelle 42 zeigt die Abgrenzung von arzt- und apotheken-gestützter Anwendungsbeobachtung.

**Tabelle 42: Abgrenzung von arzt- und apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen**

Anwendungsbeobachtung	
arztgestützt	apothekengestützt
erhebt Daten von verordneten Arzneimitteln	erhebt Daten von verschreibungsfreien Arzneimitteln
Rekrutierung durch den Arzt	Rekrutierung durch den Apotheker
Arzt als hauptsächliche Informationsquelle	Patient als hauptsächliche Informationsquelle
erfasst Verschreibungs- und Verordnungsverhalten des Arztes	erfasst Einnahme- und Gebrauchsgewohnheiten der Patienten

Die Tabelle verdeutlicht die Unterschiede zwischen den beiden Instrumenten. Das übergeordnete Ziel für beide Instrumente ist die Erfassung der Arzneimittelanwendung unter Alltagsbedingungen. Allerdings fokussieren arztgestützte Untersuchungen auf die Verschreibungsgewohnheiten des Arztes und apothekenbasierte Untersuchungen zielen auf die Gebrauchsgewohnheiten der Patienten ab. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die direkte Befragung von Patienten im Rahmen apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen valide Daten liefern können. Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen können jedoch nicht die gesamte Bandbreite der Selbstmedikation erfassen. Die Anwendung nicht apothekenpflichtiger, freiverkäuflicher Arzneimittel, die in Drogerie- oder Verbrauchermärkten gekauft werden, kann mit diesem Instrument aufgrund seiner Beschränkung auf die Apotheke nicht dokumentiert werden. Für diese Zielgruppe müsste ein geeignetes Instrument analog entwickelt werden.

Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Evaluierung der apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen in dieser Arbeit werden durch eine Reihe internationaler Studien bestätigt. Sie zeigen ebenfalls, dass apothekenbasierte Studien unter Einbezug von Patienten durchführbar sind und aussagekräftige Ergebnisse liefern. „Patient reported outcomes“ (PRO) können einen wichtigen Beitrag zur Datengenerierung leisten (ROTHERMICH et al 2002). Mit Blick auf die Zunahme der eigenverantwortlichen Selbstmedikation, einhergehend mit einem erhöhten Risiko von fehlerhaftem Gebrauch oder Missbrauch werden wissenschaftliche Beobachtungsstudien zur Überwachung gefordert. Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, dass das Instrument apothekenbasierter Studien weiterentwickelt und seine Validität weiter untersucht werden sollte (BORDEN & LEE 1982, LUSCOMBE 1985, HENRY et al 1989, CHAPLIN & BLENKINSOPP 1992, GAULD et al 2000, SHAW et al 2000, CLARK et al 2001). Eine australische Gruppe empfiehlt sogar die Entwicklung von Leitlinien zur Durchführung von apothekenbasierten Studien (DE ALMEIDA et al 1996).

Die Rolle des Apothekers und seine Einbindung in die Untersuchung ist ein wichtiger Aspekt bei der Durchführung apothekenbasierter Studien. Die Apotheker zeigen eine hohe Teilnahmebereitschaft. Eine ihrer wichtigsten Aufgabe ist die Rekrutierung der Patienten. Mit der Unterstützung der Apotheker kann in kurzer Zeit eine repräsentative Patientengruppe rekrutiert werden. Sie stehen im direkten Kontakt zu den Patienten und geben ihnen die notwendigen Informationen zum Ablauf der Untersuchung. Somit erweist sich die Einbindung des Apothekers als geeignete Maßnahme (CHRISTOPHER et al 1979, TAYLOR & SUVEGES 1992, STURKENBOOM et al 1995, STRICKER et al 1999). Das Beispiel einer Studie zur Wirksamkeit von zwei verschiedenen Antihistaminika zur Behandlung von Heuschnupfen zeigt, dass nicht nur Beobachtungsstudien, sondern auch klinische Prüfungen mit Unterstützung der Apotheken durchgeführt werden können. In diesem Fall war die Aufgabe der Apotheker nicht auf Rekrutierung beschränkt. Er war darüber hinaus in die Beurteilung der Wirksamkeit der Präparate eingebunden (QUICK & BLENKINSOPP 1991). Diese Erfahrung wurde durch eine weitere kontrollierte Studie bestätigt, die ohne die direkte Einbindung von Ärzten in Kooperation mit Apotheken durchgeführt wurde. Mit dieser Untersuchung sollten Daten für einen RX-OTC Switch gesammelt werden, da dieser Ansatz die Bedingungen der Selbstmedikation besser reflektiert als kontrollierte klinische Studien. Mit nur 0,6 % fehlenden Angaben konnten die Daten in der erforderlichen Qualität generiert werden, so dass dieser Studienansatz ein geeignetes Instrument zur Datenerhebung darstellt (GIBB et al 2001).

Insgesamt betrachtet, sind apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen bzw. Studienansätze für die Erfassung der Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation von Bedeutung. Internationale Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass apothekenbasierte Studien ein praktikables Instrument der Arzneimittelforschung sind, das nicht auf Beobachtungsstudien beschränkt bleiben muss. Auch kontrollierte klinische Studien sind mit Einbindung der Apotheken denkbar.

### **3. Chancen apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen**

Eine zukünftige Einsatzmöglichkeit apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen könnte in der Anwendungs- und Nutzenforschung von Arzneimitteln liegen. In diesem Kontext kommen der tatsächliche Nutzen eines Arzneimittels im Praxisalltag und ökonomische Überlegungen zum Tragen: die klinische Relevanz, der Einfluss auf die Lebensqualität und die ökonomischen Folgen der Behandlung (ARBEITSGRUPPE „PHASE-IV-FORSCHUNG“ DER AGNP 1994). Studien zum Nutzen von Arzneimitteln können methodisch wie gut geplante Anwendungsbeobachtungen angelegt sein, die zusätzlich zu Wirksamkeits- und Verträglichkeitsaspekten Daten zur Akzeptanz, Compliance und Handhabbarkeit erheben und darüber hinaus die Präferenz der Patienten und den Einfluss auf die Lebensqualität erfassen (O.V. DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG 2003).

Dies fällt in den Bereich der Pharmakoökonomie, der zwischen Wirksamkeit unter den Idealbedingungen der klinischen Prüfung („efficacy“) und dem tatsächlichen Nutzen in der klinischen Praxis („effectiveness“) unterscheidet. Wirksamkeit und Nutzen eines Arzneimittels in der Praxis ist das Produkt mehrerer Faktoren, wie z.B. Anwendungsdauer, Dosierung, Komedikation, Compliance und Praktikabilität (MÜLLER-BOHN & ULRICH 2000, DIETRICH 2002, MAY 2002b). Während der Beweis der Wirksamkeit eines

Arzneistoffes durch objektive Parameter erbracht wird, ist die Beurteilung des Therapieerfolges weitaus komplexer. Zusätzlich zu objektiven labor- und messtechnischen Daten wird nicht nur die Bewertung des Arztes einbezogen, sondern auch die subjektive Empfindung und Beurteilung des Patienten (BERTELSMANN & SCHAEFER 1996, ATIENZA & KING 2002). Bei Symptomen oder Symptomkomplexen wie beispielsweise Magen-Darm-Beschwerden gibt nur die Befragung des Patienten selbst einen direkten Einblick in die Ausprägung der Symptomatik, die Einschränkung durch die Beschwerden oder den Effekt des Arzneimittels auf das Wohlbefinden (RENTZ et al 2001).

Definiert man Gesundheit nicht als Abwesenheit von Krankheit, sondern als psychisches und soziales Wohlbefinden, rückt der Begriff der Lebensqualität in den Vordergrund. Mit der Messung der Lebensqualität werden Informationen über die Wirkung eines Arzneimittels auf die psychische und soziale Gesundheit eines Patienten gewonnen. Dieser Parameter erlangt in der Forschung und der klinischen Praxis zunehmend an Bedeutung, da klinische Befunde nur bedingt aussagefähig sind und auch die Lebensqualität des Patienten oder der Zugewinn an Jahren „lebenswerten Leben“ als Endpunkt im Sinne eines Therapieerfolges definiert wird. Zur Erfassung wurden Fragebogen entwickelt, die genereller Natur oder krankheitsspezifisch sein können (BERTELSMANN & SCHAEFER 1996, MOYER & FENDRICK 1998, DIETRICH 2002). Da die Erhebung des Quality of Life (QOL) auf der Selbstauskunft des Patienten beruht, kann der Einfluss eines Arzneimittels auf die Lebensqualität insbesondere auch in Beobachtungsstudien untersucht werden. Das Beispiel einer Untersuchung zum Einfluss der pharmazeutischen Betreuung auf die Stoffwechselsituation und Lebensqualität von Diabetikern zeigt, dass diese Fragestellung durch apothekenbasierte Studien untersucht werden kann (KAHMEN & SCHAEFER 2001a und 2001b und 2001c).

Anwendungsbeobachtungen lassen sich auch mit ökonomischen Fragestellungen verbinden (DIETRICH 2002). Aufgrund ihres praxisnahen Ansatzes können kostenrelevante Daten, erhoben werden. Verlaufsbeobachtungen können Einblicke in die direkten Kosten einer Behandlungsstrategie geben, die zu Lasten der Krankenkassen gehen oder von den Versicherten selbst getragen werden. Wird eine Anwendungsbeobachtung mit einer oder mehreren Vergleichsgruppen durchgeführt, können die Kosten von Behandlungsalternativen vergleichend betrachtet werden. Auch indirekte Krankheitskosten, die den Produktivitätsverlust einer Erkrankung beschreiben und die Volkswirtschaft belasten, können ermittelt werden. Unter dem Begriff der intangiblen Kosten wird die Einschränkung von psychosozialen Faktoren verstanden, die nicht monetär beziffert werden können. Darunter fällt die durch die Erkrankung verursachte Verminderungen körperlicher, mentaler, psychischer oder sozialer Funktionen. Das Beispiel einer Anwendungsbeobachtung mit dialysepflichtigen Patienten zeigte auf, dass Beobachtungsstudien mit nicht-intervenierendem Ansatz, wie beispielsweise Anwendungsbeobachtungen, für die pharmakoökonomische Evaluation einer Behandlung besser geeignet sind als kontrollierte klinische Studien (HEINEN-KAMMERER & RYCHLIK 2000). Tabelle 43 zeigt die Möglichkeiten des Erkenntnisgewinns durch Anwendungsbeobachtungen zur Wirksamkeit und therapeutischen Effizienz.

**Tabelle 43: Anwendungsbeobachtungen: Möglichkeiten des Erkenntnisgewinns zur Wirksamkeit und therapeutischen Effizienz**

<b>Erkenntnisgewinn durch Anwendungsbeobachtungen</b>
<b>Erweiterung der Erkenntnisse zur Wirksamkeit</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• in der breiten Anwendung an unselektierter Patientenpopulation</li> <li>• in Subgruppen, die nicht in die klinische Prüfung eingeschlossen wurden</li> </ul>
<b>Gewinn von Erkenntnissen zur therapeutischen Effizienz</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zur klinischen Relevanz</li> <li>• zum Einfluss auf die Lebensqualität</li> <li>• zu den ökonomischen Folgen</li> </ul>

Die Aussagekraft einer Anwendungsbeobachtung zur Beurteilung der therapeutischen Effizienz nimmt zu, wenn sie vergleichend angelegt werden (MARTINEZ & NOACK 1998). Denn der Nutzen eines Arzneimittels kann nur im Vergleich zu einem Referenzarzneimittel ermittelt werden (O.V. DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG 2003). Denkbar sind firmenübergreifende Projekte, bei denen verschiedene Präparate parallel miteinander verglichen werden können (MICHAELIS 1992, HLATKY 2002). Solche Untersuchungen könnten auch von unabhängigen Institutionen oder Organisationen, wie z.B. Fachgesellschaften, Krankenkassen und Universitäten initiiert und durchgeführt werden (KRAFT et al 1997). Ein Beispiel hierfür ist eine Anwendungsbeobachtung, die vom Berufsverband der niedergelassenen Gastroenterologen im März 2003 gestartet wurde (O.V. FORSCHUNG UND PRAXIS 2003).

Die therapeutische Effizienz gewinnt angesichts der gesundheitspolitischen Entwicklungen an Bedeutung. Die pharmakoökonomische Bewertung eines Arzneimittels könnte in Zukunft möglicherweise die Voraussetzung für die Erstattungsfähigkeit eines Arzneimittels durch die gesetzliche Krankenversicherung sein (MAY & PETERSEN-BRAUN 2003). Für die Evaluierung der therapeutischen Effizienz sind pharmakoepidemiologische Studien mit nicht-intervenierendem Charakter geeignet. Sie können Wirksamkeit und therapeutische Relevanz in der breiten Anwendung unter Alltagsbedingungen an unselektierten Patientenpopulationen erfassen. Für den Vergleich verschiedener Therapiestrategien im Hinblick auf die klinische Wirksamkeit, den Einfluss auf die Lebensqualität und den Ressourcenverbrauch sind vergleichende Studien sinnvoll. In diesem Zusammenhang können pharmakoepidemiologische Studien in Kooperation mit Apotheken, wie beispielsweise apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen, für die Generierung von Daten zur Bewertung der therapeutischen Effizienz und den ökonomischen Effekten einen Beitrag leisten. Im Hinblick auf eine effiziente Therapie ist für die Selbstmedikation das Verhalten des Patienten entscheidend: Basis einer effizienten Therapie ist richtige Auswahl und die richtige Anwendung des Arzneimittels durch den Patienten (O.V. DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG 2003). Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen können in diesem Zusammenhang Einblicke in den Umgang der Patienten mit Arzneimitteln liefern, die dann zur Verbesserung eines effizienten Einsatzes von Arzneimitteln genutzt werden können.

## V Zusammenfassung

Anwendungsbeobachtungen zählen als Sonderfall der Kohortenstudie zu den pharmakoepidemiologischen Beobachtungsstudien, die die Arzneimittelanwendung unter Alltagsbedingungen erfassen. Auf Basis der im November 1998 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) herausgegebenen Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen können Anwendungsbeobachtungen für rezeptfreie Arzneimittel auch in Kooperation mit Apotheken durchgeführt werden. Eine systematische Untersuchung zur Validität apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen lag bislang nicht vor. Daher wurde an sechs Praxisbeispielen untersucht, ob apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen ein valides und zweckmäßiges Instrument der Arzneimittelforschung nach der Zulassung sind und ob methodische Besonderheiten berücksichtigt werden müssen. Zentraler Punkt war die Fragestellung, welchen Beitrag sie zum Erkenntnisgewinn zur Wirksamkeit, Sicherheit und Utilisation eines Arzneimittels leisten können.

### Methode

Die Empfehlungen des BfArM wurden bei der Planung und Durchführung der sechs Praxisbeispiele umgesetzt und sind damit auch für apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen praktikabel. Für die Verallgemeinerung der Ergebnisse ist bei fehlender Begründung der Fallzahl gemäß den Empfehlungen des BfArM ein möglichst repräsentatives Patientenkollektiv anzustreben. Maßnahmen zur Erzielung eines repräsentativen Kollektivs stehen jedoch im Widerspruch zum nicht-intervenierenden Charakter einer Anwendungsbeobachtung und sind im Umfeld der Apotheke nur in begrenztem Umfang umsetzbar. Daher scheint es angemessen, die Repräsentativität des Patientenkollektivs im Rahmen der Auswertung in Bezug auf für die Zielsetzung relevante Merkmale zu diskutieren.

Die Datenerhebung der sechs Praxisbeispiele apothekengestützter Anwendungsbeobachtungen basierte auf der direkten Befragung der Patienten mittels standardisierter Erhebungsbogen. Damit kommt der Gestaltung des Erhebungsbogens eine besondere Bedeutung zu. Die Beispiele Aspirin Migräne und Lefax Tropfen zeigen, dass auch umfangreiche, komplexe Patiententagebücher eingesetzt werden können und valide Daten liefern. Elemente validierter Fragebogen oder Zielparameter, die auch in klinischen Prüfungen eingesetzt werden, können integriert werden. Dies erhöht die Aussagekraft und dient der Verifizierung von Erkenntnissen kontrollierter Studien unter Alltagsbedingungen.

Die Erhebung der Daten auf Basis der Selbstauskunft der Patienten wirkt sich auf das Datenmanagement und den Umgang mit unerwünschten Ereignissen aus. Rückfragen im Fall von unleserlichen oder unplausiblen Angaben oder zur Kausalitätsprüfung eines unerwünschten Ereignisses waren aufgrund der anonymisierten Erhebungsbogen nicht möglich. Außerdem kann die Rücklaufquote auf Ebene des Patienten nur in begrenztem Maße beeinflusst werden. Bei apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen scheint die Marktbedeutung der untersuchten Arzneimittel und die Prävalenz des behandlungsbedürftigen Beschwerdebilds einen größeren Einfluss auf die Rücklaufquote zu haben als bei arztgestützten Untersuchungen. Bekannte Arzneimittel mit einem häufig auftretenden Anwendungsgebiet erzielen möglicherweise einen höheren Rücklauf.

## Evaluierung

Die hier untersuchten apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen konnten zum Erkenntnisgewinn zur Wirksamkeit und Sicherheit sowie den Gebrauchsgewohnheiten der Arzneimittelanwendung beitragen. Ihre Ergebnisse sind reproduzierbar: zwei zeitlich und regional voneinander unabhängige apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen mit demselben Präparat zeigten die Reproduzierbarkeit in Bezug auf die Zusammensetzung des Patientenkollektivs sowie den Angaben zur Wirksamkeit und den Gebrauchsgewohnheiten.

Mit apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen können aussagekräftige Erkenntnisse zur Wirksamkeit eines Arzneimittels unter den Bedingungen der alltäglichen Anwendung gewonnen werden. Sie liefern reproduzierbare Ergebnisse und können die Erkenntnisse kontrollierter Prüfungen an einem breiten Patientenkollektiv verifizieren. Zwei Praxisbeispiele zeigten, dass in den Erhebungsbogen auch objektive Zielparameter aus kontrollierten klinischen Studien eingesetzt werden können, sofern sie von Patienten eigenständig erfasst werden können. Dies ermöglicht einen direkten Vergleich mit den Ergebnissen klinischer Prüfungen und erhöht die Aussagekraft der Untersuchung. Somit können apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen bereits vorliegendes Erkenntnismaterial zur Wirksamkeit eines Arzneimittels ergänzen und unter den Alltagsbedingungen der Selbstmedikation verifizieren.

Die in den apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen dokumentierten unerwünschten Ereignisse basierten auf der Selbstauskunft der Patienten. Eine Prüfung des kausalen Zusammenhangs mit der Arzneimittelanwendung war aufgrund der anonymisierten Daten nicht möglich. Im Vergleich zu anderem Erkenntnismaterial lag die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse in den apothekenbasierten Untersuchungen tendenziell höher, wobei die Art der Fragetechnik einen Einfluss auf die Häufigkeit der Angaben hatte. Die geschlossene Abfrage mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten erzeugte eine höhere Inzidenz als eine offene Frage mit Freitextangabe. Die Teilnehmer der apothekenbasierten Untersuchungen waren nicht in allen Fällen in der Lage, arzneimittelbedingte Ereignisse von Beschwerden anderer Ursache zu unterscheiden. Hinzu kam, dass auch unspezifische Ereignisse oder Begleitsymptome des Beschwerdebilds selbst als unerwünschte Ereignisse angegeben wurden. Wenn die in apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen dokumentierten unerwünschten Ereignisse in die Sicherheitsbewertung eines Arzneimittels einfließen sollen, sollte die fehlende Kausalitätsprüfung und die vergleichsweise höhere Inzidenz der Angaben berücksichtigt werden.

