

## **Nicht-interventionelle Studien - Arten, Einsatzgebiete und Erkenntniswert**

Wie Medikamente wirken, welche Nebenwirkungen sie hervorrufen und zahlreiche andere Fragen rund um das Medikament müssen in wissenschaftlichen Untersuchungen mit Patienten systematisch erfasst werden. Einige dieser Untersuchungen – klinische Prüfungen genannt – müssen dabei strikten Vorgaben folgen. So werden beispielsweise zwei Behandlungen mit Hilfe von ausgewählten Patientengruppen in einem wissenschaftlichen Umfeld verglichen.

Es gibt aber auch Studientypen, die nicht unter die Definition einer klinischen Studie fallen, und für die in Deutschland meistens der Begriff „Anwendungsbeobachtung“ verwendet wurde. Mit der Umsetzung der EG-Richtlinie zur „Harmonisierung klinischer Prüfungen in der EU“ in deutsches Recht wurde im August 2004 die folgende Definition für nicht-interventionelle Studien neu in das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) in § 4 Nr. 23 aufgenommen:

*„...Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.“*

Im Folgenden soll dieser noch recht neue Begriff „nicht-interventionelle Studie“ in Abgrenzung zur „klinischen Prüfung“ näher erläutert werden. Außerdem werden die verschiedenen Arten nicht-interventioneller Studien einschließlich der Anwendungsbeobachtungen beschreiben.

### **Klinische Prüfungen**

Klinische Prüfungen sind wissenschaftliche Studien, bei denen durch Vorgaben z. B. zu den Einschlusskriterien für die Patienten und zur Behandlungsweise Einfluss- oder Störfaktoren weitgehend reduziert werden. Charakteristisch für klinische Prüfungen, die meist im Hinblick auf die spätere Zulassung eines Arzneimittels durchgeführt werden, sind folgende Anforderungen:

- Festlegung eines Studienprogramms (Zielrichtung und Planung der Abfolge mehrerer Studien nacheinander);
- Vorgabe eines Studienprotokolls, das u.a. die Ziele und die zu prüfende Hypothese, das Studiendesign, die Behandlungsschemata (Medikament, Dosierung und sonstige für die Studie notwendige Interventionen), die statistischen Auswertemethoden,

die Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten, die zu messenden Werte (Standardlaborwerte wie Blut-, Urin- oder Leberwerte, Konzentration oder Vorhandensein spezieller Biomarker etc.) enthält.

Jede klinische Prüfung muss von den zuständigen Behörden genehmigt und von einer Ethik-Kommission zustimmend bewertet werden.

### **Nicht-interventionelle Studien (NIS)**

Seite 2/8

Im Gegensatz zu klinischen Prüfungen betreffen nicht-interventionelle Studien (NIS) in der Regel bereits zugelassene Arzneimittel und folgen meist einem so genannten Beobachtungsplan, der u. a. die zu beobachtende Fallzahl (wie viele Patienten sollen beobachtet werden), die Auswertungsmethoden und die Beobachtungsfragen festlegt. Vorgaben für die Behandlung der Patienten im Rahmen einer NIS werden dabei aber nicht gemacht: Die Patienten werden unter normalen Praxisbedingungen behandelt. Dies ist von besonderer Bedeutung, weil viele Faktoren, die in der ärztlichen Praxis eine Rolle spielen (z.B. parallele Einnahme weiterer Arzneimittel, Einnahmetreue (Compliance) der Patienten etc.), in klinischen Studien aufgrund der Auswahlkriterien und der engen wissenschaftlichen Rahmenbedingungen nicht oder nur in engen Grenzen beobachtet werden können.

NIS verfolgen daher das Ziel, eine möglichst große Anzahl von Patienten bei einer Arzneimittelanwendung zu beobachten, zu dokumentieren und auszuwerten. Hierfür sind der Beobachtungs- und der Auswertungsplan von entscheidender Bedeutung. Gemäß dem Prinzip der Nicht-Intervention werden in eine NIS „ganz normale“ Patienten eingeschlossen, wobei im Laufe der vorgesehenen Beobachtungszeit die Befunderhebung/ Dokumentation durch den Arzt nach einheitlichen und üblichen Standards erfolgen muss. Spezielle Therapie- oder Diagnoseverfahren bzw. zusätzliche Untersuchungen dürfen nicht rein studienbedingt vorgeben werden, da es sich sonst um eine klinische Prüfung handeln würde.

Weil die Behandlung in einer NIS in den Bahnen zugelassener Anwendungsgebiete eines Medikaments verläuft, benötigt man keine zusätzliche Versicherung für die Patienten; vielmehr kommt, wie im therapeutischen Alltag, die Produkthaftpflicht des Arzneimittel-Herstellers zur Anwendung.