Weiterführende sicherheitsrelevante Erkenntnisse konnten jedoch aus den Angaben zur Arzneimittel-Utilisation gewonnen werden. Für die Beurteilung der Sicherheit der Selbstmedikation ist insbesondere der bestimmungsgemäße Gebrauch des Arzneimittels und die Fähigkeit der Patienten zur Eigendiagnose relevant. Aus den Angaben zur Anwendung des Arzneimittels und den behandlungsbedürftigen Beschwerden konnte auf eine empfehlungs- und indikationsgerechte Anwendung geschlossen werden. Darüber hinaus wurden in einer Anwendungsbeobachtung Teile eines validierten Fragebogens verwendet, mit der die Befähigung der Patienten zur Eigendiagnose demonstriert werden konnte. Des Weiteren wurden Praktikabilität und Präferenz von Darreichungsformen sowie der Bedarf an Informationen zum Beschwerdebild erfasst, die

ebenfalls weitere Hinweise zur Erhöhung der Sicherheit der Selbstmedikation geben können.

Die zusammenfassende Betrachtung der Praxisbeispiele verdeutlicht, dass insbesondere selektive Untersuchungen oder Subgruppenanalysen zum Erkenntnisgewinn beitragen. Dadurch kann die Arzneimittelanwendung und die Arzneimittelwirkungen auch in sensiblen Gruppen, die in der Regel nicht in kontrollierte Studien eingeschlossen werden, untersucht werden. Der Vergleich der Patientenkollektive apotheken- und arztgestützter Beobachtungsstudien zeigte, dass sich Patienten mit Selbstmedikation von Patienten in ärztlicher Behandlung hinsichtlich charakteristischer soziodemografischer und anamnestischer Merkmale sowie der Arzneimittel-Utilisation unterscheiden können. Daher ist es sinnvoll und zweckmäßig apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen durchzuführen, um gezielt Patienten mit Selbstmedikation zu erfassen.

### Gesamtbetrachtung

Die Evaluierung der Praxisbeispiele zeigt die Zweckmäßigkeit und den Nutzen apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen. Die sozioökonomischen Rahmenbedingungen und die politischen Entwicklungen lassen auf eine Ausweitung der eigenverantwortlichen Selbstmedikation schließen. Daher werden Instrumente der Arzneimittelforschung benötigt, mit denen die Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation erfasst werden kann. Für den pharmazeutischen Hersteller ist dies unter dem Gesichtspunkt der Produktbeobachtungspflicht und der Verlängerung von Zulassungen für den Vertrieb eines Arzneimittels von Bedeutung. Allerdings können apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen nur die Käufe von Selbstmedikationspräparaten in Apotheken erfassen. Für die Erfassung der Selbstmedikation mit freiverkäuflichen Arzneimitteln, die im Lebensmitteleinzelhandel und in Drogerie- und Verbrauchermärkten erworben werden, sollten neue Instrumente entwickelt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Aussagekraft sechs apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen untersucht und bewertet. Vier der sechs Anwendungsbeobachtungen untersuchten mit den Anwendungsbereichen „Husten und Erkältung“, „Magen und Verdauung“ und „Schmerzmittel“ die Arzneimittelanwendung in den drei umsatzstärksten Segmenten der Selbstmedikation. Die Beispiele gyno Canesten und Aspirin Migräne repräsentierten zwei für die Selbstmedikation relativ neue Indikationsfelder. Somit wurde mit diesen Studien ein aussagekräftiger Querschnitt der Selbstmedikation behandelt. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen dieser Arbeit können daher, auch wenn es sich um eine exemplarische Betrachtung handelt, auf die Durchführung weiterer apothekenbasierter Anwendungsbeobachtungen übertragen werden, wobei die jeweiligen indikations- und präparatespezifischen Besonderheiten berücksichtigt werden müssen.

Die Empfehlungen des BfArM zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen können auf apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen übertragen werden. Als pharmakoepidemiologische Beobachtungsstudien können sie zum Erkenntnisgewinn über die Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation beitragen. Elemente validierter Fragebogen oder Zielparameter klinischer Prüfungen erhöhen die Aussagekraft und ermöglichen einen direkten Vergleich mit den Ergebnissen kontrollierter klinischer Prüfungen. Die Limitierung dieses Studieninstruments liegt in der fehlenden Rückfragemöglichkeit und wird bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse deutlich: Aufgrund der anonymisierten Daten kann der Zusammenhang der durch die Patienten

selbst dokumentierten unerwünschten Ereignisse mit der Arzneimittelanwendung nicht geprüft werden. Außerdem wurde ein Trend zu einer höheren Inzidenz unerwünschter Ereignisse beobachtet, wobei die geschlossene Abfrage mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten eine höhere Inzidenz erzeugte als eine offene Frage. Sicherheitsrelevante Informationen können darüber hinaus aus den Angaben der Patienten zur Arzneimittel-Utilisation gewonnen werden. Aus den Angaben zu den Anwendungsgewohnheiten und dem zu behandelnden Beschwerdebild lassen sich Aussagen über den bestimmungsgemäßen Gebrauch und die Sicherheit der Eigendiagnose ableiten. Diese Fragestellung ist insbesondere zur Beurteilung der Sicherheit der Selbstmedikation relevant.

Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen liefern aussagekräftige, valide Ergebnisse. Sie verifizieren die Ergebnisse klinischer Prüfungen unter Alltagsbedingungen und erfassen gezielt Patienten mit Selbstmedikation, die sich von arztgestützten Untersuchungen unterscheiden können. Durch Anwendungsbeobachtungen mit selektierten Patientengruppen oder Subgruppenanalysen können die Arzneimittelanwendung und die Arzneimittelwirkungen auch in sensiblen Gruppen wie beispielsweise Schwangeren oder Säuglingen, die in der Regel meist nicht in klinische Studien eingeschlossen werden, untersucht werden. Apothekenbasierte Anwendungsbeobachtungen sind - sofern sie wissenschaftlich geplant und sorgfältig durchgeführt wurden - ein valides Instrument der Arzneimittelforschung, die die Ergebnisse klinischer Prüfungen sinnvoll ergänzen und als pharmakoepidemiologische Beobachtungsstudien zum Erkenntnisgewinn über den Gebrauch, die Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittelanwendung in der Selbstmedikation beitragen.

## VI Literatur

- Allescher HD, Adler G, Hartung J, Manns MP, Riemann JF, Wienbeck M, Classen M und die PRESTO-Studiengruppe. *Dtsch med Wschr* 1999;124:443-450.
- Andrews EB, Avorn J, Bortnichak EA, Chen R, Dai WS et al. Guidelines for Good Epidemiology Practices for Drug, Device, and Vaccine Research in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1996;5:333-338.
- Arbeitsgruppe „Phase-IV-Forschung“ der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmapsychiatrie (AGNP). Leitlinien zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen (AWB) in der Psychopharmakotherapie. *Nervenarzt* 1994;65:638-644.
- Arbeitsgruppe der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft, Herbold M et al: Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen;1994.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Akute Atemwegsinfektionen. AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen; 2. Auflage; Juli 2002.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie chronischer Kopf- und Gesichtsschmerzen. AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen; 3. Auflage; Oktober 2001.
- Atienza AA, King AC. Community-based Health Intervention Trials: An Overview of Methodological Issues. *Epidemiol Rev* 2002;24(1):72-79.
- Balon AJ. Management of Infantile Colic. *American Family Physician* 1997;55(1):235-242.
- Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific Medication Side Effects and the Nocebo Phenomenon. *JAMA* 2002;287(5):622-627.
- Barwitz HJ. Erkältung: Rationales Vorgehen in der Allgemeinpraxis. *Z Allg Med* 1999;75:928-931.
- Bayer AG. Gynaecology guide for health care professionals. Leverkusen, Germany 2000.
- Becker N, Gessner U. gyno Canesten® bei Vaginalmykosen. Therapeutische Erfahrungen bei 3.784 Patientinnen. *Haut* 1996;3(Band VII):3061-3070.
- Bellach BM. Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2000;43:468-475.
- Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878-1886.
- Bertelsmann A, Schaefer M. Arzneimittelepidemiologie und ihre Bedeutung für die Pharmazie. *Pharm Ztg* 1996;141(1):11-19.
- Blenkinsopp A, Bradley C. Patients, society, and the increase in self medication. *BMJ* 1996;312:629-32.
- Bond CM, Bradley C. Over the Counter Drugs: The interface between the community pharmacist and patients. *BMJ* 1996;312:758-760.
- Borden EK, Lee JG. A Methodologic study of post-marketing drug evaluation using a pharmacy-based approach. *J Chron Dis* 1982;(35):803-816.
- Bortz J, Döring N. *Forschungsmethoden und Evaluation*. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1995; 348-357.

- Bradley C, Blenkinsopp A. Over the counter drugs: The future for self-medication. *BMJ* 1996;312:835-837.
- Brass EP, Changing the status of drugs from prescription to over-the-counter availability. *N Engl J Med* 2001;345(11):810-816.
- Brewer T, Colditz GA. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs. *JAMA* 1999;281(9):824-829.
- Bryant SG, Fisher S, Prinsley DM, Olins NJ, Larson DB. Effects of age on reporting of adverse clinical events: results from two postmarketing surveillance methods. *Pharmacotherapy* 1991;11(3):249-255.
- Buitendijk S, Bracken MB. Medication in early pregnancy: Prevalence of use and relationship to maternal characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(1):33-40.
- Bund der Pharmazeutischen Industrie (BPI). BPI-Merkblatt für Anwendungsbeobachtungen (1997), Pharma Kodex 2000.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI). 3. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmißbrauch nach § 29 Abs. 1 Satz 2 bis 8 AMG. *BAnz* Nr. 97 vom 25.05.1996.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Empfehlung zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen). *BAnz* Nr. 229 vom 04.12.1998, 16884-16885.
- Bundesminister für Gesundheit. Bekanntmachung der Neufassung der Allgemeinen Verwaltungsvorschriften zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien. *BAnz* Nr. 96a vom 05. 05.1995, 5678.
- Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH), Hrsg. Selbstmedikation, eine Standortbestimmung 1996/97. Bonn; 1996.
- Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH), Hrsg. Selbstmedikation in der Bundesrepublik Deutschland - Ergebnisse einer Bevölkerungsbefragung. Bonn; 1999.
- Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH), Hrsg. Selbstmedikation 2000 - Standortbestimmung. Aktuelle Trends und Perspektiven im Gesundheitswesen. Bonn; 2000.
- Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH), Hrsg. Geschäftsbericht 2000/2001. Bonn; 2001.
- Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH), Hrsg. Der Arzneimittelmarkt in Deutschland in Zahlen 2001. Bonn; 2002.
- Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH), Hrsg. Geschäftsbericht 2003/2003. Bonn; 2003.
- Busch V, May A; Hrsg. Kopf- und Gesichtsschmerzen. 1. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer; 2002.
- Chambers CT, Reid GJ, McGrath PJ, Finley GA. Self-administration of over-the-counter medication for pain among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151(5):449-455.
- Chaplin S, Blenkinsopp A. Clinical trials in community pharmacies. *BMJ* 1992;304:63-64.
- Christopher LJ, Crooks G, Kilgallon B. A pharmacy-based survey of self-medication. *The Pharmaceutical Journal* 1979;234:152-153.
- Clark D, Layton D, Shakir SA. Monitoring the safety of over the counter drugs [editorial]. *BMJ* 2001;323:706-707.

- Collaborative group on drug use in pregnancy (C.G.D.U.P.) Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynecol Obstet* 1992;39:185-196.
- Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-1892.
- CPMP/EWP/788/01. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine of 17 Dec 2003.
- CPMP/ICH/135/95. Note for Guidance on Good Clinical Practice of 17 Jan 1997.
- CPMP/ICH/2711/99. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population of 27 July 2000.
- CPMP/PhVWP/108/99 corr. Notice to Marketing Authorisation Holders. Pharmacovigilance Guidelines of 29 Jan 1999.
- Crowcroft NS, Strachan DP. The social origins of infantile colic: questionnaire study covering 76.747 infants. *BMJ* 1997;314:1325-1328.
- de Almeida Neto AC, Benrimoj SI, Gomel M, Fois R. Inappropriate self-medication practices: a pharmacy-based intervention. *Journal of Social and Administrative Pharmacy* 1996;13(3):131-138.
- de la Haye R. Planung. In: de la Haye R, Herbold M, Hrsg. *Anwendungsbeobachtungen: Leitfaden für die praktische Durchführung*. Aulendorf: Editio Cantor-Verlag; 2000.
- de Mey C. Sinn und Unsinn von Anwendungsbeobachtungen. *Med Klin* 2000;95(1):56-62.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Therapie der Migräne. [online] URL: <http://www.dgn.org/97.0.html>. [Stand 02.01.2004]
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). [online] URL: <http://www.btonline.de/gesetze/icd10/fr-icd.htm>. [Stand 02.01.2004]
- Diener F. Apotheken-Wirtschaftsbericht. Der Vertriebsweg der Apotheke ist schnell, sicher und preisgünstig. *Pharm Ztg* 2001;19:[7 Seiten]. [online] URL: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2001-19/titel.htm>. [Stand 23.11.2001]
- Diener HC, Brune K, Gerber WD, Göbel H, Pfaffenrath V. Behandlung der Migräne-attacke und Migräneprophylaxe. *Deutsches Ärzteblatt – Ärztliche Mitteilungen* 1997;94(46):3092-3102.
- Diener HC, Brune K, Gerber WD, Pfaffenrath V, Straube A. Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG). *Arzneimitteltherapie* 2000;18(10):314-323.
- Diener HC. *Kopf- und Gesichtsschmerzen: Diagnose und Behandlung in der Praxis*. 2. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme; 2002.
- Diener HC, Voelker M for the EMSASI study group. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid (ASA), sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks [abstract]. *Proceedings of the XI Congress of the International Headache Society (IHS)*; 2003a Sep 13-16; Rome, Italy.
- Diener HC, Voelker M, Gessner U. Placebo-controlled comparison of efficacy of effervescent acetylsalicylic acid (ASA) and sumatriptan on accompanying symptoms of migraine attacks [abstract]. *Proceedings of the XI Congress of the International Headache Society (IHS)*; 2003b Sep 13-16; Rome, Italy.

- Dietrich ES. Grundlagen der Pharmakoepidemiologie und Pharmaökonomie. Eschborn: Govi-Verlag; 2002.
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 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 L 121 , 01/05/2001 P. 0034 – 0044.
- Ditzel P. Lokomotive Selbstmedikation. Deutsche Apotheker Zeitung 2000;(27):3165-3172.
- Dollinger HC, Liszky M. Use of antacid hydrotalcite to treat gastroduodenal lesions induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993;5(Suppl 3):S133-S137.
- Eccles R, Loose I, Jawad M, Nyman L. Effects of Acetylsalicylic Acid on Sore Throat Pain and other Pain Symptoms Associated with Acute Upper Respiratory Tract Infection. Pain Medicine 2003;4(2):118-124.
- Egan ME, Lipsky MS. Diagnosis of vaginitis. Am Fam Physician 2000;62(5):1095-1104.
- Eikermann A, Diener HC. Effect of active treatment is lower when using placebo control in clinical trials on acute therapy of migraine. Cephalalgia 2003;23:344-347.
- Ferris DG, Nyirjesy P, Sobel JD, Soper D, Pavletic A, Litaker MS. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. Obstet Gynecol 2002;99(3):419-425.
- Fink-Anthe C. Perspektiven für Selbstmedikation und OTC-Markt. Pharm Ind 2003;65(2):II/38-II/41.
- Fisher S, Bryant SG. Postmarketing surveillance of adverse drug reactions: patient self-monitoring. J Am Board Fam Pract 1992;5(1):17-25.
- Fisher S, Bryant SG, Kent TA. Postmarketing surveillance by patient self-monitoring: trazodone versus fluoxetine. J Clin Psychopharmacol 1993;13(4):235-242.
- Fisher S, Bryant SG, Kent TA, Davis JE, Jesse ED. Patient drug attributions and postmarketing surveillance. Pharmacotherapy 1994;14(2):202-209.
- Fisher S. Patient Self-Monitoring: A Challenging Approach to Pharmacoepidemiology. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 1995;4:359-378.
- Fisher S, Kent TA, Bryant SG. Postmarketing surveillance by patient self-monitoring: preliminary data for sertraline versus fluoxetine. J Clin Psychiatry 1995;56(7):288-296.
- Flaten MA, Simonsen T, Olsen H. Drug-Related Information generates Placebo and Nocebo Responses that modify the Drug Response. Psychosomatic Medicine 1999;61:250-255.
- Fong IW. Clinical and cost considerations in the pharmacotherapy of vulvovaginal candidiasis. Pharmacoeconomics 1996;9(6):497-505.
- Fonseca MR, Fonseca E, Bergsten-Mendes G. Prevalence of drug use during pregnancy: pharmacoepidemiological approach. [Prevalencia do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem pharmacoepidemiologica.] Rev Saude Publica 2002;36(2):205-212.
- Fricke FU, Wähling S, von der Schulenburg JM. The future market for pharmaceutical products in Germany. Hepac 2000;0:28-34.
- Furu K, Straume B. Use of Antacids in a General Population: The Impact of Health-Related Variables, Lifestyle and Sociodemographic Characteristics. J Clin Epidemiol 1999;52(6):509-516.

- Garrison MM, Christakis DA. A systematic Review of Treatments for Infant Colic. *Pediatrics* 2000;106(1):184-190.
- Gauld NJ, Shaw JP, Emmerton LM, Pethia BD. Surveillance of recently switched non-prescription medicine (Diclofenac) using a pharmacy-based approach. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2000;9:207-14.
- Gembruch U, Miederer SE, Körner J. Sodbrennen in der Schwangerschaft. *Pharm Rundschau* 1996;11:18-21.
- Gervais AA. Colic. *Pediatric Health* 1996;9:27-28.
- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) (AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Dezember 1998 (BGBl. I S. 3586).
- Gibb IA, Miller K, Veltri JC, Page BA, Charlesworth A, Kellett N. Using community pharmacies to evaluate the safety of a prescription only medicine in an OTC environment: a unique method in Europe. *Int J Pharm Pract* 2001;9(Suppl):R10.
- Göbel H. Schmerzmessung. Theorie-Methodik-Anwendung bei Kopfschmerzen. Stuttgart, Jena, New York: Gustav Fischer Verlag; 1992.
- Göbel H, Petersen-Braun M, Soyka D. Die Prävalenz von Kopfschmerzen in Deutschland. *Der Schmerz* 1993;7:287-297.
- Göbel H. Die Kopfschmerzen: Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1997.
- Gordis L. Epidemiologie. Marburg: Kilian; 2001.
- Grebe W. Therapeutische Wirksamkeit von Simethicon nicht nur bei der symptomatischen Behandlung des Meteorismus. *Notabene medici* 1995;25(3):68-71.
- Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002;359:248-252.
- Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002;359:341-345.
- Gurwitz JH, McLaughlin TJ, Fish LS. The Effect of an Rx-to-OTC Switch on Medication Prescribing Patterns and Utilization of Physician Services: The Case of Vaginal Antifungal Products. *Health Services Research* 1995;30(5):672-685.
- Haag G, Evers S, May A, Neu IS, Vivell W, Ziegler A. Evidenz-basierte Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) zur Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp. [online] URL: <http://www.dmkq.de/thera/selbst.htm>. [Stand 04.03.2003]
- Hahn RA. The Nocebo Phenomenon: Concept, Evidence, and Implications for Public Health. *Preventive Medicine* 1997;26:607-611.
- Hauck K, Noftz W. Kommentar Sozialgesetzbuch (SGB) V. Berlin: Erich Schmidt Verlag, 2001.
- Haycox A, Einarson T, Eggleston A. The Health Economic Impact of Upper Gastrointestinal Symptoms in the General Population: Results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999;34(Suppl 231):38-47.
- Heinen-Kammerer T, Rychlik R. Der Nutzen von Anwendungsbeobachtungen für gesundheitsökonomische Studien. *Gesundh ökon Qual manag* 2000;5:149-153.
- Hennessy S. Postmarketing drug surveillance: an epidemiologic approach. *Clinical Therapeutics* 1998;(20):C32-C39.

- Henry DA, Sutherland D, Francis L and the Newcastle Retail Pharmacy Research Group. The use of non-prescription salbutamol inhalers by asthmatic patients in the Hunter Valley, New South Wales. *The Medical Journal of Australia* 1989;150:445-449.
- Henry DA, Crowther C. Patterns of medication use during and prior to pregnancy: the M A P study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40(2):165-172.
- Herbold M. International Guidelines on Post-authorisation Research and Surveillance. *Pharmacopsychiat* 1997;30(Suppl):62-64.
- Herbold M. Anforderungen an die Anwendungsbeobachtung aus biometrischer Sicht. In: Hönig R, Eberhardt R, Kori-Lindner C, Langen M, Hrsg. *Anwendungsbeobachtung*. Berlin: E. Habrich Verlag; 1998a.
- Herbold M. Bewertung von Arzneimitteln. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1998b;138(36):3299-3301.
- Herbold M. Biometrie. In: de la Haye R, Herbold M, Hrsg. *Anwendungsbeobachtungen: Leitfaden für die praktische Durchführung*. Aulendorf: Editio Cantor-Verlag; 2000a.
- Herbold M. Planung. In: de la Haye R, Herbold M, Hrsg. *Anwendungsbeobachtungen: Leitfaden für die praktische Durchführung*. Aulendorf: Editio Cantor-Verlag; 2000b.
- Herbold M. Datenmanagement. In: de la Haye R, Herbold M, Hrsg. *Anwendungsbeobachtungen: Leitfaden für die praktische Durchführung*. Aulendorf: Editio Cantor-Verlag; 2000c.
- Hlatky MA. Economic Endpoints in Clinical Trials. *Epidemiol Rev* 2002;24(1):80-84.
- Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika* 1988;75:800-802.
- Holtermüller KH, Liszky M, Bernard I, Haase W und die Talcivent Studiengruppe. Therapie des Ulcus ventriculi – Ein Vergleich zwischen dem niedrig dosierten Antazidum Hydrotalcit und Ranitidin – Ergebnisse einer randomisierten multizentrischen Doppelblindstudie. *Z Gastroenterol* 1992;30(10):717-721.
- Holtmann G, Gschossmann J, Karas M, Fischer T, Becker B, Mayr P, Gerken G. Randomised double-blind comparison of simethicone with cisapride in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1459-1465.
- Holtmann G, Gschossmann J, Mayr P, Talley NJ. A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1641-1648.
- Irl C, Hasford J. The PEGASUS project – a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. PEGASUS study group. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35(12):572-576.
- Joint Committee of ABPI, BMA, CSM, and RCGP. Guidelines on postmarketing surveillance. *BMJ* 1988;296:399-400.
- Kahmen U, Schaefer M. Diabetes-Studie (I). Betreuungsmodell in Baden-Württemberg getestet. *Pharm Ztg* 2001a;43:[8 Seiten]. [online] URL: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2001-43/pharm1.htm>. [Stand 23.11.2001]
- Kahmen U, Schaefer M. Diabetes-Studie (II). Vor allem ältere Patienten lassen sich kaum beeinflussen. *Pharm Ztg* 2001b;44:[13 Seiten]. [online] URL: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2001-44/pharm3.htm>. [Stand 23.11.2001]
- Kahmen U, Schaefer M. Diabetes-Studie (III). Patienten profitieren von intensiver Betreuung. *Pharm Ztg* 2001c;45:[7 Seiten]. [online] URL: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2001-45/pharm2.htm>. [Stand 23.11.2001]

- Kamke K. The German health care system and health care reform. *Health Policy* 1998;43:171-194.
- Kennedy JG. Over the Counter Drugs. *BMJ* 1996;312:593-594.
- Kirkpatrick GL. The Common Cold. *Prim Care* 1996;23:657-675.
- Klöpel P. Anwendungsbeobachtungen im europäischen Ausland. In: Hönig R, Eberhardt R, Kori-Lindner C, Langen M, Hrsg. *Anwendungsbeobachtung*. Berlin: E. Habrich Verlag; 1998.
- Knopf H, Melchert HU. Subjektive Angaben zur täglichen Anwendung ausgewählter Arzneimittelgruppen – Erste Ergebnisse des Bundesgesundheits surveys 1998. *Gesundheitswesen* 1999;61(Sonderheft 2):S151-S157.
- Koch A, Windeler J, Abel U. Anwendungsbeobachtungen: zu Begriff und Nutzen. *Med Klin* 1996;91(2):103-105.
- Kori-Lindner C. Meldung von Nebenwirkungen im Rahmen der Anwendungsbeobachtung. In: Hönig R, Eberhardt R, Kori-Lindner C, Langen M, Hrsg. *Anwendungsbeobachtung*. Berlin: E. Habrich Verlag; 1998a.
- Kori-Lindner C. Möglichkeiten und Grenzen der Anwendungsbeobachtung. In: Hönig R, Eberhardt R, Kori-Lindner C, Langen M, Hrsg. *Anwendungsbeobachtung*. Berlin: E. Habrich Verlag; 1998b.
- Kraft K, Loew D, Schneider B, Kemper FH. Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. Empfehlungen der Gesellschaft für Phytotherapie (GPHY). *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1997;47(II);(8):990-994.
- Krishnan S, Schaefer M. Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden. *Pharm Ztg* 1999;144(36):31-36.
- Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin®) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2000;20:663-667.
- Lawson DH. Postmarketing Surveillance versus clinical trials: Which benefits the patient? *Cardiology* 1994;85(Suppl):18-23.
- Lees-Haley PR, Brown RS. Biases in perception and reporting following a perceived toxic exposure. *Perceptual and Motor Skills* 1992;75:531-544.
- Lehtonen L, Korvenranta H. Infantile Colic. Seasonal incidence and crying profiles. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149(5):533-536.
- Lewis MA, Spitzer WO. Pharmakoepidemiologie: Klinische Pharmakologie aus Sicht Bevölkerungssicht. *Klin Pharmakol akt* 1995;6(2):54-59.
- Linden M. Phase IV Research and Drug Utilization Observation Studies. *Pharmacopsychiat* 1997;30(Suppl):1-3.
- Lipsky MS, Waters T. The „Prescription-to-OTC Switch“ Movements. Its effects on Antifungal Vaginitis Preparations. *Arch Fam Med* 1999;8:297-300.
- Lipton RB, Stewart WF. The Epidemiology of Migraine. *Eur Neurol* 1994;34(Suppl 2):6-11.
- Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41(7):638-645.
- Lipton RB, Stewart WF, Scher AI. Epidemiology and economic impact of migraine. *Curr Med Res Opin* 2001;17(Suppl 1):s4-s12.

- Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002;58(6):885-894.
- Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, van Eijk JT, van Geldrop WJ, Knuistingh Neven A. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *BMJ* 1998;316:1563-1569.
- Luscombe FA. Methodologic issues in pharmacy-based post-marketing surveillance. *Drug Information Journal* 1985;(19):269-274.
- MacFadyen L, Eadie D, McGowan T. Community pharmacists' experience of over-the-counter medicine in Scotland. *J R Soc Health* 2001;121(3):185-192.
- Maintenance and Support Services Organization (MSSO). Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). [online] URL: <http://www.meddramssso.com>. [Stand 02.01.2004]
- Marks IN, Schmassmann A, Halter F, Lam Shiu-Kum, Wegberg R, Bianchi Porro G, Parente F, Tarnawski A. Antacid therapy today. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4(12):977-983.
- Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS, Pearce JM, Maxwell JD. Determinants of pregnancy heartburn. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(9):731-734.
- Martinez C, Noack H. Stellenwert der Anwendungsbeobachtung für die Arzneimittelsicherheit. In: Hönig R, Eberhardt R, Kori-Lindner C, Langen M, Hrsg. Anwendungsbeobachtung. Berlin: E. Habrich Verlag; 1998.
- Maton PN, Burton ME. Antacids Revisited. A review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs* 1999;57(6):855-870.
- May U. Selbstmedikation in Deutschland – Eine ökonomische Analyse [Dissertation]. Greifswald: Ernst-Moritz-Arndt-Universität; 2001.
- May U. Die Effekte staatlicher Regulierung auf das Nachfrageverhalten von OTC-Anwendern. *Pharm Ind* 2002a;64(3):193-204.
- May U. Selbstmedikation in Deutschland. Eine ökonomische und gesundheitspolitische Analyse. Stuttgart: Wiss Verl-Ges; 2002b.
- May U, Petersen-Braun M. Pharmaökonomische Evaluationen und die „Vierte Hürde“. *Pharm Ind* 2003;65(4):293-297.
- Mayer HO. Interview und schriftliche Befragung: Entwicklung, Durchführung und Auswertung. München, Wien: Oldenbourg; 2002.
- Mclsaac WJ, Levine N, Goel V. Visits by adults to family physicians for the common cold. *J Fam Pract* 1998;47(5):366-369.
- McNeil JJ, Grabsch EA, McDonald MM. Postmarketing Surveillance: strengths and limitations: The flucloxacillin-dicloxacillin story. *MJA* 1999;170:270-273.
- Medicines Control Agency; Committee on Safety of Medicines; Royal College of General Practitioners; British Medical Association; Association of British Pharmaceutical Industry. The SAMM Guidelines. Guidelines for Company-Sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1994;3:1-6.
- Mendling M. Vaginose, Vaginitis und Zervizitis. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1995.
- Mendling M, Becker N. Clotrimazol bei Vaginalmykosen - vergleichende Untersuchung der 1- und 3-Tages-Therapie. *gyn* 2001;(6):97-100.

- Meyboom RH. Good practice in the postmarketing surveillance of medicines. *Pharm World Sci* 1997;19(4):186-190.
- Meyer RG. Hydrotalcite in the symptoms of peptic acid disease. *Pharmacovigilance Phase IV study*. [Hidrotalcita en la sintomatología de la enfermedad ácido péptica. Estudio fase IV de farmacovigilancia.] *Investigación Médica Internacional* 1992;19:55-62.
- Michaelis J. Stellenwert und Methodik der Anwendungsbeobachtungen - vom Marketinginstrument zur wissenschaftlichen Erkenntnis. In: Habs M, Honold E, Meng G, Hrsg. *Die Anwendungsbeobachtung beim niedergelassenen Arzt: Nutzen und Grenzen, Methodenentwicklung und praktische Erfahrung*. Jena: Univ.-Verlag; 1992.
- Miederer SE. Hydrotalcit - ein modernes Antazidum zur Behandlung der Dyspepsie. *Der Deutsche Apotheker* 1994;46(2):39-42.
- Mohr P. Clotrimazol in der Selbstbehandlung bei Vaginalmykosen [Sonderdruck]. *Der Deutsche Apotheker* 1994;46(9).
- Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Begaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1997;43(2):177-181.
- Mossad SB. Treatment of the common cold. *BMJ* 1998;317:33-36.
- Motola G, Russo F, Mazzeo F, Rinaldi B, Capuano A, Rossi F, Filipelli A. Over-the-Counter Oral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Pharmacoepidemiologic Study in Southern Italy. *Advances in Therapy* 2001;18(5):216-222.
- Moyer CA, Fendrick AM. Measuring Health-Related Quality of Life in Patients with Upper Gastrointestinal Disease. *Dig Dis* 1998;16:315-324.
- Müller-Bohn T, Ulrich V. *Pharmakoökonomie. Einführung in die ökonomische Analyse der Arzneimittelanwendung*. Stuttgart: Wiss Verl-Ges; 2000.
- Munter KH. Anforderungen an die Anwendungsbeobachtung aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. In: Hönig R, Eberhardt R, Kori-Lindner C, Langen M, Hrsg. *Anwendungsbeobachtung*. Berlin: E. Habrich Verlag; 1998.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Wiss Verl-Ges; 2001.
- Myers MG, Cairns JA, Singer J. The consent form as a possible cause of side effects. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:250-253.
- Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic Gastroesophageal Reflux: Incidence and Precipitating Factors. *Digestive Diseases* 1976;21(11):953-956.
- Noyelle RM, Crossland DM, Pickvance NJ. Ibuprofen, aspirin, and paracetamol compared in a community study. *The Pharmaceutical Journal* 1987;238:561-564.
- o.V. Erste Anlaufstelle ist die Apotheke. Vaginalmykosen: Zentrale Rolle des Apothekers in der medizinischen Versorgung. *Apotheken Praxis* 1998;14/15:18.
- o.V. Erster Apotheker-Patienten-Dialog erfolgreich beendet. *PTA heute* 1998;8:876-877.
- o.V. Apotheken-Wirtschaftsbericht: Weniger Verordnungen bei schwacher Umsatzrendite. *Pharm Ztg* 2000;(19):[7 Seiten] [online] URL: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2000-19/pol1.htm>. [Stand 23.11.2001]
- o.V. Hohe Bereitschaft für mehr Eigenverantwortung und Selbstmedikation. *Deutsche Apotheker Zeitung*. 2000;140(39):34-39.

- o.V. Anwenderbericht. Pharmazeutische Betreuung im Alltag. Pharm Ztg 2002a;147(13):40.
- o.V. Pharmazeutische Betreuung. Viele Aha-Erlebnisse. Pharm Ztg 2002b;147(24):30.
- o.V. Consumer Viewpoint: Heartburn. OTC bulletin 2002;16:8.
- o.V. Anwendungsbeobachtung soll neue Erkenntnisse zu Hepatitis C liefern. Forschung und Praxis 2003;22(377):15.
- o.V. Über den Nutzen des Arzneimittels. Deutsche Apotheker Zeitung 2003;143(39):4907-4913.
- Olesen C, Sondergaard C, Thrane N, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J for the EuroMap Group. Do pregnant women report use of dispensed medications? *Epidemiology* 2001;12(5):497-501.
- Ottervanger JP, Valkenburg HA, Grobbee DE, Stricker BH. Differences in Perceived and Presented Adverse Drug Reactions in General Practice. *J Clin Epidemiol* 1998;51(9):795-799.
- Palmer L. The history and conduct of safety assessment of marketed medicines studies in the UK. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 1998;(12):181-183.
- Petersen-Braun M, Gessner U. Was wir von Feldstudien lernen können. Pharm Ztg 2000;145(51):42-49.
- Pflanz M. Selbstmedikation. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1969;(6):282-287.
- Pilgrim AJ. The methods used in clinical trials of sumatriptan in migraine. *Headache* 1993;33:280-293.
- Pohle W, Wiechert E, May B. Behandlung von Oberbauchbeschwerden mit einem neuen Antazidum (Talcid®) *Therapiewoche* 1978;28:2604-2609.
- Quick JM, Blenkinsopp A. A community pharmacy study to compare the control of hay fever symptoms by astemizol 10mg and terfenadine 120mg. *The Pharmaceutical Journal* 1991;246:272-275.
- Rahner E. Steigendes Gesundheitsbewußtsein und intensive Kosteneinsparungen der Gesundheitspolitiker verstärken das Wachstum des Selbstmedikationsmarktes. *Pharm Ind* 2002;64(4):67-69.
- Reeves DS, Finch RG, Bax RP, Davey PG, Wan Po AL, Lingam G, Mann SG, Pringle MA. Self-medication of antibacterials without prescription (also called 'over-the-counter' use). A report of a Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;44:163-177.
- Reijneveld SA, Brugman E, Hirasing RA. Excessive infant crying: the impact of varying definitions. *Pediatrics* 2001;108(4):893-897.
- Reis J. Consumers' self-care algorithms for the common cold: implications for the health education interventions. *J Am Coll Health* 2001;50(1):27-32.
- Rentz AM, Battista C, Trudeau E, Jones R, Robinson P, Sloan S, Mathur S, Frank L, Revicki DA. Symptom and Health-Related Quality-of-Life Measures for Use in Selected Gastrointestinal Disease Studies. *Pharmacoeconomics* 2001;19(4):349-363.
- Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. *Amtsblatt Nr. L 121 vom 01/05/2001 S. 0034 - 0044.*
- Rosenbaum SE. Postmarketing surveillance of drugs: An overview of the need and the methodology. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1990;16(16):2431-2448.

- Rothermich EA, Brod MI, Schonfeld WH, Rowland CR, Gomez-Mancilla B. Prospective Study Designs in Outcomes Research. *Pharmacoeconomics* 2002;20(11):715-725.
- Schaefer M. Die Apotheke und Disease Management. *Pharm Ztg* 1996;141(38):32-40.
- Schäfer H. Post-Approval Drug Research: Objectives and Methods. *Pharmacopsychiat* 1997;30(Suppl):4-8.
- Schneider R. Vom Umgang mit Zahlen und Daten. Eine praxisnahe Einführung in die Statistik und Ernährungsepidemiologie. Frankfurt am Main: Umschau-Zeitschr-Verl Breidenstein; 1997.
- Schöffski O. Consequences of implementing a drug budget for office-based physicians in Germany. *Pharmacoeconomics* 1996;10(Suppl 2):37-47.
- Schulke DG. American Pharmaceutical Association review of literature on prescription to over-the-counter drug switches. *Clin Ther* 1998;20(Suppl C):C124-C133.
- Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet* 2002;359:431-434.
- Schwarz JA. Leitfaden Klinische Prüfungen. Aulendorf: Editio Cantor-Verlag; 1996.
- Schwarz JA, Holz-Slomczyk M, Wartensleben H. Klinische Prüfung von Arzneimitteln bei Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen. *Pharm Ind* 1998;60(5):386-394.
- Sethi KS, Sethi JK. Simethicone in the management of infant colic. *The Practitioner* 1988;232:508.
- Shaw JP, Gauld NJ, Emmerton LM, Tucker IG, Pethica BD. Usage of diclofenac potassium (Cataflam<sup>®</sup>) when purchased as a non-prescription medicine in New Zealand. *Journal of Social and Administrative Pharmacy* 2000;17(3):169-175.
- Sheen CL, Colin-Jones DG. Review article: over-the-counter drugs and the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;(15):1263-1270.
- Sickmüller B, Honold E, Becker S. Durchführung klinischer Prüfungen. *Pharm Ind* 2001;63(8):793-817.
- Sift R, Van Staa TP, Abenheim L, Ebner D. A study of the Utilization of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Using a Pharmacy-based Approach. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1995;4:225-230.
- Sihvo S, Hemminki E. Self-Medication of Dyspepsia: How Appropriate is it? *Scand J Gastroenterol* 1997;32:855-861.
- Sihvo S, Ahonen R, Mikander H, Hemminki E. Self-medication with vaginal antifungal drugs: physicians' experiences and women's utilization patterns. *Fam Pract* 2000;17(2):145-149.
- Simon TJ, Berlin RG, Gardner AH, Stauffer LA, Gould AL, Getson AJ. Self-directed treatment of intermittent heartburn: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled evaluation of antacid and low doses of an H<sub>2</sub>-receptor antagonist (Famotidine). *American Journal of Therapeutics* 1995;2:304-313.
- Smith MC. Rx-to-OTC switches: Reflections and projections. *Drug Topics* 1998;20:70-79.
- Sobel JD. Candida Vulvovaginitis. In: Weissenbacher ER, Hrsg. Mykosen in der Gynäkologie und Geburtshilfe. München: Urban & Schwarzenberg; 1989.
- Stieve G. Kritik auf der grünen Insel. *Pharm Ztg* 2002;147(24):12.
- Stolley PD. The Use of Case-Control Studies in Pharmacoepidemiology. In: Strom BL, Velo G, Hrsg. Drug Epidemiology and Post-Marketing-Surveillance. New York: Plenum Press; 1992.