Im Zusammenhang mit der Thematik der NIS sind aber auch die Regelungen der gesetzlichen Krankenversicherung von entscheidender Bedeutung. So verlangt das GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz, das am 01.04.2007 in Kraft tritt, dass die Bewertung des

Nutzens bzw. der Kosten-Nutzen-Relation auf der Grundlage der in den jeweiligen Fachkreisen anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin bzw. der Gesundheitsökonomie erfolgen soll. Um den Anforderungen einer realistischen gesundheitsökonomischen Bewertung nachkommen zu können, sind dabei Daten aus dem Versorgungsalltag erforderlich. Diese ermöglichen u.a., die Wirksamkeit unter Berücksichtigung der tatsächlichen, d.h. außerhalb von eng überwachten Studien ermittelten Patientenpräferenzen, Einnahmetreue (Compliance) sowie die Einhaltung der gesetzten Therapieziele zu einzelnen Wirkstoffen abzubilden. Eines der Instrumente, um dies zu ermitteln, sind dabei NIS, die damit auch in dieser Hinsicht in der Zukunft von entscheidender Bedeutung sein werden und ihren Stellenwert weiter ausbauen werden.

**Seite 3/8**

Zu den NIS gehören folgende Studienarten:

### **1. Anwendungsbeobachtungen (AWB)**

Anwendungsbeobachtungen (AWBs) werden fast ausschließlich von Herstellern für ihre zugelassenen Arzneimittel durchgeführt.

Der Begriff „Anwendungsbeobachtung“ kommt im Arzneimittelgesetz (AMG) vor, aber es gibt hierfür keine Legaldefinition: In § 67 Abs. 6 AMG ist die Verpflichtung des pharmazeutischen Unternehmers enthalten, *„... Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener ... Arzneimittel zu sammeln...“* den Krankenkassen, kassenärztlichen Bundesvereinigungen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde anzuzeigen. *„Dabei sind Ort, Zeit und Ziel der Anwendungsbeobachtung anzugeben sowie die beteiligten Ärzte namentlich zu benennen.“*

Ab April 2007 müssen die Hersteller gemäß GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz zudem die Art und die Höhe der an die beteiligten Ärzte geleisteten Entschädigungen angeben und eine Ausfertigung der mit den Ärzten geschlossenen Verträge an den Spitzenverband der Krankenkassen übermitteln.

Festgelegt ist auch – z. B. durch die Regelungen des Kodex "Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V." ("FS Arzneimittelindustrie"-Kodex) – dass Entschädigungen, die an Ärzte für ihre Beteiligung an Untersuchungen geleistet werden, nach ihrer Art und Höhe so bemessen sein müssen, dass kein Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung des zu untersuchenden Arzneimittels entstehen kann.

Die zuständige Bundesoberbehörde kann gemäß § 28 Abs. 3a AMG im Interesse der Arzneimittelsicherheit gegenüber dem pharmazeutischen Unternehmer per Auflage anordnen, dass nach der Zulassung Erkenntnisse über die Anwendung eines Arzneimittels sys-

tematisch gesammelt, dokumentiert und ausgewertet werden müssen. Von NIS oder AWB wird in diesem Zusammenhang nicht ausdrücklich gesprochen. Weiterhin muss bedacht werden, dass nicht jede NIS oder AWB die Arzneimittelsicherheit im Fokus hat, sondern andere Aspekte wie z.B. Lebensqualität, Behandlungsverlauf, Wirksamkeit, Anwendungsverhalten unter Alltagsbedingungen. Eine pauschale Einordnung aller NIS als Sicherheitsstudien ist daher nicht sachgerecht (siehe auch Abschnitt zu PASS).

Die AWB soll eine Vielzahl von Patientenfällen dokumentieren und auswerten. Dadurch können Fragestellungen bearbeitet werden, die in klinischen Studien nicht erfasst werden können. Dazu gehören u.a. das Anwendungsverhalten der Patienten (nimmt die Patientin/der Patient seine Arznei regelmäßig und zum richtigen Zeitpunkt gemäß Gebrauchsinformation ein?) und ein breiteres Spektrum von behandelten Patienten (z.B. hinsichtlich Alter, Begleiterkrankungen; hier gibt es bei klinischen Studien klare Ein- und Ausschlusskriterien, bei AWBs nicht). Bei AWBs werden die Patienten also gezielt unter Alltagsbedingungen „beobachtet“, wobei die beteiligten Patienten viel weiter gefasst werden können als in einer klinischen Studie.