- Sträter B. Rechtliche Rahmenbedingungen. In: de la Haye R, Herbold M, Hrsg. Anwendungsbeobachtungen: Leitfaden für die praktische Durchführung. Aulendorf: Editio Cantor-Verlag; 2000.
- Stricker BH, in't Veld BA, Feenstra J. The need for 'postmarketing surveillance'. [Noodzaak van 'postmarketing surveillance'.] Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1999;143(14):711-713.
- Strom BL. Study Designs available for Pharmacoepidemiology Studies. In: Strom BL, Hrsg. Pharmacoepidemiology. 2nd edition. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley & Sons Ltd; 1994a.
- Strom BL. What is Pharmacoepidemiology? In: Strom BL, Hrsg. Pharmacoepidemiology. 2nd edition. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley & Sons Ltd; 1994b.
- Sturkenboom MC, Stricker BH, de Jong-van den Berg LT, Cornel MC, Wesseling H. The role of pharmacists in the recruitment of a cohort for postmarketing surveillance. Pharm World Sci 1995;17(4):126-132.
- Taylor J, Suveges L. Selection of Cough, Cold, and Allergy Products. Rate of Consumer-Pharmacist interaction. Journal of Social and Administrative Pharmacy 1992;9(2):59-65.
- Thomas DHV, Noyce PR. Over the Counter Drugs: The interface between self medication and NHS. BMJ 1996;312:688-691.
- Thurmann PA, Steiöff A. Drug treatment in pregnancy. Int J Clin Pharmacol Ther 2001;39(5):185-191.
- Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, von Korff M, Fordyce WE. The Importance of Placebo Effects in Pain Treatment and Research. JAMA 1994;271(20):1609-1614.
- Uehleke B, Steinhoff B. Self-medication in Germany. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2001;39(11):484-487.
- Victor N, Schäfer H, Nowak H, Hrsg. Arzneimittelforschung nach der Zulassung: Bestandsaufnahme und Perspektiven. Berlin, Heidelberg, New York: Springer;1991.
- Victor N, Windeler J, Hasford J, Köpcke W, Linden M, Michaelis J, Röhmel J, Schäfer H. Empfehlungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 1997;28(4):247-252.
- Vingilis ER, Brown U, Sarkella J, Stewart M, Hennen BK. Cold/flu knowledge, attitudes and health care practices: results of a two-city telephone survey. Can J Public Health 1999;90(3):205-212.
- Vogel F, Lebert C. Banale Erkältung - wirklich harmlos? Apotheken Journal 1999;21(11/12):298-302.
- von der Schulenburg JM. Management of cost and utilization of pharmaceuticals in Germany. Health Policy 1997;41(Suppl):S45-S53.
- Wähling S, von der Schulenburg JM. Denken heute über Konzepte von morgen. Die Zukunft des Arzneimittelmarktes. Hannover: Institut für Versicherungsbetriebslehre Universität Hannover; 1999.
- WBA Institut für Marktforschung und Marketingberatung GmbH, Hamburg. Erkältungsstudie. 1995. [Bayer Vital; data on file].
- Weingärtner U, Petersen-Braun M. Anwendungsbeobachtung: Verantwortungsvoller Umgang mit Antazida. Pharm Ztg 2001;146(50/01):32-39.
- Weiße C. Basiswissen medizinische Statistik. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2002.

- Wertheimer AI, Andrews KB. An overview of pharmacoepidemiology. Pharm World Sci 1995;17(3):61-66.
- Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS, Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called "colic". Pediatrics 1954;14:421-434.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistic and Methodology. ATC/DDD Index 2003. [online] URL: <http://www.whooc.no/atcddd/>. [Stand 30.12.2003a]
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistic and Methodology. The Adverse Reaction Terminology. [online] URL: <http://www.who-umc.org/pdfs/ardguide.pdf>. [Stand 30.12.2003b]
- Wiechert E. Talcid, ein neues Antazidum. Med Welt 1976;27(51):2488-2491.
- Wiechert E. Talcid® - die therapeutische Konsequenz für den gastroenterologischen Alltag. Pharma-Ber. 23, 1978. [Bayer AG; data on file].
- Wolf E. Husten, Schnupfen, Heiserkeit. Nase voll von Erkältungen. Pharm Ztg 1999 Nov 4;144(44):3587-3592.
- World Health Organization (WHO). Guidelines for the Assessment of Medicinal Products for Use in Self-medication. In: Feiden K, Hrsg. Arzneimittelprüfrichtlinien. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 18. Ergänzungslieferung 2001.

## **VII Anhang**

Erhebungsbogen	148
Ergebnisse der statistischen Auswertung	180
BfArM-Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen	182



AWB nach § 67 Abs. 6 AMG



Projekt: 016011

Patienten-Nr.: 00001

## Anwendungsbeobachtung

### Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen

Vielen Dank, dass Sie an dieser Befragung teilnehmen. Wir werden diese Daten anonymisiert auswerten.

Wenn Sie damit einverstanden sind und möchten, dass wir Ihnen einen weiteren kürzeren Fragebogen sowie ein Dankeschön für Ihre Mühe zusenden füllen Sie bitte Namen, Adresse und Unterschrift aus. Ihren Namen und Adresse werden wir nicht mit den Fragebogendaten zusammen speichern. Selbstverständlich können Sie auch ohne Angabe Ihres Namens und Ihrer Adresse teilnehmen.	Vor-/Zuname:	
	Strasse:	
	PLZ / Ort:	
	Datum	Unterschrift

geboren:  Tag / Monat / Jahr    Gewicht:  kg    Größe:  cm    Geschlecht:  männlich  weiblich

Schulabschluss:  ohne     Hauptschule     Realschule     Abitur  
 Berufstätigkeit:  Ja     Nein, weil:  arbeitslos     arbeitsunfähig     in Ausbildung  
 Rentner(in)     Hausfrau/-mann

Nehmen Sie „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“ zum 1. Mal ein?  Ja  Nein

Wer hat festgestellt, dass Sie Migräne haben?  Ich selber     Bekannte     Apotheker     Arzt

Was ist Ihrer Meinung nach der Auslöser oder Grund für Ihre Migräne-Kopfschmerzen? \_\_\_\_\_

Seit wie viel Jahren leiden Sie an solchen Migräne-Kopfschmerzen?

An durchschnittlich wie viel Tagen im Monat leiden Sie an solchen Migräne-Kopfschmerzen?

Sind Sie wegen Ihrer Migräne-Kopfschmerzen in ärztlicher Behandlung?  Nein  Ja, seit:  Jahren  Monaten

An wie vielen Tagen pro Monat müssen Sie wegen Ihrer Migräne-Kopfschmerzen ein Schmerz- oder Migränemittel zur Akutbehandlung einnehmen?  Tagen pro Monat

Wie lange dauern Ihre Migräne-Kopfschmerzen, wenn Sie keine Medikamente nehmen oder die Medikamente nicht wirken?  weniger als 4 Stunden  4 bis 72 Stunden  mehr als 72 Stunden

## ERHEBUNGSBOGEN ASPIRIN MIGRÄNE

Wenn Sie die folgenden Medikamente schon mal bei migränebedingten Kopfschmerzen genommen haben, kreuzen Sie bitte an, ob Sie mit der Wirksamkeit und der Verträglichkeit zufrieden waren oder nicht:

	Wirksamkeit		Verträglichkeit	
	zufrieden	nicht zufrieden	zufrieden	nicht zufrieden
Aktren®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Almogran®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AscoTop®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspirin®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ASS ratiopharm®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ben-u-ron®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dihydergot®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolomin® Migräne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ergo sanol®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imigran®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maxalt®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Migränin®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Migrex®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Naramig®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paracetamol ratiopharm®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Relpax®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spalt®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thomapyrin®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
anderes:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fragen zu Ihrer **jetzigen** Migräne-Attacke.

Wann begann die Migräne-Attacke?

am: 

Tag	/	Monat	/	Jahr					

 um: \_\_\_\_\_ UhrDer Schmerzort im Kopf ist:  einseitig/ umschrieben  beidseitig/ diffusDer Schmerzcharakter ist:  pochend/ pulsierend  dumpf-drückendWird der Schmerz bei Bücken oder körperlichen Aktivitäten stärker?  Ja  NeinHaben Sie Augenflimmern/Schlierensehen?  Ja  NeinHaben Sie Schwindelgefühle?  Ja  NeinHaben Sie Missempfindungen (z.B. Kribbeln, Ameisenlaufen etc.)?  Ja  Nein

Wann haben Sie „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“ eingenommen? am:

am: 

Tag	/	Monat	/	Jahr					

 um: \_\_\_\_\_ Uhr

Wieviele Tabletten haben zu diesem Zeitpunkt eingenommen?

 1  2 oder: \_\_\_\_ Tabletten

## ERHEBUNGSBOGEN ASPIRIN MIGRÄNE



AWB nach § 67 Abs. 6 AMG



Projekt: 016011 Patienten-Nr.: 00001

**Wie entwickelt sich diese Migräne-Attacke ?**

(bezogen auf den Zeitpunkt Ihrer Einnahme von „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“)

	vor der Einnahme	15 Minuten nachher	30 Minuten nachher	45 Minuten nachher	60 Minuten nachher	90 Minuten nachher	120 Min. nachher	
<b>Wie intensiv sind Ihre Kopfschmerzen?</b>	<input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark
<b>Übelkeit vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
<b>Erbrechen vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
<b>Lichtempfindlichkeit vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
<b>Lärmempfindlichkeit vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	

**Während dieser 2 Stunden:**  
Haben Sie innerhalb der 2 Stunden nach der Einnahme von „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“ andere Schmerzmittel eingenommen?

- Nein  
 Ja, welche? \_\_\_\_\_  
 weil:  vorsichtshalber  ungenügende Wirkung  
 anderer Grund: \_\_\_\_\_

**Nach diesen 2 Stunden:**  
Haben Sie innerhalb von 2-24 Stunden erneut mäßig starke bis starke Kopfschmerzen gehabt?

- Nein  
 Ja. Wenn ja, haben Sie wegen dieser neuen Kopfschmerzen erneut Schmerzmittel eingenommen?  
 Nein  
 Ja, welche? \_\_\_\_\_

**Bitte beurteilen Sie das Medikament „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“:**Wirkung gegen Ihre Kopfschmerzen?  sehr gut  gut  mäßig  schlechtWirkung auf eventuelle andere Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit?  sehr gut  gut  mäßig  schlechtWie gut haben Sie das Medikament vertragen?  sehr gut  gut  mäßig  schlechtSind im Zusammenhang mit der Einnahme Nebenwirkungen aufgetreten?  Nein  
 Ja, folgende: \_\_\_\_\_Gibt es andere Medikamente, die Ihnen bisher bei Migräne geholfen haben?  Nein  
 Ja, folgende: \_\_\_\_\_



AWB nach § 67 Abs. 6 AMG



Projekt: 016011

Patienten-Nr.: 00001

## Anwendungsbeobachtung Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen

Vielen Dank, dass Sie an dieser Befragung teilnehmen. Wir werden diese Daten anonymisiert auswerten.

Wenn Sie damit einverstanden sind und möchten, dass wir Ihnen einen weiteren kürzeren Fragebogen sowie ein Dankeschön für Ihre Mühe zusenden füllen Sie bitte Namen, Adresse und Unterschrift aus. Ihren Namen und Adresse werden wir nicht mit den Fragebogendaten zusammen speichern. Selbstverständlich können Sie auch ohne Angabe Ihres Namens und Ihrer Adresse teilnehmen.	Vor-/Zuname:	
	Strasse:	
	PLZ / Ort:	
	Datum	Unterschrift

geboren:  Tag /  Monat /  Jahr    Gewicht:  kg    Größe:  cm    Geschlecht:  männlich  weiblich

Schulabschluss:  ohne     Hauptschule     Realschule     Abitur  
 Berufstätigkeit:  Ja     Nein, weil:  arbeitslos     arbeitsunfähig     in Ausbildung  
 Rentner(in)     Hausfrau/-mann

Nehmen Sie „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“ zum 1. Mal ein?  Ja  Nein

Wer hat festgestellt, dass Sie Migräne haben?  Ich selber     Bekannte     Apotheker     Arzt

Was ist Ihrer Meinung nach der Auslöser oder Grund für Ihre Migräne-Kopfschmerzen? \_\_\_\_\_

Seit wie viel Jahren leiden Sie an solchen Migräne-Kopfschmerzen?

An durchschnittlich wie viel Tagen im Monat leiden Sie an solchen Migräne-Kopfschmerzen?

Sind Sie wegen Ihrer Migräne-Kopfschmerzen in ärztlicher Behandlung?  Nein  Ja, seit:  Jahren  Monaten

An wie vielen Tagen pro Monat müssen Sie wegen Ihrer Migräne-Kopfschmerzen ein Schmerz- oder Migränemittel zur Akutbehandlung einnehmen?  Tagen pro Monat

Wie lange dauern Ihre Migräne-Kopfschmerzen, wenn Sie keine Medikamente nehmen oder die Medikamente nicht wirken?  weniger als 4 Stunden  4 bis 72 Stunden  mehr als 72 Stunden

## ERHEBUNGSBOGEN ASPIRIN MIGRÄNE

Wenn Sie die folgenden Medikamente schon mal bei migränebedingten Kopfschmerzen genommen haben, kreuzen Sie bitte an, ob Sie mit der Wirksamkeit und der Verträglichkeit zufrieden waren oder nicht:

	Wirksamkeit		Verträglichkeit	
	zufrieden	nicht zufrieden	zufrieden	nicht zufrieden
Aktren®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Almogran®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AscoTop®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspirin®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ASS ratiopharm®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ben-u-ron®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dihydergot®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolormin® Migräne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ergo sanol®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imigran®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maxalt®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Migränin®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Migrex®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Naramig®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paracetamol ratiopharm®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Relpax®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spalt®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thomapyrin®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
anderes:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fragen zu Ihrer **jetzigen** Migräne-Attacke.

Wann begann die Migräne-Attacke?

am: 

Tag	/	Monat	/	Jahr					

 um: \_\_\_\_\_ UhrDer Schmerzort im Kopf ist:  einseitig/ umschrieben  beidseitig/ diffusDer Schmerzcharakter ist:  pochend/ pulsierend  dumpf-drückendWird der Schmerz bei Bücken oder körperlichen Aktivitäten stärker?  Ja  NeinHaben Sie Augenflimmern/Schlierensehen?  Ja  NeinHaben Sie Schwindelgefühle?  Ja  NeinHaben Sie Missempfindungen (z.B. Kribbeln, Ameisenlaufen etc.)?  Ja  Nein

Wann haben Sie „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“ eingenommen?

am: 

Tag	/	Monat	/	Jahr					

 um: \_\_\_\_\_ UhrWieviele Tabletten haben zu diesem Zeitpunkt eingenommen?  1  2 oder: \_\_\_\_ Tabletten

## ERHEBUNGSBOGEN ASPIRIN MIGRÄNE



AWB nach § 67 Abs. 6 AMG



Projekt: 016011 Patienten-Nr.: 00001

**Wie entwickelt sich diese Migräne-Attacke ?**

(bezogen auf den Zeitpunkt Ihrer Einnahme von „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“)

	vor der Einnahme	15 Minuten nachher	30 Minuten nachher	45 Minuten nachher	60 Minuten nachher	90 Minuten nachher	120 Min. nachher	
<b>Wie intensiv sind Ihre Kopfschmerzen?</b>	<input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark
<b>Übelkeit vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
<b>Erbrechen vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
<b>Lichtempfindlichkeit vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
<b>Lärmempfindlichkeit vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	

<b>Während dieser 2 Stunden: Haben Sie innerhalb der 2 Stunden nach der Einnahme von „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“ andere Schmerzmittel eingenommen?</b>	<input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/> <b>Ja, welche?</b> _____ <u>weil:</u> <input type="checkbox"/> vorsichtshalber <input type="checkbox"/> ungenügende Wirkung <input type="checkbox"/> anderer Grund: _____
--	--

<b>Nach diesen 2 Stunden: Haben Sie innerhalb von 2-24 Stunden erneut mäßig starke bis starke Kopfschmerzen gehabt?</b>	<input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/> <b>Ja, Wenn ja, haben Sie wegen dieser neuen Kopfschmerzen erneut Schmerzmittel eingenommen?</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/> <b>Ja, welche?</b> _____
---	--

**Bitte beurteilen Sie das Medikament „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“:**Wirkung gegen Ihre Kopfschmerzen?  sehr gut  gut  mäßig  schlechtWirkung auf eventuelle andere Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit?  sehr gut  gut  mäßig  schlechtWie gut haben Sie das Medikament vertragen?  sehr gut  gut  mäßig  schlechtSind im Zusammenhang mit der Einnahme von „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“ Symptome aufgetreten, die Ihrer Meinung nach **nicht** im Zusammenhang mit Ihrer Migräne-Erkrankung stehen? **Nein** **Ja, bitte im folgenden ankreuzen welche:**

- |  |  |   |  |
|--|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Übelkeit      | <input type="checkbox"/> Magenschmerzen      | <input type="checkbox"/> Durchfälle     | <input type="checkbox"/> allgemeine Magen-/Darmbeschwerden |
| <input type="checkbox"/> Erbrechen     | <input type="checkbox"/> Schwindel           | <input type="checkbox"/> Sehstörungen   | <input type="checkbox"/> Ohrensausen                       |
| <input type="checkbox"/> Schläfrigkeit | <input type="checkbox"/> Anfälle von Atemnot | <input type="checkbox"/> Hautausschläge | <input type="checkbox"/> Schwellungen im Gesichtsbereich   |

 andere: \_\_\_\_\_

Gibt es andere Medikamente, die Ihnen bisher bei Migräne geholfen haben?

 **Nein** **Ja, folgende:** \_\_\_\_\_



## ERHEBUNGSBOGEN ASPIRIN MIGRÄNE

**Wie entwickelt sich diese Migräne-Attacke ?**

(bezogen auf den Zeitpunkt Ihrer Einnahme von „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“)

	vor der Einnahme	15 Minuten nachher	30 Minuten nachher	45 Minuten nachher	60 Minuten nachher	90 Minuten nachher	120 Min. nachher	
<b>Wie intensiv sind Ihre Kopfschmerzen?</b>	<input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark
<b>Übelkeit vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
<b>Erbrechen vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
<b>Lichtempfindlichkeit vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
<b>Lärmempfindlichkeit vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	

<b>Während dieser 2 Stunden:</b> Haben Sie innerhalb der 2 Stunden nach der Einnahme von „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“ andere Schmerzmittel eingenommen?	<input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/> <b>Ja</b> , welche? _____ <u>weil:</u> <input type="checkbox"/> vorsichtshalber <input type="checkbox"/> ungenügende Wirkung <input type="checkbox"/> anderer Grund: _____
---	---

<b>Nach diesen 2 Stunden:</b> Haben Sie innerhalb von 2-24 Stunden erneut mäßig starke bis starke Kopfschmerzen gehabt?	<input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/> <b>Ja</b> . <u>Wenn ja</u> , haben Sie wegen dieser neuen Kopfschmerzen erneut Schmerzmittel eingenommen? <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/> <b>Ja</b> , welche? _____
--	--

**Bitte beurteilen Sie das Medikament „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“:**Wirkung gegen Ihre Kopfschmerzen?  sehr gut  gut  mäßig  schlechtWirkung auf eventuelle andere Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit?  sehr gut  gut  mäßig  schlechtWie gut haben Sie das Medikament vertragen?  sehr gut  gut  mäßig  schlechtSind im Zusammenhang mit der Einnahme Nebenwirkungen aufgetreten?  Nein  
 Ja, folgende: \_\_\_\_\_Gibt es andere Medikamente, die Ihnen bisher bei Migräne geholfen haben?  Nein  
 Ja, folgende: \_\_\_\_\_



## ERHEBUNGSBOGEN ASPIRIN MIGRÄNE

**Wie entwickelt sich diese Migräne-Attacke ?**

(bezogen auf den Zeitpunkt Ihrer Einnahme von „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“)

	vor der Einnahme	15 Minuten nachher	30 Minuten nachher	45 Minuten nachher	60 Minuten nachher	90 Minuten nachher	120 Min. nachher	
<b>Wie intensiv sind Ihre Kopfschmerzen?</b>	<input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark
<b>Übelkeit vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
<b>Erbrechen vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
<b>Lichtempfindlichkeit vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
<b>Lärmempfindlichkeit vorhanden?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	

<b>Während dieser 2 Stunden:</b> Haben Sie innerhalb der 2 Stunden nach der Einnahme von „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“ andere Schmerzmittel eingenommen?	<input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/> <b>Ja, welche?</b> _____ <b>weil:</b> <input type="checkbox"/> vorsichtshalber <input type="checkbox"/> ungenügende Wirkung <input type="checkbox"/> anderer Grund: _____
---	--

<b>Nach diesen 2 Stunden:</b> Haben Sie innerhalb von 2-24 Stunden erneut mäßig starke bis starke Kopfschmerzen gehabt?	<input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/> <b>Ja. Wenn ja,</b> haben Sie wegen dieser neuen Kopfschmerzen erneut Schmerzmittel eingenommen? <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/> <b>Ja, welche?</b> _____
--	--

**Bitte beurteilen Sie das Medikament „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“:**Wirkung gegen Ihre Kopfschmerzen?  sehr gut  gut  mäßig  schlechtWirkung auf eventuelle andere Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit?  sehr gut  gut  mäßig  schlechtWie gut haben Sie das Medikament vertragen?  sehr gut  gut  mäßig  schlechtSind im Zusammenhang mit der Einnahme von „Aspirin® Migräne bei migränebedingten Kopfschmerzen“ Symptome aufgetreten, die Ihrer Meinung nach **nicht** im Zusammenhang mit Ihrer Migräne-Erkrankung stehen? **Nein** **Ja, bitte im folgenden ankreuzen welche:**

- |  |  |   |  |
|--|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Übelkeit      | <input type="checkbox"/> Magenschmerzen      | <input type="checkbox"/> Durchfälle     | <input type="checkbox"/> allgemeine Magen-/Darmbeschwerden |
| <input type="checkbox"/> Erbrechen     | <input type="checkbox"/> Schwindel           | <input type="checkbox"/> Sehstörungen   | <input type="checkbox"/> Ohrensausen                       |
| <input type="checkbox"/> Schläfrigkeit | <input type="checkbox"/> Anfälle von Atemnot | <input type="checkbox"/> Hautausschläge | <input type="checkbox"/> Schwellungen im Gesichtsbereich   |

 andere: \_\_\_\_\_

Gibt es andere Medikamente, die Ihnen bisher bei Migräne geholfen haben?

 **Nein** **Ja, folgende:** \_\_\_\_\_

## FRAGEBOGEN

gyno Canesten®

Sehr geehrte Patientin,

wie Sie vielleicht wissen, ist die 1- und 3-Tages-Therapie mit **gyno Canesten®** bereits seit einigen Jahren nicht mehr verschreibungspflichtig. Die guten Erfahrungen, die seither beim Einsatz von **gyno Canesten®** in der Selbstmedikation gemacht wurden, sollen jetzt mit Ihrer Hilfe im Rahmen einer Untersuchung erfaßt werden, um weitere Erkenntnisse zur Anwendungssicherheit und Wirksamkeit von **gyno Canesten®** zu gewinnen.

Dabei kommt es uns besonders auf Ihre persönlichen Erfahrungen mit gynäkologischen Pilzkrankungen und deren Behandlung mit **gyno Canesten®** an. Selbstverständlich bleiben Ihre Angaben anonym.

Durch Ihre Mitwirkung an dieser Untersuchung unterstützen Sie uns auch bei der Erarbeitung patientengerechter Informationsmaterials. Denn der Mangel an verständlichen Informationen ist möglicherweise ein Grund dafür, daß es zum Thema Vaginalpilzinfektionen nach wie vor viele Vorurteile und Mißverständnisse gibt, die den Umgang mit dieser Erkrankung erschweren.

Wir möchten Sie bitten, die Fragen auf der Rückseite zu beantworten und den Bogen nach der Behandlung mit **gyno Canesten®**, spätestens aber nach zwei Wochen, im beiliegenden Umschlag in Ihrer Apotheke abzugeben. Die Fragebogen werden von Ihrer Apotheke gesammelt und an uns zurückgeschickt.

Sollten Sie Fragen zu Ihrer Erkrankung haben oder weitergehende Informationen zur dieser Untersuchung wünschen, wird Sie Ihr Apotheker gern beraten.

Für Ihre Teilnahme und das Interesse an **gyno Canesten®** möchten wir uns schon im voraus bedanken und wünschen Ihnen vor allem eine gute Gesundheit.

Mit freundlichen Grüßen

Ihre  
Bayer Vital GmbH & Co. KG

Apothekenstempel

1. Wie alt sind Sie? \_\_\_\_ Jahre

2. Sind Sie berufstätig?

ja  nein

3. Sie haben in der Apotheke gyno Canesten® zur Behandlung einer gynäkologischen Pilzinfektion gekauft. Für welche Applikationsform von gyno Canesten® haben Sie sich entschieden?

1-Tages-Therapie

gyno Canesten® 1 Vaginaltabletten

gyno Canesten® 1 Vaginalcreme

gyno Canesten® 1 Kombipackung

3-Tages-Therapie

gyno Canesten® 3 Vaginaltabletten

gyno Canesten® 3 Vaginalcreme

gyno Canesten® 3 Kombipackung

4. Wie stark wurden Sie durch die Beschwerden beeinträchtigt? (Mehrfachnennung möglich)

gar nicht

hatte lediglich geringe Beeinträchtigungen

habe auf Geschlechtsverkehr verzichtet

fühlte mich allgemein krank

die seelische Belastung war schlimmer als die körperlichen Beschwerden

war in meinen Freizeitaktivitäten eingeschränkt

Sonstige: \_\_\_\_\_

5. Wie lange litten Sie vor Behandlungsbeginn bereits unter diesen Beschwerden?

\_\_\_\_\_ Tage    \_\_\_\_\_ Wochen    \_\_\_\_\_ Monate

➔ bitte wenden

**6. Welche Gründe haben Sie bewegt, das Präparat in der Apotheke zu kaufen? (Mehrfachnennung möglich)**

- Ich war mir sicher, an einer gynäkologischen Pilzinfektion erkrankt zu sein.  
 Ich werde in meiner Apotheke gut beraten.  
 Ich war vorher bei meinem Gynäkologen.  
 Mir ist es unangenehm, zum Gynäkologen zu gehen.  
 Meine Beschwerden waren nicht so ausgeprägt.  
 Ich wollte möglichst schnell mit einer wirksamen Behandlung beginnen.  
 Ein Termin beim Frauenarzt war mir zu umständlich.

Sonstiges: \_\_\_\_\_

**7. Wie beurteilen Sie die Behandlung mit gyno Canesten®? Bitte kreuzen Sie an, welche Aussagen zutreffen oder nicht!**

Ja    Nein

- Mit dem Behandlungserfolg war ich zufrieden.  
  Die Behandlung war schnell und unkompliziert.  
  Die Handhabung des Applikators bereitete keine Probleme.

Bemerkungen: \_\_\_\_\_

**8. Wie lange dauerte es vom Beginn der Behandlung mit gyno Canesten® bis zur Besserung Ihrer Beschwerden?**

\_\_\_\_\_ Stunden    \_\_\_\_\_ Tage

**9. Wie sind Sie zu gyno Canesten® gekommen? (Mehrfachnennung möglich)**

- Ich kenne es aus der Werbung und habe es selbst gekauft.  
 Ich habe mich durch Presseveröffentlichungen über das Thema „Vaginalmykosen“ und die Behandlungsmöglichkeiten informiert.  
 Meine Ärztin/mein Arzt hat es mir empfohlen.  
 Meine Ärztin/mein Arzt hat es mir früher schon einmal auf Rezept verordnet.  
 Meine Apothekerin/mein Apotheker hat es mir empfohlen.

Sonstiges: \_\_\_\_\_

**10. Wie würden Sie sich bei einer erneuten Infektion verhalten?**

- Ich würde mich wieder in der Apotheke beraten lassen.  
 Ich würde eher meinen Frauenarzt aufsuchen.  
 Ich würde ein Medikament in der Apotheke kaufen und im Anschluß an die Behandlung bei meinem Frauenarzt eine Kontrolluntersuchung vornehmen lassen.  
 Ich würde ein Medikament in der Apotheke kaufen und bei weiterhin bestehenden Beschwerden meinen Frauenarzt aufsuchen.

Sonstiges: \_\_\_\_\_

**11. Wie häufig waren Sie in den vergangenen 24 Monaten an einer gynäkologischen Pilzinfektion erkrankt?**

- 1x     2x     3x     4x     häufiger als 4x (wie oft? \_\_\_\_\_ mal)

**12. Welche zusätzlichen Serviceleistungen wünschen Sie sich von Ihrer Apotheke?**

- intensive Beratung  
 Informationsmaterial wie z.B. Broschüren  
 Angebote zum persönlichen Gesundheits-Check (z.B. Blutdruck, Cholesterin)  
 Informations-Aktionstage

Meine Anregungen: \_\_\_\_\_

*Vielen Dank für Ihre Angaben, die selbstverständlich völlig anonym behandelt werden.*

## FRAGEBOGEN

gyno Canesten®

Sehr geehrte Patientin,

wie Sie vielleicht wissen, ist die 1- und 3-Tages-Therapie mit **gyno Canesten®** bereits seit einigen Jahren nicht mehr verschreibungspflichtig. Die guten Erfahrungen, die seither beim Einsatz von **gyno Canesten®** in der Selbstmedikation gemacht wurden, sollen jetzt mit Ihrer Hilfe im Rahmen einer Untersuchung erfasst werden, um weitere Erkenntnisse zur Anwendungssicherheit und Wirksamkeit von **gyno Canesten®** zu gewinnen.

Dabei kommt es uns besonders auf Ihre persönlichen Erfahrungen mit gynäkologischen Pilzkrankungen und deren Behandlung mit **gyno Canesten®** an. Selbstverständlich bleiben Ihre Angaben anonym.

Durch Ihre Mitwirkung an dieser Untersuchung unterstützen Sie uns auch bei der Erarbeitung patientengerechter Informationsmaterials. Denn der Mangel an verständlichen Informationen ist möglicherweise ein Grund dafür, dass es zum Thema Vaginalpilzinfektionen nach wie vor viele Vorurteile und Missverständnisse gibt, die den Umgang mit dieser Erkrankung erschweren.

Wir möchten Sie bitten, die Fragen auf der Rückseite zu beantworten und den Bogen nach der Behandlung mit **gyno Canesten®**, spätestens aber nach zwei Wochen, im beiliegenden Umschlag in Ihrer Apotheke abzugeben. Die Fragebogen werden von Ihrer Apotheke gesammelt und an uns zurückgeschickt.

Sollten Sie Fragen zu Ihrer Erkrankung haben oder weitergehende Informationen zu dieser Untersuchung wünschen, wird Sie Ihr Apotheker gern beraten.

Für Ihre Teilnahme und das Interesse an **gyno Canesten®** möchten wir uns schon im Voraus bedanken und wünschen Ihnen vor allem eine gute Gesundheit.

Mit freundlichen Grüßen

Ihre  
Bayer Vital GmbH & Co. KG

Apothekenstempel

1. Wie alt sind Sie? \_\_\_\_\_ Jahre

2. Sind Sie berufstätig?

ja  nein

3. Sie haben in der Apotheke gyno Canesten® zur Behandlung einer gynäkologischen Pilzinfektion gekauft. Für welche Applikationsform von gyno Canesten® haben Sie sich entschieden?

1-Tages-Therapie

- gyno Canesten® 1 Vaginaltabletten  
 gyno Canesten® 1 Vaginalcreme  
 gyno Canesten® 1 Kombipackung

3-Tages-Therapie

- gyno Canesten® 3 Vaginaltabletten  
 gyno Canesten® 3 Vaginalcreme  
 gyno Canesten® 3 Kombipackung

4. Wie stark fühlten Sie sich durch Ihre Beschwerden beeinträchtigt? (Mehrfachnennung möglich)

- gar nicht.  
 Ich hatte lediglich geringe Beeinträchtigungen.  
 Ich habe auf Geschlechtsverkehr verzichtet.  
 Ich fühlte mich allgemein krank.  
 Die seelische Belastung war schlimmer als die körperlichen Beschwerden.  
 Ich war in meinen Freizeitaktivitäten eingeschränkt.

Sonstige: \_\_\_\_\_

5. Wie lange litten Sie vor Behandlungsbeginn bereits unter diesen Beschwerden?

\_\_\_\_\_ Tage    \_\_\_\_\_ Wochen    \_\_\_\_\_ Monate

➔ bitte wenden

**6. Warum haben Sie das Präparat in der Apotheke gekauft?  
(Mehrfachnennung möglich)**

- Ich war mir sicher, an einer gynäkologischen Pilzinfektion erkrankt zu sein.  
 Ich werde in meiner Apotheke gut beraten.  
 Ich war vorher bei meinem Gynäkologen.  
 Meine Beschwerden waren nicht so stark ausgeprägt.  
 Ich wollte möglichst schnell mit einer wirksamen Behandlung beginnen.

Sonstiges: \_\_\_\_\_

**7. Wie beurteilen Sie die Behandlung mit gyno Canesten®? Bitte kreuzen Sie an, welche Aussagen zutreffen oder nicht!**

Ja    Nein

- Mit dem Behandlungserfolg war ich zufrieden.  
  Die Behandlung war schnell und unkompliziert.  
  Der Applikator erwies sich als anwendungsfreundlich.

Bemerkungen: \_\_\_\_\_

**8. Innerhalb welchen Zeitraums ab Behandlungsbeginn mit gyno Canesten® haben sich Ihre Beschwerden gebessert?**

\_\_\_\_\_ Stunden    \_\_\_\_\_ Tage

**9. Wie sind Sie auf gyno Canesten® aufmerksam geworden? (Mehrfachnennung möglich)**

- Ich kenne es aus der Werbung und habe es selbst gekauft.  
 Ich habe mich durch Presseveröffentlichungen über das Thema „Vaginalmykosen“ und die Behandlungsmöglichkeiten informiert.  
 Meine Ärztin/mein Arzt hat es mir empfohlen.  
 Meine Ärztin/mein Arzt hat es mir früher schon einmal auf Rezept verordnet.  
 Meine Apothekerin/mein Apotheker hat es mir empfohlen.

Sonstiges: \_\_\_\_\_

**10. Wie würden Sie sich bei einer erneuten gynäkologischen Pilzinfektion verhalten?  
(Mehrfachnennung möglich)**

- Ich würde mich wieder in der Apotheke beraten lassen.  
 Ich würde eher meinen Frauenarzt aufsuchen.  
 Ich würde ein Medikament in der Apotheke kaufen und im Anschluss an die Behandlung bei meinem Frauenarzt eine Kontrolluntersuchung vornehmen lassen.  
 Ich würde ein Medikament in der Apotheke kaufen und bei weiterhin bestehenden Beschwerden meinen Frauenarzt aufsuchen.

Sonstiges: \_\_\_\_\_

**11. Wie häufig ist bei Ihnen innerhalb der letzten 24 Monate eine gynäkologische Pilzinfektion aufgetreten?**

- 1x     2x     3x     4x     häufiger als 4x (wie oft? \_\_\_\_\_ mal)

**12. Wie bewerten Sie die fachliche Beratung in Ihrer Apotheke?**

Ich bin mit der Beratung

- sehr zufrieden  
 zufrieden  
 nicht zufrieden

*Vielen Dank für Ihre Angaben, die selbstverständlich völlig anonym behandelt werden.*

Bayer AG  
CC-D/Med.Wiss.  
Leverkusen

**gyno Canesten®**  
**Felduntersuchung**

Zentrums-Nr.:

<b>Erstuntersuchung</b> Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 8px;">Tag    Monat    Jahr</small>	<b>Kontrolluntersuchung</b> Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 8px;">Tag    Monat    Jahr</small>
--	--

**PATIENTIN**

Initialen:    Alter:   Jahre

Besteht Schwangerschaft?  nein     ja    ➔ falls ja, wieviele Woche:

**ANAMNESE**

Symptome seit:    Tagen

Ersterkrankung

Rezidiv ➔ letzte Infektion vor:   Wochen      Monaten      Jahren

➔ Häufigkeit vulvovaginaler Mykosen:  mal pro Jahr

**Bestanden zu Therapiebeginn weitere Erkrankungen ?**  
(Bitte zutreffendes ankreuzen)

	nein	ja
Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schilddrüsenerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
geschwächte körpereigene Abwehr (z. B.: Tumorerkrankungen, Leukämie, Aids, sonstige Infektionen ?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstiges: _____ <small>(bitte in Druckbuchstaben ausfüllen)</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SYMPTOME**

**Erstuntersuchung**

	leicht	mittel	schwer
Juckreiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brennen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
verstärkter Fluor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rötung/Schwellung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dysurie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dyspareunie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Kontrolluntersuchung**

	nicht mehr vorhanden	leicht	mittel	schwer
Juckreiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brennen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
verstärkter Fluor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rötung/Schwellung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dysurie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dyspareunie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bayer AG  
CC-D/Med.Wiss.  
Leverkusen

**gyno Canesten®**  
**Felduntersuchung**

Zentrums-Nr.:

**VORBEHANDLUNG DURCH DIE PATIENTIN**



nein

ja ➔ wenn ja, von: 

Monat	Jahr	

 bis: 

Monat	Jahr	

➔ mit: \_\_\_\_\_  
(Bitte in Druckbuchstaben)

**DIAGNOSTIK**



Klinische Untersuchung  
➔ Ausdehnung der Infektion  Vulva  Vagina  Perianalregion

Nativpräparat \_\_\_\_\_  
(Befund bitte in Druckbuchstaben)

Pilzkultur \_\_\_\_\_  
(Befund bitte in Druckbuchstaben)

**DIAGNOSE**



Vaginalmykose

Mischinfektion \_\_\_\_\_  
(Befund bitte in Druckbuchstaben)

**THERAPIE**

(Bitte entsprechend dem Präparat und der Darreichungsform ankreuzen)

	Vaginaltabletten	Vaginalcreme	Kombipackung
gyno Canesten 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gyno Canesten 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gyno Canesten 6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

zusätzliche Therapie  nein  ja ➔ wenn ja, welche:

(Bitte in Druckbuchstaben ausdrücken)

**THERAPIEBEURTEILUNG**



geheilt  gebessert  unverändert  verschlechtert

Bayer AG  
CC-D/Med.Wiss.  
Leverkusen

**gyno Canesten®**  
**Felduntersuchung**

Zentrums-Nr.:

**UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE**

nein  ja ➔ bitte füllen Sie die Tabelle vollständig aus.

unerwünschtes Ereignis	1.	2.	3.																								
ernst oder lebensbedrohlich ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja																								
aufgetreten am:	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Tag</td><td>Monat</td><td>Jahr</td><td> </td></tr> </table>					Tag	Monat	Jahr		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Tag</td><td>Monat</td><td>Jahr</td><td> </td></tr> </table>					Tag	Monat	Jahr		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Tag</td><td>Monat</td><td>Jahr</td><td> </td></tr> </table>					Tag	Monat	Jahr	
Tag	Monat	Jahr																									
Tag	Monat	Jahr																									
Tag	Monat	Jahr																									
beendet am:	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Tag</td><td>Monat</td><td>Jahr</td><td> </td></tr> </table>					Tag	Monat	Jahr		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Tag</td><td>Monat</td><td>Jahr</td><td> </td></tr> </table>					Tag	Monat	Jahr		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Tag</td><td>Monat</td><td>Jahr</td><td> </td></tr> </table>					Tag	Monat	Jahr	
Tag	Monat	Jahr																									
Tag	Monat	Jahr																									
Tag	Monat	Jahr																									
Intensität 1=leicht 2=mittel 3=schwer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Zusammenhang mit gyno Canesten 1=wahrscheinlich 2=möglich 3=unwahrscheinlich 4=nicht beurteilbar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Verlauf (mehrere Antworten möglich) 1=reversibel 2=gebessert 3=unverändert 4=verschlechtert 5=verlängerter KH-Aufenthalt 6=verstorben, bitte unten erläutern 7=unvollständige Nachuntersuchung	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																								
Gegenmaßnahmen (mehrere Antworten möglich) 1=keine 2=Dosisreduktion 3=Absetzen und Neubeginn 4=Absetzen der Prüfmedikation 5=Gegenmedikation 6=andere, bitte unten erläutern	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																								

**Wichtiger Hinweis:** Bitte informieren Sie bei ernstesten oder lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignissen sofort die **BAYER AG** (Inst. für AMS Tel. Nr.:0202/368880)