**Seite 4/8**

AWBs eignen sich daher u. a., um Fragen bezüglich Prognose, Überlebenszeit, Lebensqualität, Nutzen und Therapiekosten zu beantworten.

Beispiel:

- Anwendungsbeobachtung (CORAM) zur Betablockertherapie mit Bisoprolol bei Herzinsuffizienz in Österreich belegt Verbesserung der Lebensqualität.  
Link: <http://www.kup.at/journals/summary/1062.html>

## **2. Kohorten-Studien**

Kohorten-Studien werden meist prospektiv durchgeführt. Bei einer Kohorten-Studie wird eine ganz bestimmte Gruppe von Personen (die Kohorte) bezüglich ihrer Wahrscheinlichkeit (ob bei ihnen beispielsweise eine bestimmte Krankheit auftritt oder eine bestimmte Arzneimitteltherapie erfolgt etc.) und dem Auftreten möglicher unerwünschter Wirkungen über einen festgelegten Zeitraum beobachtet. Kohorten-Studien können auch zur Ermittlung des Auftretens und der Häufigkeit seltener unerwünschter Ereignisse dienen. Kohortenstudien werden aber auch zur Untersuchung von Langzeitauswirkungen von Arzneimitteln eingesetzt, z.B. ob die Anwendung bestimmter Arzneimittel oder sonstiger Therapien bei Säuglingen oder Kleinkindern Auswirkungen später im Erwachsenenalter hat.

Kohorten-Studien sind u.a. geeignet zur Beantwortung von Fragen bezüglich des langfristigen Behandlungserfolgs (Überlebenszeit), des Nutzens von Arzneimitteln, der Arzneimittelsicherheit und zur Erstellung von Kosten-Effektivitäts-Analysen.

Beispiele:

- Framingham Heart Study. Prospektive Kohortenstudie zum stummen Herzinfarkt und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen.  
Link: <http://www.framingham.com/heart/>
- Kohorten-Studie des Dänischen Epidemiologischen Wissenschaftszentrum in Århus, welche durch die Untersuchung von 537.303 zwischen 1991 und 1998 geborenen Kindern nachweisen konnte, dass der kombinierte Masern-, Mumps- und Röteln-(MMR)-Impfstoff keine Gesundheitsrisiken mit sich bringt.

Seite 5/8

### **3. Fall-Kontroll-Studien**

Fall-Kontroll-Studien sind retrospektive Studien; in ihnen werden also erst im Nachhinein Patientendaten ausgewertet. Sie werden typischerweise eingesetzt, um Zusammenhänge zwischen einem Risikofaktor und einer Erkrankung zu untersuchen. Dabei werden Patienten, die eine bestimmte Krankheit haben (Fälle) und eine Gruppe sonst möglichst ähnlicher Menschen, die die Krankheit nicht haben (Kontrollen) verglichen. Man möchte dabei untersuchen, ob eine Korrelation zwischen einem Risikofaktor und der Erkrankung bzw. Wirkung einer Therapie vorliegt. Für den Beweis einer Ursache-Wirkungs-Beziehung ist dies aber meist nicht ausreichend.

Um in der Fall- und der Kontrollgruppe z. B. ein ähnliches Ausgangsrisiko oder eine gleiche Alters- und Geschlechtsverteilung zu erzielen, werden oft besondere Erhebungsverfahren eingesetzt.

Fall-Kontroll-Studien dienen dazu, die Häufigkeit von Risikofaktoren in zwei Gruppen festzustellen und das relative Risiko der Erkrankung (für die z.B. das zu untersuchende Arzneimittel angezeigt ist) abzuschätzen.

Fall-Kontroll-Studien eignen sich daher im Zusammenhang mit Arzneimitteln zur Gewinnung von vergleichenden Daten zu Anwendungssicherheit, Nutzen und ggf. Lebensqualität.

Beispiel:

- Fall-Kontroll-Studie des Kompetenznetzes Maligne Lymphome; Hauptziel der Studie ist es, bekannte und vermutete Risikofaktoren für Lymphome zu untersuchen.

#### **4. Register-Studien**

Eine Register-Studie ist eine retrospektive Untersuchung, in deren Rahmen praxisbezogene Daten zu Diagnose und Therapie bei einer in einem Register vollständig erfassten Population in einem definierten Indikationsgebiet (z.B. alle Herzinfarktpatienten eines Klinikverbunds in den Jahren 2000 bis 2005) erhoben werden können. Sie kann zeigen, inwieweit die Ergebnisse randomisierter klinischer Studien auf die langfristige Routinebehandlung übertragbar sind und wie sich das Sicherheitsprofil der Therapie unter Alltagsbedingungen darstellt. Sie dienen der Sammlung und Evaluation von unerwünschten Ereignissen, können aber auch umfassende Informationen über spezifische Gesundheits-/Krankheitszustände und Therapieoptionen abbilden und werden häufig zur Aufstellung neuer wissenschaftlicher Hypothesen genutzt.