**Weitere Informationen zu den unerwünschten Ereignissen:**

(Bitte in Druckbuchstaben ausfüllen)

Datum \_\_\_\_\_

**Unterschrift, Praxisstempel**  
(bei Gemeinschaftspraxen bitte den Namen des behandelnden Arztes unterstreichen)



**Frage 5: Viele Frauen haben nur wenig Informationen über gynäkologische Pilzkrankungen. Woher stammen Ihre Informationen über die Erkrankung?**

(Sie können auch mehrere Möglichkeiten ankreuzen)

- Habe bisher auch wenig oder keine Information
- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Gynäkologe                                      | <input type="checkbox"/> Anzeigen  |
| <input type="checkbox"/> Apotheker                                       | <input type="checkbox"/> Info-Telefon  |
| <input type="checkbox"/> Freundin  | <input type="checkbox"/> Broschüren aus der Apotheke   |
| <input type="checkbox"/> Mutter, Tochter, Schwester,<br>andere Verwandte | <input type="checkbox"/> Berichte in Zeitschriften   |
| <input type="checkbox"/> Persönliche Erfahrung                           | <input type="checkbox"/> Sonstige _____<br><small>(Bitte in Druckbuchstaben angeben)</small> |

**Frage 6: Welche Informationen zur Erkrankung und zur Anwendung des Medikamentes würden Sie sich zusätzlich wünschen ?**

(Sie können auch mehrere Möglichkeiten ankreuzen)

- Umfassendere Beratung/Erklärung durch den Gynäkologen
- Ausführlichere Erklärungen im Beipackzettel
- Persönliche Beratung in der Apotheke
- Schriftliches Informationsmaterial wie Broschüren, Ratgeber usw.
- Sonstiges \_\_\_\_\_  
(Bitte in Druckbuchstaben angeben)

**Frage 7: Frauen haben oft Hemmungen, über gynäkologische Pilzinfektionen zu sprechen. Mit wem reden Sie über dieses Thema ?**

(Sie können auch mehrere Antworten ankreuzen)

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Mit meinem Gynäkologen                                | <input type="checkbox"/> Mit Arbeitskolleginnen                           |
| <input type="checkbox"/> Mit Freundin  | <input type="checkbox"/> Grundsätzlich nur mit Frauen                     |
| <input type="checkbox"/> Mit Mutter, Tochter, Schwester,<br>sonstige Verwandte | <input type="checkbox"/> Auch mit Männern                                 |
| <input type="checkbox"/> Mit Partner/Ehemann                                   | <input type="checkbox"/> Ich spreche überhaupt nicht über<br>dieses Thema |

**Frage 8: In vielen Partnerschaften/Ehen ergeben sich durch gynäkologische Pilzinfektionen Probleme. Wie reagierte Ihr Partner, als sie mit ihm über die Infektion gesprochen haben?**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Hatte Verständnis   | <input type="checkbox"/> War gleichgültig                         |
| <input type="checkbox"/> Hatte kein Verständnis  | <input type="checkbox"/> Habe nicht mit ihm darüber<br>gesprochen |
| <input type="checkbox"/> Fragte nach der Ursache für die Infektion                         | <input type="checkbox"/> Hatte zu dieser Zeit keinen Partner      |
| <input type="checkbox"/> Verzichtete für die Zeit der Behandlung<br>auf Geschlechtsverkehr |   |

**Frage 9: Eine gynäkologische Pilzinfektion ist keine gefährliche Erkrankung. Für die betroffenen Frauen jedoch stellt sie häufig eine große körperliche oder seelische Belastung dar. Welche Beeinträchtigungen hatten Sie durch die Infektion?**

(Sie können auch mehrere Möglichkeiten ankreuzen)

- Gar keine
- Die körperlichen Beschwerden haben mich nur wenig beeinträchtigt
- Mußte auf Geschlechtsverkehr verzichten
- Konnte mich nicht richtig auf meine üblichen Tätigkeiten konzentrieren
- Fühlte mich allgemein krank
- Die seelische Belastung war schlimmer als die körperlichen Beschwerden
- War in meinen Freizeitaktivitäten eingeschränkt
- Hatte das Gefühl, daß man mir die Erkrankung anmerkt/ansieht
- Fühlte mich nur noch als "halbe Frau", unattraktiv, etc.

**Frage 10: Wie würden Sie sich bei einer erneuten Infektion verhalten?**

- Meinen Gynäkologen aufsuchen
- In der Apotheke ein Medikament gegen gynäkologische Pilzinfektionen kaufen, und im Anschluß an die Behandlung eine Kontrolluntersuchung durch meinen Gynäkologen durchführen lassen
- In der Apotheke ein Medikament gegen gynäkologische Pilzinfektionen kaufen und bei weiterhin bestehenden Beschwerden meinen Gynäkologen aufsuchen
- Sonstiges \_\_\_\_\_  
(Bitte in Druckbuchstaben angeben)

**Frage 11: Aus statistischen Gründen brauchen wir zur Auswertung dieser Umfrage einige persönliche Daten von Ihnen. Wie bereits erwähnt, werden diese Angaben völlig anonym behandelt.**

a) In den vergangenen 24 Monaten bin ich

- 1x     2x     3x     4x     häufiger als 4x

an einer gynäkologischen Pilzinfektion erkrankt

b) Wie oft gehen Sie durchschnittlich pro Jahr zum Gynäkologen ?

- 1x     2x     3x     4x     häufiger als 4x

c) Ich bin berufstätig

- nein     ja

d) Wieviele Personen, Sie eingeschlossen, leben in Ihrem Haushalt?

- 1     2     3     4     mehr als 4 Personen

**Wir bedanken uns für Ihre Bemühungen und bitten Sie, Ihren ausgefüllten Fragebogen im beiliegenden Rückumschlag zurückzusenden.**

Bayer Vital GmbH & Co. KG  
CC-D/Wiss.  
Köln

**ANWENDUNGSBEOBACHTUNG MIT  
GYNO CANESTEN® 1**

Zentrum Nr.:

**DIE PATIENTIN WIRD MIT GYNO CANESTEN 1 (1-TAGES-THERAPIE) BEHANDELT**  
 ja  nein → Falls nein, bitte diesen Beobachtungsbogen nicht verwenden!

**ERSTUNTERSUCHUNG**  
 Datum (Tag/Monat/Jahr):

**KONTROLLUNTERSUCHUNG**  
 (FRÜHESTENS NACH 4-5 TAGEN)  
 Datum (Tag/Monat/Jahr):

**PATIENTINNEN-DATEN**  
 Initialen: . . Alter:  Besteht Schwangerschaft?  nein  ja, Woche

**ANAMNESE**  
 Symptome seit:  Tagen  
 Ersterkrankung  
 Rezidiv → letzte Infektion vor  Wochen  Monaten  Jahren  
 → Häufigkeit vulvovaginaler Mykosen:  mal pro Jahr  
**Bestanden zu Therapiebeginn weitere Erkrankungen? (Zutreffendes bitte ankreuzen)**  
 Diabetes mellitus  
 Schilddrüsenerkrankungen  
 geschwächte körpereigene Abwehr (z.B. Tumorerkrankungen, Leukämie, Aids, andere Infektionen)  
 Sonstiges: \_\_\_\_\_  
(Bitte in Druckbuchstaben ausfüllen)

**VORBEHANDLUNG DURCH DIE PATIENTIN**  nein  ja, bitte angeben:  
**Medikament/Therapie** \_\_\_\_\_  
(Bitte in Druckbuchstaben ausfüllen)  
 von   bis    
Monat Jahr Monat Jahr  
 \_\_\_\_\_  
(Bitte in Druckbuchstaben ausfüllen)  
Monat Jahr Monat Jahr

**SYMPTOME BEI ERSTUNTERSUCHUNG**  
 (Zutreffendes bitte ankreuzen)

	leicht	mittel	schwer
Juckreiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brennen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
verstärkter Fluor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rötung/Schwellung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dysurie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dyspareunie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SYMPTOME BEI KONTROLLUNTERSUCHUNG**  
 Bei neu aufgetretenen Symptomen bitte einen "Bogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse" ausfüllen (UE-Register)

	nicht mehr vorhanden	leicht	mittel	schwer
Juckreiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brennen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
verstärkter Fluor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rötung/Schwellung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dysurie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dyspareunie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wincker Norimed  
Praterstr. 17  
90429 Nürnberg

## ERHEBUNGSBOGEN GYNO CANESTEN ARZT 1998

Bayer Vital GmbH & Co. KG  
CC-D/Wiss.  
Köln

### ANWENDUNGSBEOBACHTUNG MIT GYNO CANESTEN® 1

#### DIAGNOSTIK

- Klinische Untersuchung → Ausdehnung der Infektion:  Vulva  Vagina  Perianalregion
- Nativpräparat \_\_\_\_\_  
(Befund bitte in Druckbuchstaben)
- Pilzkultur \_\_\_\_\_  
(Befund bitte in Druckbuchstaben)

#### DIAGNOSE

- Vaginalmykose \_\_\_\_\_  
(Befund bitte in Druckbuchstaben)
- Mischinfektion \_\_\_\_\_  
(Befund bitte in Druckbuchstaben)

#### THERAPIE MIT GYNO CANESTEN 1

- Vaginaltabletten  Vaginalcreme  Kombipackung

#### UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Traten im Verlauf der Therapie mit gyno Canesten 1 unerwünschte Ereignisse auf?  
(z.B. neu aufgetretene Begleiterkrankungen, Beschwerden oder Symptome, Unfälle etc.)

- nein  ja → Bitte füllen Sie einen "Bogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse" (UE-Register) vollständig aus!

#### BEURTEILUNG DES THERAPIEERFOLGS DURCH DEN ARZT

- geheilt  gebessert  unverändert  verschlechtert

#### ZUFRIEDENHEIT DER PATIENTIN...

- |                              | sehr gut                 | gut                      | mäßig                    | schlecht                 |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| mit dem Therapieerfolg       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| mit der Anwendungssicherheit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

\_\_\_\_\_  
Datum (Tag/Monat/Jahr)

\_\_\_\_\_  
Unterschrift, Praxisstempel

(bei Gemeinschaftspraxen: bitte den Namen des teilnehmenden Arztes unterstreichen)

Anwendungsbeobachtung Lefax® Tropfen  
zur symptomatischen Behandlung von Säuglingskoliken

Zentrums-/Patienten-Nr.

### Aufnahmevisite

Datum der Visite/ Therapiebeginn:   ,   ,

Bitte geben Sie den Eltern das zugehörige Tagebuch mit der gleichen Nummer wie im Dokumentationsbogen und informieren Sie die Eltern über die Bedeutung der Tagebuch-Angaben. Bitte erinnern Sie auch an die Weiterleitung des Tagebuchs per Post.

#### Demografie des Säuglings:

Geschlecht	Geburtsdatum	Initialen	Gewicht
männlich	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg
weiblich		V N	

*Ist der Säugling bereits früher schon einmal mit Lefax® Tropfen behandelt worden?*

Nein

Ja Falls ja, wann zuletzt? Datum:   ,

Mit welcher Dosis? 1 Pumpstoß 2 Pumpstöße mehr als 2 Pumpstöße

Anzahl der Anwendungen pro Tag

*Wie lautet die aktuelle behandlungsrelevante Diagnose?*

Dreimonatskolik sonstiges:

*Welche Art der Beschwerden sollen mit Lefax® Tropfen behandelt werden?*

Blähungen Blähbauch häufiger Abgang von Darmgasen  
Darmgeräusche häufiges Aufstoßen sonstiges

*Seit wann bestehen die aktuellen Beschwerden?*  Wochen

*Mit welcher Einzeldosis Lefax® Tropfen soll der Säugling aktuell behandelt werden?*

1 Pumpstoß 2 Pumpstöße mehr als 2 Pumpstöße

*Wie häufig soll über den Tag behandelt werden?*

zu jeder Mahlzeit beim Auftreten einer Schreiatacke anders:

*Liegen beim Säugling Begleiterkrankungen vor?*

Nein Ja Falls Ja, welche?

*Erhält der Säugling Begleitmedikamente?*

Nein Ja Falls Ja, welche?

Anwendungsbeobachtung Lefax® Tropfen  
zur symptomatischen Behandlung von Säuglingskoliken

Zentrums-/Patienten-Nr.

### Folgevisite

Datum der Visite     ,  ,

Bitte erfragen Sie bei den Eltern das Tagebuch und fügen Sie dieses ggf. zu den Unterlagen für den Rückversand. Beachten Sie dabei die richtige Zuordnung von Tagebuch und Patientenbogen. Besprechen Sie mit den Eltern auch die nachfolgend genannten Fragen!

Von wem wurde oder wird das Tagebuch verschickt?

durch die Eltern                      durch den Arzt

Wie lange wurde der Säugling mit Lefax® Tropfen behandelt?                        Tage

Wie häufig wurde der Säugling mit Lefax® Tropfen behandelt?

Anzahl der Anwendungen pro Tag: \_\_\_\_\_

Wann wurde der Säugling mit Lefax® Tropfen behandelt?

zu jeder Mahlzeit                      zu jeder Schreiattacke                      anders \_\_\_\_\_

Mit welcher Einzeldosis wurde der Säugling tatsächlich mit Lefax® Tropfen behandelt?

1 Pumpstoß                      2 Pumpstöße                      mehr als 2 Pumpstöße

Wie beurteilen Sie die Wirksamkeit der Behandlung mit Lefax® Tropfen?

sehr gut                      gut                      mäßig                      schlecht

Kam es unter der Therapie zu Unerwünschten Ereignissen?

Nein                      Ja

Falls ja, dokumentieren Sie diese auf dem vorgesehenen und der Mappe beigelegten Berichtsbogen für Unerwünschte Ereignisse und fügen Sie den Bogen hier bei!

Wurde die Therapie mit Lefax® Tropfen abgebrochen?

Nein                      Ja                      Falls ja, weshalb? \_\_\_\_\_

Empfehlen Sie die Fortführung der Therapie?

Ja                      Nein                      Falls nein, weshalb? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Datum/ Unterschrift/ Praxisstempel

**Wir bedanken uns sehr herzlich für Ihre Teilnahme! Bitte stecken Sie den Bogen ggf. zusammen mit dem Tagebuch in den beigelegten Umschlag und informieren Sie unseren Außendienst über die Fertigstellung der Mappen, damit dieser sie abholen kann! Oder senden Sie die Unterlagen direkt an die folgende Adresse:**

**Winicker Norimed GmbH, Praterstr. 17, 90429 Nürnberg**

Zentrums-/Patienten-Nr.

Anwendungsbeobachtung  
Lefax<sup>®</sup> Tropfen  
zur symptomatischen Behandlung  
von Säuglingskoliken

**Patienten-Tagebuch**

## LEFAX TROPFEN PATIENTEN-TAGEBUCH

Anwendungsbeobachtung Lefax® Tropfen  
zur symptomatischen Behandlung von Säuglingskoliken

Zentrums-/Patienten-Nr. \_\_\_\_\_

Sie werden Ihren Säugling mit Lefax® Tropfen behandeln. Um mehr Informationen über die Wirksamkeit, Verträglichkeit und die Anwendung unter Alltagsbedingungen von Lefax® Tropfen bei der Behandlung von Säuglingskoliken zu erhalten, bitten wir Sie um Ihre Mithilfe. Bitte füllen Sie zu Beginn der Behandlung die nachfolgenden Fragen auf den Seiten 1 und 2 aus und führen dann während der nächsten 7 Tage der Behandlung das Tagebuch auf Seite 3. Nach Ablauf der 7 Tage bitten wir Sie, die Fragen auf Seite 4 zu beantworten und das ausgefüllte Tagebuch im beigefügten Rückumschlag zur Auswertung zu schicken. Als Dankeschön für Ihre Unterstützung erhalten Sie eine Aufmerksamkeit, wenn Sie uns Ihre Adresse auf dem Etikett auf Seite 5 mitteilen. Ihre Daten werden vertraulich behandelt.

Geschlecht des Säuglings: männlich weiblich      Geburtsdatum: \_\_, \_\_, \_\_, \_\_      Alter des Säuglings (in Wochen): \_\_\_\_\_  
Gewicht des Säuglings: \_\_, \_\_, \_\_ kg      Initialen    V    N

Handelt es sich um Ihr Erstgeborenes?      Ja      Nein, um das \_\_\_\_ Kind

Sind Sie als Betreuungsperson berufstätig?      Nein      Ja      vollberufstätig      teilzeit

Welche Beschwerden des Säuglings sollen mit Lefax® Tropfen behandelt werden?

Blähungen      aufgetriebener Bauch/ Blähbauch      häufiger Abgang von Darmgasen      Damngeräusche      häufiges Aufstoßen  
sonstiges: \_\_\_\_\_

Wer hat Ihnen die Anwendung der Lefax® Tropfen bei Ihrem Baby empfohlen?

Arzt      Apotheker      Hebamme      Freunde, Bekannte      andere: \_\_\_\_\_

Wurde es auf Rezept verordnet?      Ja      /      Nein, ich habe es in der Apotheke selbst gekauft

Seite 1

Anwendungsbeobachtung Lefax® Tropfen  
zur symptomatischen Behandlung von Säuglingskoliken

Zentrums-/Patienten-Nr. \_\_\_\_\_

Seit wann bestehen bei Ihrem Baby die Beschwerden (Angaben bitte in Wochen)? Seit ca. \_\_\_\_\_ Wochen

Wie wird Ihr Baby derzeit ernährt?

Stillen      Stillen und Fläschchen

Wenn Sie Ihr Baby stillen, vermeiden Sie Lebensmittel, die Blähungen auslösen können (z.B. Kohl, Lauch, Zwiebeln)?      Nein      Ja

Wenn Sie Ihr Baby stillen, nehmen Sie derzeit Medikamente ein?

Nein      Ja      Falls ja, welche Medikamente (Name)? \_\_\_\_\_

nur Fläschchen      sonstige Zufütterung (Gabe von Brei etc.): \_\_\_\_\_

Wird eine besondere hypoallergene Säuglingsmilchnahrung gegeben ?      Ja      Nein

Besteht beim Säugling eine Milchzuckerunverträglichkeit (Lactoseintoleranz)?      Ja      Nein

Wurden bereits andere Maßnahmen zur Behandlung der Beschwerden durchgeführt?

Nein      Ja      Wenn ja, welche?

Allgemeine Maßnahmen (Wärmeflasche, Bauchmassage, „Fliegergriff“)

Gestaltung eines regelmäßigen Tagesablaufs

Gabe von (Kräuter-) Tees

Ernährungsumstellung bei stillenden Müttern

andere: \_\_\_\_\_

Bitte beantworten Sie auf der nächsten Seite die Fragen einmal vor Beginn der Anwendung sowie im Verlauf der Anwendung mit Lefax® Tropfen während der nächsten 7 Tage einmal täglich.

Seite 2

LEFAX TROPFEN PATIENTEN-TAGEBUCH

Anwendungsbeobachtung Lefax® Tropfen zur symptomatischen Behandlung von Säuglingskoliken

Zentrums-/Patienten-Nr.

**Bitte beantworten Sie zu Beginn und während der Anwendung die Fragen in der Tabelle:**

Bitte notieren Sie auf der rechten Seite das Datum	Durchschnittlicher Tag vor Beginn der Lefax®-Anwendung	Tag 1:	Tag 2:	Tag 3:	Tag 4:	Tag 5:	Tag 6:	Tag 7:
		[Datum]						
Anzahl der Schreiatacken (Anzahl/Tag):								
Durchschnittliche Dauer der Schreiatacken (in Minuten)								
Intensität der Schreiatacken (Lautstärke):	durchdringend laut laut mäßig laut	durchdringend laut laut mäßig laut	durchdringend laut laut mäßig laut	durchdringend laut laut mäßig laut	durchdringend laut laut mäßig laut	durchdringend laut laut mäßig laut	durchdringend laut laut mäßig laut	durchdringend laut laut mäßig laut
Anzahl der Anwendungen/Tag								
Zeitpunkt der Anwendungen	zur Mahlzeit bei Attacke	zur Mahlzeit bei Attacke	zur Mahlzeit bei Attacke	zur Mahlzeit bei Attacke	zur Mahlzeit bei Attacke	zur Mahlzeit bei Attacke	zur Mahlzeit bei Attacke	zur Mahlzeit bei Attacke
Anzahl Pumpstöße je Anwendung	2 1 mehr als 2	2 1 mehr als 2	2 1 mehr als 2	2 1 mehr als 2	2 1 mehr als 2	2 1 mehr als 2	2 1 mehr als 2	2 1 mehr als 2

Seite 3

Anwendungsbeobachtung Lefax® Tropfen zur symptomatischen Behandlung von Säuglingskoliken

Zentrums-/Patienten-Nr.

**Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen nachdem Sie Lefax® Tropfen 7 Tage angewendet haben:**

Hat Ihr Baby während der Behandlung noch zusätzliche Medikamente erhalten?  
 Nein Ja Falls ja, welche? Medikament (Name): \_\_\_\_\_

Kam es im Laufe der Anwendung bei Ihrem Baby zu Beschwerden, die Sie auf die Einnahme der Lefax® Tropfen zurückführen?  
 Nein Ja Falls ja, welche? \_\_\_\_\_

Kam es im Laufe der Anwendung bei Ihrem Baby zu Veränderungen der Stuhlbeschaffenheit?  
 Nein Ja Falls ja, welche? \_\_\_\_\_

Ist Ihr Baby im Laufe der Behandlung krank geworden?  
 Nein Ja Falls ja, welche Krankheit? \_\_\_\_\_

Wurden während der Anwendung mit Lefax® Tropfen noch andere Maßnahmen zur Behandlung der Beschwerden durchgeführt?  
 Nein Ja Falls ja, welche? Allgemeine Maßnahmen (Wärmeflasche, Massage, „Fliegergriff“) Gestaltung eines geregelten Tagesablaufs Gabe von (Kräuter-)Tee Ernährungsumstellung bei stillenden Müttern andere: \_\_\_\_\_

Wie beurteilen Sie die Wirksamkeit der Behandlung mit Lefax® Tropfen?  
 sehr gut gut mäßig schlecht Falls schlecht, weshalb? \_\_\_\_\_

Wie beurteilen Sie die Praktikabilität der Dosierpumpe?  
 sehr praktisch praktisch mäßig praktisch unpraktisch Falls unpraktisch, weshalb? \_\_\_\_\_

Wie haben Sie die Lefax® Tropfen verabreicht?  
 direkt in das Fläschchen mit dem Löffel anders \_\_\_\_\_

Haben Sie die Behandlung mit Lefax® Tropfen vor Ablauf der 7 Tage abgebrochen?  
 Nein Ja Falls ja, warum haben Sie die Behandlung abgebrochen? \_\_\_\_\_

Setzen Sie die Anwendung mit Lefax® Tropfen fort? Ja Nein Falls nein, weshalb? \_\_\_\_\_

Seite 4

## LEFAX TROPFEN PATIENTEN-TAGEBUCH

Anwendungsbeobachtung Lefax® Tropfen  
zur symptomatischen Behandlung von Säuglingskoliken

Zentrums-/Patienten-Nr.

**Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme und Unterstützung!**

*Haben Sie Interesse an einer kleinen Aufmerksamkeit aus unserem Hause als „Dankeschön“ für Ihre Mitarbeit?*

*Dann tragen Sie auf dem nachfolgenden Etikett Ihren Namen und Ihre Adresse ein (Versand nur innerhalb Deutschlands). Wir versichern Ihnen, dass Ihre Daten vertraulich behandelt werden und für Werbezwecke nicht weitergereicht werden. Sie erhalten nach Eingang der Unterlagen unsere Aufmerksamkeit per Post!*

Vorname: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_

Strasse /Hausnr: \_\_\_\_\_

PLZ/ Ort: \_\_\_\_\_

**Lefax® Tropfen**

**Wirkstoff:** Simeticon **Anwendungsgebiet:** Übermäßige Gasbildung und Gasansammlung im Magen-Darm-Bereich (Meteorismus) mit gastrointestinalen Beschwerden wie Blähungen, Völlegefühl und Spannungsgefühl im Oberbauch. Zur symptomatischen Behandlung von Säuglingskoliken (3-Monats-Koliken). Verstärkte Gasbildung nach Operationen. Vorbereitung diagnostischer Untersuchungen im Bauchbereich zur Reduzierung von Gasschatten (Sonographie, Röntgen).  
**Hinweis:** enthält Sorbinsäure, bitte Packungsbeilage beachten.

*Zu Risiken und Nebenwirkungen lesen Sie die Packungsbeilage und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.*

## Fragebogen

**Talcid®**

Felduntersuchung

798 4

Sehr geehrte Kundin, sehr geehrter Kunde,

Sie haben in Ihrer Apotheke Talcid® erworben. Für Ihren Apotheker und für uns als Hersteller ist es besonders wichtig, mehr über Ihre persönlichen Erfahrungen bei der Anwendung von Talcid® bei Magenbeschwerden zu erfahren. Die Sammlung der Daten im Rahmen dieser Untersuchung ist von wissenschaftlicher Bedeutung, um Aufschluss über die Anwendungspraxis und Wirksamkeit zu erhalten.

Durch Ihre Mitarbeit leisten Sie einen wertvollen wissenschaftlichen Beitrag. Bitte schauen Sie bei der Einnahme von Talcid® auf die Uhr, damit Sie uns sagen können, wann die Besserung der Beschwerden eingetreten ist. Beginnen Sie dann mit der Beantwortung der Fragen und geben Sie den ausgefüllten Bogen im beiliegenden Umschlag in Ihrer Apotheke ab oder schicken Sie ihn direkt an uns zurück. Selbstverständlich werden alle in dieser Umfrage erhobenen Daten anonym und vertraulich behandelt.

Für Ihre Mitarbeit möchten wir uns schon im voraus bedanken.

Mit freundlichen Grüßen

Bayer Vital GmbH & Co. KG

*Achtung!*

*Bitte unbedingt vor  
Abgabe an Ihren  
Kunden stempeln!*

*Apothekenstempel*

**Talcid®, Talcid® forte, Talcid® Suspension**

**Wirkstoff:** Hydrotalcit

**Anwendungsgebiete:** Talcid, Talcid Suspension:

Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, Magenschleimhautentzündung, zur symptomatischen Behandlung bei

Sodbrennen und säurebedingten Magenbeschwerden.

Talcid forte: Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, zur symptomatischen Behandlung bei Sodbrennen und säurebedingten Magenbeschwerden.

Zu Risiken und Nebenwirkungen lesen Sie die Packungsbeilage und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

**Packungsgrößen:**

Talcid, Talcid forte: 10, 20, 100 Kautabletten

Talcid Suspension: 20, 50 Portionsbeutel

Bayer Vital GmbH & Co. KG, D-51368 Leverkusen

Stand: September 1998

1. Wie alt sind Sie?  Jahre  männlich  weiblich

Falls weiblich, liegt derzeit eine Schwangerschaft bei Ihnen vor?

Ja  Nein

2. Haben Sie heute zum ersten Mal ein Magentherapeutikum eingenommen?

Ja  Nein

3. Welche Art der Magenbeschwerden oder Erkrankung behandeln Sie oder möchten Sie mit Talcid behandeln?

	leicht	mittel	schwer
<input type="checkbox"/> Magenschmerzen/Druck im Oberbauch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Sodbrennen/saures Aufstossen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Schwangerschaftsbedingtes Sodbrennen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Völlegefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Gastritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Sonstiges:			
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Bitte wenden -

## Fragebogen

**Talcid®**  
Felduntersuchung

4. Worauf führen Sie Ihre Magenbeschwerden zurück? (Mehrfachnennungen möglich)
- Ernährung/bestimmte Lebensmittel       Stress in Beruf oder Privatleben
- Genussmittel (Alkohol, Zigaretten)       Medikamente (z.B. Rheumamittel)
- Erkrankungen des Magens (z.B. Gastritis)       Sonstiges: \_\_\_\_\_
5. Wie häufig treten Ihre Magenbeschwerden auf?
- häufig (mehr als 2 mal pro Monat)
- gelegentlich (2-3 mal pro Quartal)
- selten (2-3 mal pro Jahr)
6. Haben Sie bereits früher schon einmal Talcid verwendet?
- Nein       Ja      Falls ja, wann haben Sie es zuletzt genommen?  /   
Monat      Jahr
7. Bevorzugen Sie bei der Einnahme Talcid Kautabletten oder eher die Talcid Suspension?
- Talcid Kautabletten       Talcid forte Kautabletten       Talcid Suspension
8. Wieviele Kautabletten oder Beutel nehmen Sie durchschnittlich am Tag? (Anzahl)
- Talcid Kautabletten       1-2       3-4       5-6       7-8       mehr als 8
- Talcid forte Kautabletten       1       2       3       4       mehr als 4
- Talcid Suspension       1       2       3       4       mehr als 4
9. Wie oft nehmen Sie Talcid ein?
- häufig (mehr als 2 mal pro Monat)
- gelegentlich (2-3 mal pro Quartal)
- selten (2-3 mal pro Jahr)
10. Wann nehmen Sie Talcid ein? (Mehrfachnennungen möglich)
- nach der Mahlzeit       vor dem Schlafengehen       bei Bedarf
11. Haben sich Ihre Beschwerden durch die Einnahme von Talcid gebessert?
- Ja, deutlich       ja, aber mäßig       nein, eher nicht
12. Wie lange dauert es, bis sich Ihre Beschwerden nach der Einnahme von Talcid bessern?
- 0-5 min.       6-10 Min.       11-15 min.       länger
13. Hatten Sie während der Anwendung von Talcid Beschwerden, die Sie auf die Einnahme von Talcid zurückführen?
- Nein, keine       Ja      Falls ja, welche? \_\_\_\_\_

*Wir bedanken uns ganz herzlich für Ihre Mitarbeit!*  
*Ihre Bayer Vital GmbH & Co. KG*

# ASPIRIN<sup>®</sup> PLUS C

3973

## Felduntersuchung

### Felduntersuchung zu **ASPIRIN<sup>®</sup> PLUS C** bei Schmerzen und Fieber im Rahmen von Erkältungskrankheiten

Sehr geehrte Kundin, sehr geehrter Kunde,

Sie haben in Ihrer Apotheke **Aspirin<sup>®</sup> plus C** erworben. Ihrer Apotheke und der Firma Bayer ist es besonders wichtig, Sie bei der Behandlung durch Beratung, Informationsmaterial und ein hochwertiges Produkt optimal zu unterstützen. Hierzu ist es für uns von wissenschaftlicher Bedeutung, mehr über Ihre ganz persönlichen Erfahrungen mit Schmerzen und Fieber bei Erkältungskrankheiten zu erfahren.

Deshalb beantworten Sie dazu bitte die nachfolgenden Fragen, und schicken Sie den ausgefüllten Bogen im beiliegenden Freiumschlag an uns zurück. Selbstverständlich werden alle in dieser Untersuchung erhobenen Daten anonym und vertraulich behandelt. Sie leisten durch Ihre Mitarbeit einen wertvollen wissenschaftlichen Beitrag.

Im voraus schon vielen Dank für Ihre Teilnahme und Ihr Interesse.

Mit freundlichen Grüßen

Bayer Vital GmbH & Co. KG

Wie alt sind Sie? \_\_\_\_\_ Jahre  weiblich  männlich

#### Sie leiden unter Schmerzen und/oder Fieber im Rahmen einer Erkältung?

Bitte beurteilen Sie die Stärke (soweit zutreffend).

	sehr stark	stark	mittel	leicht
<input type="checkbox"/> Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Halsschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Fieber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### Seit wann bestehen diese Beschwerden?

- Kopfschmerzen seit \_\_\_\_\_ Tagen.  
 Halsschmerzen seit \_\_\_\_\_ Tagen.  
 Gliederschmerzen seit \_\_\_\_\_ Tagen.  
 Fieber seit \_\_\_\_\_ Tagen.

#### In welcher Dosierung haben Sie Aspirin<sup>®</sup> plus C zur Behandlung dieser Beschwerden erstmalig eingenommen?

\_\_\_\_\_ Tabletten

#### Wie schnell haben sich die Beschwerden daraufhin gebessert?

	0-10 Min.	10-20 Min.	20-30 Min.	30-40 Min.	40-50 Min.	50-60 Min.	>60 Min.
<input type="checkbox"/> Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/> Halsschmerzen	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/> Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/> Fieber	<input type="checkbox"/>						

- bitte wenden -

**ASPIRIN<sup>®</sup> PLUS C**

**Haben Sie Aspirin<sup>®</sup> plus C nach der erstmaligen Einnahme in diesem Krankheitsverlauf erneut eingenommen?**

Nein  Ja, nach \_\_\_\_\_ Stunden in einer Dosierung von \_\_\_\_\_ Tabletten.

**Warum/wegen welcher Beschwerden haben Sie Aspirin<sup>®</sup> plus C erneut eingenommen?**

---

**Wie beurteilen Sie den Erfolg Ihrer Behandlung mit Aspirin<sup>®</sup> plus C ...**

**... in bezug auf Schmerzen und Fieber?**

sehr gut  gut  befriedigend  nicht ausreichend

**... in bezug auf Ihr Allgemeinbefinden?**

sehr gut  gut  befriedigend  nicht ausreichend

**Begründung:** \_\_\_\_\_

---

**Was schätzen Sie an Aspirin<sup>®</sup> plus C besonders?**

---

**Was gefällt Ihnen nicht an Aspirin<sup>®</sup> plus C?**

---

**Bei welchen Beschwerden verwenden Sie Aspirin<sup>®</sup> plus C sonst noch?**

Kopfschmerzen/Migräne  Regelschmerzen  Zahnschmerzen  
 Gelenk- und Muskelschmerzen  Fieber  Kater

**Haben Sie generell Beratungsbedarf bei Schmerzen und Fieber im Rahmen von Erkältungskrankheiten?**

Nein  Ja, in Form von  persönlicher Beratung  Broschüren

**Wie wichtig ist es, daß Ihnen in der Apotheke fachlich ausgebildete Berater zur Verfügung stehen?**

sehr wichtig  wichtig  weniger wichtig

**Unter welchen Umständen würden Sie einen Arzt aufsuchen?**

- Wenn die Symptome zu lange anhalten.  
 Wenn sich die Symptome verschlimmern.  
 Wenn Sie eine Krankmeldung benötigen.  
 Wenn die selbstgekauften Arzneimittel nicht gewirkt haben.

**Achtung!**

**Bitte unbedingt vor  
Abgabe an Ihren  
Kunden stempeln!**

*Apothekenstempel*

**Aspirin<sup>®</sup> plus C**

**Anwendungsgebiete:** Leichte bis mittelstarke Kopfschmerzen, Fieber, auch bei Erkältungskrankheiten.

**Hinweise:** Längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes anwenden. Bei Kindern und jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen wegen des möglichen Auftretens eines Reye-Syndroms nur auf ärztliche Anweisung und nur dann anwenden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken.

**Zu Risiken und Nebenwirkungen lesen Sie die Packungsbeilage und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.**

Bayer Vital GmbH & Co. KG, D-51368 Leverkusen  
Stand: 09/1999

## Ergebnisse der statistischen Auswertung gyno Canesten

		p-Wert	
		Einzeltest	angepasst <sup>(5)</sup>
<b>apothekenbasierte AWB 1997 versus apothekenbasierte AWB 2000</b>			
Alter <sup>(1)</sup>	ns	0,528	1
Berufstätigkeit <sup>(2)</sup>	ns	1	1
Häufigkeit der Infektion <sup>(3)</sup>	ns	0,285	1
keine Beeinträchtigung <sup>(2)</sup>	ns	0,164	1
geringe Beeinträchtigung <sup>(2)</sup>	*	< 0,001	< 0,001
Verzicht auf Geschlechtsverkehr <sup>(2)</sup>	*	< 0,001	< 0,001
allgemeines Krankheitsgefühl <sup>(2)</sup>	ns	< 0,01	0,117
seelische Belastung schlimmer als körperliche Beschwerden <sup>(2)</sup>	*	< 0,001	< 0,001
Einschränkung der Freizeitaktivitäten <sup>(2)</sup>	*	< 0,001	< 0,001
Besuch des Gynäkologen bei Rezidiv <sup>(2)</sup>	ns	0,606	1
Selbstmedikation mit abschließender Arzt-Kontrolle bei Rezidiv <sup>(2)</sup>	ns	0,113	1
Selbstmedikation mit Arzt-Besuch bei persistierenden Beschwerden <sup>(2)</sup>	ns	0,201	1
Zufriedenheit mit Behandlungserfolg <sup>(2)</sup>	ns	0,518	1
<b>apothekenbasierte AWBs gepoolt versus Patientinnenfragebogen artzgestützte Studie 1994</b>			
Berufstätigkeit <sup>(2)</sup>	*	< 0,001	< 0,001
Häufigkeit der Infektion <sup>(3)</sup>	*	< 0,001	< 0,001
keine Beeinträchtigung <sup>(2)</sup>	*	< 0,001	< 0,001
geringe Beeinträchtigung <sup>(2)</sup>	*	< 0,001	< 0,001
Verzicht auf Geschlechtsverkehr <sup>(2)</sup>	*	< 0,01	< 0,05
allgemeines Krankheitsgefühl <sup>(2)</sup>	ns	0,046	0,506
seelische Belastung schlimmer als körperliche Beschwerden <sup>(2)</sup>	ns	0,698	1
Einschränkung der Freizeitaktivitäten <sup>(2)</sup>	*	< 0,01	< 0,05
Besuch des Gynäkologen bei Rezidiv <sup>(2)</sup>	*	< 0,001	< 0,001
Selbstmedikation mit abschließender Arzt-Kontrolle bei Rezidiv <sup>(2)</sup>	*	< 0,001	< 0,001
Selbstmedikation mit Arzt-Besuch bei persistierenden Beschwerden <sup>(2)</sup>	*	< 0,001	< 0,001
<b>apothekenbasierte AWBs gepoolt versus artzgestützte Studien 1994 und 1998 gepoolt</b>			
Zufriedenheit Behandlungserfolg Patientin versus Beurteilung Therapieerfolg Arzt <sup>(2)</sup>	ns	< 0,01	0,073
Alter <sup>(1)</sup>	*	< 0,001	< 0,001
<b>artzgestützte Studie 1994 versus artzgestützte Studie 1998</b>			
Therapiebeurteilung Arzt <sup>(2)</sup>	*	< 0,001	< 0,01
Alter (Patientinnen 1994 versus Arzt 1998) <sup>(1)</sup>	ns	0,728	1
<b>artzgestützte Studie 1998</b>			
Zufriedenheit mit Therapieerfolg Patientin versus Beurteilung Therapieerfolg Arzt <sup>(4)</sup>	*	< 0,001	< 0,001

ns: nicht signifikant

<sup>(1)</sup> U-Test<sup>(2)</sup> exakter Test von Fisher in 2 x 2 Kontingenztafeln<sup>(3)</sup> Simulationsversion des exakten Tests von Fisher in 2 x 5 Kontingenztafeln<sup>(4)</sup> Simulationsversion des exakten Tests von Patefield in geordneten n x m Kontingenztafeln<sup>(5)</sup> angepasst an die Zahl der durchgeführten Tests nach Bonferroni-Hochberg