Seite 6/8

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

Beispiele:

- Register zu mit TNF-Alpha-Inhibitoren behandelten Patienten beim Deutschen Rheumaforschungszentrum in Berlin.
- Register der Deutschen Multiplen Sklerose Gesellschaft; geplant ist, bis 2009 über 10.000 Patientendatensätze zu dokumentieren und auszuwerten.  
<http://www.dmsg.de/barrierefrei/imverbund/index.php?rubrik=imverbund&sub=2&cnr=7&anr=6>
- SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study). Auf Veranlassung der europäischen Zulassungsbehörde handelt es sich hier um ein Register möglichst aller systemisch thrombolysierter Schlaganfallpatienten in zahlreichen europäischen Ländern.  
<http://www.acutestroke.org/>

### ***Post-Authorisation Safety Study (PASS)***

Eine Post-Authorisation Safety Study (PASS) stellt einen Sonderfall dar, da eine PASS – je nach Ausrichtung, Planung und Zielsetzung – als NIS oder als klinische Prüfung der Phase IV aufgesetzt werden kann. Bei der genauen Einordnung ist der Ansatz des Beobachtungsplans/Studienprotokolls von entscheidender Bedeutung.

Eine PASS dient gezielt und ausschließlich der Arzneimittelsicherheit. Sie kann entweder von den Zulassungsbehörden als Auflage bei der Zulassung weltweit eingefordert oder vom Zulassungsinhaber allein initiiert werden. Seit 2005 sind alle Hersteller verpflichtet, bereits in ihre Zulassungsanträge eine Übersicht über weitere Maßnahmen aufzunehmen, die nach der Zulassung zur Optimierung der Sicherheit des jeweiligen Arzneimittels durchgeführt werden sollen, darunter PASS.

**Seite 7/8**

PASS verfügen aber immer über einen expliziten Prüf- bzw. Beobachtungsplan und ein Prüfprotokoll zur Datenerfassung. PASS dienen der

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

Beispiel:

- PASS zur Untersuchung der Sicherheit und des Schwangerschaftsverlaufs bei der Anwendung von Patientinnen mit einer ständig erhöhten Blutplättchenzahl.  
Link: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Xagrid/H-480-PI-de.pdf> , S. 12

### Vergleich von klassischen klinischen Studien und nicht-interventionellen Studien (NIS)

|                                | Klinische Studien /<br>Klinische Prüfungen  | NIS (AWB)   |
|--------------------------------|---|---|
| Zielsetzung                    | möglichst objektiver wissenschaftlicher Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels oder einer Therapie vor der Zulassung                       | Untersuchung bestimmter Aspekte eines zugelassenen Arzneimittels bei Anwendung unter Alltagsbedingungen   |
| Bedingungen                    | Klare Vorgaben zur Behandlung und zu den einzuhaltenden Studienbedingungen  | Reine Aufnahme und Dokumentation von gemachten Beobachtungen in der Population  |
| Fokussierung                   | auf Wirksamkeit und Sicherheit  | auf Wirksamkeit, Lebensqualität oder Sicherheit   |
| Design der Studie              | Meist prospektiver Vergleich eines neuen Arzneimittels oder einer neuen Therapieform gegenüber der Standardtherapie; meist randomisiert, blind oder doppelblind | Prospektive oder retrospektive Therapiebeobachtung ggf. mit Vergleich mehrerer Wirkstoffe, Therapien, Dosierungen etc.; ohne Randomisierung oder Verblindung. |
| Vorgaben                       | strikte Vorgaben zur Behandlung laut Prüfplan und Zielsetzung; umfangreiche Ein- und Ausschlusskriterien  | Einhaltung des Beobachtungsplans, aber keine zusätzlichen Vorgaben über die normale medizinischen Praxis hinaus   |
| Vergleichspräparat             | ja (ggf. auch Placebo)  | möglich, aber nicht zwingend  |
| Betrachtung der Lebensqualität | Miterfassung z.T. möglich   | häufig Ziel einer NIS   |
| Größe der Studie               | In der Regel Hunderte bis Tausende Patienten. Im Vergleich zu NIS aber in der Regel geringere Anzahl teilnehmender Studienzentren.                              | In der Regel sehr viele Patienten (bis zu mehreren Zehntausend möglich)   |
| Patientenkollektiv             | laut Vorgaben des Prüfplans beschränkt  | sehr breit, heterogen   |