**Ergebnisse der statistischen Auswertung Lefax Tropfen**

		p-Wert	
		Einzeltest	angepasst <sup>(5)</sup>
<b>Patiententagebücher gesamt</b>			
Anzahl der Schreiattacken <sup>(1)</sup>	*	< 0,001	< 0,05
Dauer der Schreiattacken <sup>(1)</sup>	*	< 0,001	< 0,05
Intensität der Schreiattacken <sup>(1)</sup>	*	< 0,001	< 0,05
<b>Dokumentationsbogen Arzt versus korrespondierende Patiententagebücher Eltern</b>			
Beurteilung Wirksamkeit <sup>(1)</sup>	ns	0,068	0,816
Anzahl Pumpstöße	*	0,001	0,017
Empfehlung Arzt versus erste Angabe Eltern <sup>(1)</sup>			
Anzahl Pumpstöße (Folgevisite Arzt versus letzte Angabe Eltern) <sup>(1)</sup>	ns	0,005	0,080
Zeitpunkt der Anwendung (Empfehlung Arzt versus erste Angabe Eltern) <sup>(1)</sup>	ns	0,951	1
Zeitpunkt der Anwendung (Folgevisite Arzt versus letzte Angabe Eltern) <sup>(1)</sup>	ns	0,298	1
<b>Patiententagebücher Verordnung versus Patiententagebücher Selbstmedikation</b>			
Alter <sup>(2)</sup>	ns	0,011	0,165
Geschlecht <sup>(4)</sup>	ns	0,297	1
Gewicht <sup>(2)</sup>	ns	0,233	1
Berufstätigkeit Eltern <sup>(3)</sup>	ns	0,271	1
Dauer der aktuellen Beschwerden <sup>(2)</sup>	ns	0,931	1
Zeitpunkt der Anwendung <sup>(3)</sup>			
- vorher	ns	0,058	0,754
- nachher	ns	0,586	1
Anzahl der Anwendungen pro Tag <sup>(2)</sup>			
Anzahl der Pumpstöße <sup>(2)</sup>	ns	0,085	0,935
Beurteilung Wirksamkeit <sup>(2)</sup>	ns	0,057	0,754
Nebenwirkungen <sup>(4)</sup>	ns	0,645	1
Praktikabilität <sup>(2)</sup>	ns	1	1
	ns	0,778	1

ns: nicht signifikant

<sup>(1)</sup> Vorzeichenrangtest von Wilcoxon<sup>(2)</sup> U-Test<sup>(3)</sup> Chi-Quadrat-Test<sup>(4)</sup> exakter Test von Fisher in 2 x 2 Kontingenztafeln<sup>(5)</sup> angepasst an die Zahl der durchgeführten Tests nach Bonferroni-Hochberg

**Bekanntmachung über die Zulassung und  
Registrierung von Arzneimitteln**  
(Empfehlungen zur Planung und Durchführung  
von Anwendungsbeobachtungen)  
vom 12. November 1998

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) kann nach § 28 Absatz 3a Arzneimittelgesetz (AMG) anordnen, daß nach der Zulassung eines Arzneimittels Erkenntnisse bei der Anwendung systematisch gesammelt, dokumentiert und ausgewertet werden. Nach § 67 Absatz 6 AMG hat der pharmazeutische Unternehmer Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen. Derartige Anwendungsbeobachtungen können, soweit sie wissenschaftlich geplant und sorgfältig durchgeführt wurden, als anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial im Sinne von § 22 Absatz 3 AMG, in die Nutzen/Risiko-Bewertung bekannter Arzneimittel einbezogen werden. Die Verordnung nach § 26 AMG über die Arzneimittel-Prüfrichtlinien ( BAnz. Nr. 96a vom 20. Mai 1995) führt im 5. Abschnitt Nr. 1 aus, daß neue Untersuchungen nicht zu fordern sind, wenn sich die für eine Beurteilung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit notwendigen Angaben aus dem anderen wissenschaftlichen Erkenntnismaterial, darunter auch Anwendungsbeobachtungen, entnehmen lassen.

Ergebnisse von Anwendungsbeobachtungen sind allerdings nur dann im Zulassungs- oder Nachzulassungsverfahren als wissenschaftliches Erkenntnismaterial verwertbar, wenn Planung und Durchführung wissenschaftlich nachvollziehbaren Kriterien entsprechen. Das BfArM hat daher, unter Berücksichtigung der im Rahmen von Zulassungs- und Nachzulassungsverfahren gewonnenen Erfahrungen, in Zusammenarbeit mit Sachverständigen aus den Kommissionen nach § 25 Absatz 6 und Absatz 7 AMG sowie unter wesentlicher Mitarbeit von Sachverständigen der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen erstellt. Die Empfehlungen sollen bei der Planung und Durchführung neuer Anwendungsbeobachtungen berücksichtigt werden. Abweichungen sind ausreichend zu begründen.

Bereits früher durchgeführte Anwendungsbeobachtungen können als anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial anerkannt werden, wenn an Hand der Kriterien dargelegt wird, daß sich die erforderlichen Informationen aus diesen Untersuchungen ergeben.

**Empfehlungen** werden nachfolgend bekanntgemacht.

Berlin, den 12. November 1998

22-A-12510-24302/97

Bundesinstitut für Arzneimittel und  
Medizinprodukte

Prof. Dr. A. Hildebrandt

Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von  
Anwendungsbeobachtungen

vom  
**12 November 1998**

### **Präambel**

In der Folge der 1986 vorgenommenen Anfügung von Abs. 6 an § 67 Arzneimittelgesetz (AMG)<sup>1</sup> wurden Untersuchungen verschiedenster Zielsetzung mit dem Begriff "Anwendungsbeobachtung" belegt. Explizit verwendet wurde der Begriff in behördlichen Regelungen zum ersten Mal 1989 im Abschnitt 5.1 der Arzneimittelprüfrichtlinien bei der Aufzählung der Formen möglichen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials bei der behördlichen Beurteilung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln mit bekanntem Wirkstoff. Anwendungsbeobachtungen (AWB) sind aus dem Regelungsbereich der Richtlinien zur Guten Klinischen Praxis (Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates vom 03. September 1997, KOM(97) 369) ausdrücklich ausgenommen. Es ist somit eine einheitliche Definition der AWB und der mit diesem Instrument erreichbaren Erkenntnisziele nötig.

Die folgenden Ausführungen haben das Ziel, unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Vorlagen den Begriff "Anwendungsbeobachtung" zu präzisieren, sowie Empfehlungen für die Planung, Durchführung und Auswertung derartiger Untersuchungen zu geben.

### **1. Begriffsbestimmung**

Anwendungsbeobachtungen (AWB) sind Beobachtungsstudien, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung verkehrsfähiger Arzneimittel zu sammeln. Ihr besonderes Charakteristikum ist die weitestgehende Nichtbeeinflussung des behandelnden Arztes<sup>2</sup> in bezug auf Indikationsstellung sowie Wahl und Durchführung der Therapie im Einzelfall. Ziel ist die Beobachtung von Behandlungsmaßnahmen in der routinemäßigen Anwendung durch Arzt und Patient (im Rahmen dieser Empfehlungen sind hierunter auch gesunde Personen zu verstehen, etwa bei AWB von Impfungen). Eine AWB kann ohne Vergleichsgruppe, z.B. arzneimittelorientiert, oder mit zwei oder mehr zu vergleichenden Gruppen, z.B. indikationsorientiert, angelegt sein. Sie wird mit Handelsware durchgeführt.

Eine AWB ist keine klinische Prüfung gemäß §§ 40, 41 AMG. Soweit Indikationsvorgaben gemacht werden, müssen diese der zugelassenen Indikation entsprechen.

### **2. Generelle Anforderungen an AWB**

AWB erfordern eine Planung, Durchführung, Aus- und Bewertung nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis der beteiligten Disziplinen. Sie müssen eine medizinisch-wissenschaftliche Zielsetzung (Abschnitt 4) verfolgen, die als präzise Fragestellung vorab formuliert sein muß. Das gewählte Design (Basis eines Vergleichs, zeitlicher Umfang und Untersuchungsumfang beim einzelnen Patienten, Patientenzahl) und die geplanten Methoden (Datenerhebung und Auswertung) müssen zur Beantwortung dieser Frage geeignet sein. Eine AWB ist prospektiv, ggf. mit zurückverlegtem Anfangspunkt, durchzuführen und orientiert sich in Anlage und Durchführung an einer Kohortenstudie. Sie kann auch auf geeigneten pharmakoepidemiologischen Datenbeständen basieren.

### **3. Methodische Einordnung von AWB**

AWB sind eines von mehreren methodischen Instrumenten, um Erkenntnisse zu auf dem Markt verfügbaren Arzneimitteln zu gewinnen. Andere Instrumente der Therapieforschung nach der Zulassung sind Klinische Prüfungen der Phase IV sowie Fall-Kontroll-Studien, Querschnittstudien, Korrelationsstudien mit aggregierten Daten, Auswertungen von Registern und Spontan-Meldesysteme.

Die Wahl des geeigneten Instruments wird durch das Erkenntnisziel bestimmt. Für eine bestimmte Fragestellung ist deshalb zu begründen, daß das gewählte Instrument methodisch adäquat, aussagekräftig und effizient (Patientenzahl) zur Beantwortung der Frage ist.

#### 4. Ziele von AWB

Mögliche Ziele von AWB sind:

- a) das Gewinnen von Erkenntnissen über Verordnungsverhalten und Verschreibungsgewohnheiten, Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformationen, Akzeptanz und Compliance, Praktikabilität, Beachtung von Zulassungsaufgaben etc.;
- b) das Vertiefen von Erkenntnissen zu bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter routinemäßiger Anwendung (z.B. Überprüfung der zu erwartenden UAW, Häufigkeitsabschätzungen, Wechselwirkungen);  
das Gewinnen von Erkenntnissen zu bisher unbekanntem, insbesondere seltenen UAW sowie zu Wechselwirkungen;
- c) das Erweitern von Erkenntnissen zur Wirksamkeit (z.B. unter Bedingungen der routinemäßigen Anwendung; in Gruppen, die in klinische Prüfungen nicht eingeschlossen wurden, in Subgruppen; zur Charakterisierung von Non-respondern; etc.).

Ein Nachweis der Wirksamkeit allein durch AWB ist bis auf besonders begründete Ausnahmefälle nicht möglich.<sup>3</sup>

#### 5. Nichtintervention

Die Nichtintervention im Rahmen von AWB bezieht sich darauf, daß dem behandelnden Arzt keine studienspezifischen Vorgaben dazu gemacht werden,

- a) ob überhaupt oder mit welchem Arzneimittel zu therapieren ist;
- b) wie die Modalitäten der Behandlung sind (Dosis, Applikationsart);
- c) unter welchen Umständen die Therapie abgesetzt bzw. geändert wird.

Ein Arzneimittel darf nicht zu dem Zweck verschrieben werden, einen Patienten in eine AWB einzuschließen. Verordnung eines Arzneimittels und Einschluß des Patienten in eine AWB sind zwei Aspekte, die getrennt gesehen werden müssen. Diese Trennung ist z.B. dann realisiert, wenn der Patient erst für die Studie identifiziert wurde, nachdem die Entscheidung über die Therapie getroffen worden ist.

Das für einen Erkenntnisgewinn notwendige systematische Beobachten erfordert jedoch zusätzliche Vorgaben zur Erhebung von Daten sowie zu Art und Umfang der Dokumentation und deren Kontrolle; hier sind also in Abhängigkeit vom Erkenntnisziel Vorgaben bei dem behandelnden Arzt unumgänglich, um eine ausreichende Beobachtungsgleichheit und eine ausreichend hohe Qualität bezgl. Güte und Vollständigkeit der erhobenen Daten zu erreichen.

#### 6. Unterschiedliche AWB-Formen

Unterschiedliche Ziele (4a - 4c) erfordern unterschiedliche Designs und Formen von AWB. Grundsätzlich sind hier Fallserien, einarmige und mehrarmige Kohortenstudien zu unterscheiden. Für 4c, teilweise auch für 4b, haben vergleichende AWB i.S. mehrarmiger Kohortenstudien gegenüber AWB mit nur einer Behandlung die größere Aussagekraft.

Je nach Fragestellung werden die Vorgaben für die Beobachtung unterschiedlich sein. Für die unter 4a formulierten Ziele ist ein weitestgehender Verzicht auf solche Vorgaben anzustreben; hier sollte auch an die Erhebung von Daten über bereits in der Vergangenheit erfolgte oder begonnene Behandlungen gedacht werden. Für die unter 4b und 4c formulierten Ziele sind Maßnahmen zur standardisierten Erhebung der Zielgrößen nötig; dabei sollten Empfehlungen für die Durchführung diagnostischer Maßnahmen gegeben oder auf publizierte Empfehlungen (z.B. Leitlinien) hingewiesen werden.

## 7. Studienplan

Vor Beginn einer AWB ist ein Studienplan zu erstellen, der dem aktuellen Stand der medizinischen und biometrischen Wissenschaft entspricht. Seine wesentlichen Bestandteile sind der Beobachtungs- sowie der Auswertungsplan. Der Beobachtungsplan sollte sich am routinemäßigen Vorgehen ausrichten. Er soll eine strukturierte, systematische Beobachtung ermöglichen. Bei Zielsetzungen nach 4b und 4c soll er das Ziel der Beobachtungsgleichheit unterstützen.

Der Studienplan soll mindestens folgende Angaben enthalten:

- Formulierung einer (oder mehrerer) präzisen(r) Fragestellung(en) sowie eine Begründung, daß die AWB für ihre Beantwortung das geeignete Instrument ist;
- Beschreibung des Patientenzugangs und ggf. des Vorgehens zur Auswahl der beteiligten Ärzte (Zentren);
- Definition der einzubeziehenden Patienten sowie gegebenenfalls Beschreibung des Vorgehens für den Patienteneinschluß und -ausschluß;
- Beschreibung der Maßnahmen zum Erreichen von Repräsentativität (für Ärzte und Patienten)
- Festlegung der zu erhebenden Merkmale, eine Beschreibung ihrer Relevanz sowie ihrer Stellung für die Beantwortung der Fragestellung (Zielgröße, Einflußgröße, Störgröße);
- Diskussion möglicher Störgrößen und Beschreibung von Maßnahmen zu ihrer Kontrolle;
- Zeitraster der Beobachtung;
- Dauer der Studie und Abbruchkriterien;
- Beschreibung der für die Beobachtung benötigten Erhebungsinstrumente (z.B. Dokumentationsbogen);
- Begründung der Zahl einzubeziehender Patienten;
- Beschreibung von Art und Umfang der Dokumentation;
- Regelung der Berichtswege zu UAW unter Berücksichtigung der jeweils geltenden gesetzlichen Bestimmungen;
- Beschreibung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung;
- Beschreibung der statistischen Auswertung;
- Regelung der Verantwortlichkeiten (Leitung und Koordination der Beobachtungsstudie, Biometrie, Sponsor etc.);
- Regelungen für Berichterstellung einschließlich biometrischer und medizinischer Bewertung.

## 8. Qualitätssicherung

Die für epidemiologische Studien üblichen Qualitätsanforderungen gelten auch für AWB. Ziel der Qualitätssicherung ist es, mögliche Verzerrungen durch ein entsprechendes Studiendesign und/oder eine adäquate Datenanalyse zu minimieren, Vollständigkeit und Validität der Daten zu sichern sowie Mängel frühzeitig zu erkennen und zu beseitigen.

### 9. Repräsentativität

Da AWB in Ergänzung zu klinischen Prüfungen Ergebnisse bei der routinemäßigen Anwendung von Arzneimitteln liefern sollen, muß durch geeignete Maßnahmen dafür Sorge getragen werden, daß die in eine AWB einbezogenen Patienten und Ärzte sowie das therapeutische Vorgehen ein möglichst repräsentatives Abbild der medizinischen Praxis geben.

### 10. Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten einer AWB erfolgt mit problemadäquaten biometrischen Methoden. Das geplante Vorgehen ist im Studienplan vorab festzulegen; Abweichungen von diesem Vorgehen bei der Auswertung sind zu begründen.

### 11. Patientenaufklärung und -einwilligung

Bezüglich der Therapieentscheidung ist eine über die übliche ärztliche Aufklärungspflicht hinausgehende Information des Patienten nicht notwendig. Gleiches gilt für die Dokumentation, soweit die Daten im Sinne des Datenschutzes gehandhabt werden. Jedoch kann bzgl. des Umgangs mit Patientendaten (z.B. Maßnahmen zur Qualitätssicherung) sowie bzgl. zusätzlicher Vorgaben in der Beobachtung ergänzender Aufklärungsbedarf bestehen. Das Einholen der Einwilligung des Patienten ist dann erforderlich.

### 12. Interessenkonflikte, Ethik

AWB bergen eine Reihe möglicher Interessenkonflikte im Spannungsfeld zwischen Datenschutz, Schutz des Patienten, Schutz und Haftung des Arztes, Interesse des Sponsors. Die Beratung durch eine Ethikkommission kann im Falle solcher Interessenkonflikte hilfreich sein.

Im übrigen wird auf einschlägige Verordnungen (Berufsordnungen) und Gesetze sowie insbesondere auf in den einzelnen Bundesländern unterschiedliche Regelungen im Arztrecht verwiesen.

### 13. Anzeigepflichten

Gemäß § 67 Abs. 6 AMG besteht für Anwendungsbeobachtungen eine unverzügliche Anzeigepflicht. Die gemäß § 29 Abs. 1 AMG bestehenden Anzeigepflichten gelten uneingeschränkt auch bei der Durchführung von AWB.

### 14. Bericht, Archivierung

Über die Durchführung und Ergebnisse einer AWB ist innerhalb angemessener Frist ein Abschlußbericht zu erstellen, der eine biometrische Auswertung und eine Bewertung aus medizinischer Sicht enthält. Die Ergebnisse der AWB sollen nach wissenschaftlichen Kriterien publiziert werden.

Es wird empfohlen, alle Unterlagen einer AWB für spätere Zugriffe und Auswertungen mindestens 10 Jahre zu archivieren.

### 15. Erstattung und Honorierung

Die Beteiligung an einer AWB ist eine ärztliche Tätigkeit. Ein über die Regelversorgung hinaus durch die AWB entstehender Aufwand ist in Anlehnung an die ärztliche Gebührenordnung zu honorieren. Die Honorierung soll sich am Zeitaufwand für zusätzlich erforderliche Dokumentations- und andere Maßnahmen orientieren. Die Erstattung von über die Routine hinausgehenden Leistungen ist gesondert zu klären. Erstattungsfragen dürfen die wissenschaftliche Zielsetzung und die Auswahl der einzubeziehenden Patienten nicht beeinflussen.

<sup>1</sup> § 67, Abs. 6 AMG: "Der pharmazeutische Unternehmer hat Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Vereinigungen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen."

<sup>2</sup> Bei Arzneimitteln, die nicht der Verschreibungspflicht unterliegen, sind Anwendungsbeobachtungen auch bei anderen Heilberufen möglich.

<sup>3</sup> Soweit bei bekannten Arzneimitteln umfangreiches und nachvollziehbar dokumentiertes, plausibles Erfahrungswissen vorliegt, kann eine sorgfältig geplante AWB allerdings die Akzeptanz von Indikationsaussagen ermöglichen. Über die Möglichkeit der Verwendung von Ergebnissen aus AWB in den Sonderfällen, in denen die Durchführung klinischer Prüfungen nicht möglich ist, muß im jeweiligen Einzelfall entschieden werden.

---

## Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Hilfe und Unterstützung vieler Menschen nicht möglich gewesen. An dieser Stelle möchte ich mich bei einigen ganz besonders bedanken:

Mein besonderer Dank gilt meiner geschätzten Doktormutter PD Dr. Marianne Petersen-Braun für ihre wertvolle wissenschaftliche Hilfestellung, ihre Unterstützung und Motivierung, ohne die diese Arbeit nicht zu Stande gekommen wäre.

Ebenfalls besonders danken möchte ich Prof. Dr. Klaus Pietrzik, der das Korreferat übernommen hat.

Für die stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft danke ich Dr. Uwe Gessner, der mich nicht nur fachlich, sondern auch mental unterstützt hat und so zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Dr. Joachim Braun und Dr. Wilfried Collet danke ich für die angeregten Diskussionen zur statistischen Auswertung, die ein wesentliches Element der Arbeit sind.

Außerdem danke ich meinen Kollegen der wissenschaftlichen Abteilung der Bayer Vital GmbH, die immer zu fachlichen Diskussionen bereit waren.

Für die Unterstützung bei der redaktionellen Überarbeitung und die Anteilnahme an den Höhen und Tiefen bei der Erstellung dieser Arbeit danke ich Dr. Erwin Thom, Dr. Andrea Moritz und Christine Wild.