

AWB zwischen Forschung und Marketing

Kürzlich meldete die Kassenärztliche Bundesvereinigung, dass sie im Jahre 2008 rund 85.000 Fälle von Beteiligungen an Anwendungsbeobachtungen (AWB) registriert habe und dass die Ärzte dafür ein Extrahonorar von bis zu 1000 Euro je Patient

Vorschläge zur Verbesserung der Rahmenbedingungen von Anwendungsbeobachtungen

Von Christian Behles und Harald G. Schweim

kassiert haben sollen – ohne Wissen der Patienten. Der Gesundheitspolitiker Karl Lauterbach kritisierte die AWB sogleich als „legale Form der Korruption“, und „Bild“ kommentierte: „Pharmafirmen

schmieren Ärzte.“ Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller verteidigte umgehend die AWB als „ein unverzichtbares Instrument der Arzneimittelforschung“. Nun fragen sich die Autoren, ob die Ärzte korrupt und „geschmiert“ sind oder ob sie sich an Forschungen zum Wohl ihrer Patienten beteiligen.

Inhalte und Formen der AWB

AWB sind nicht-interventionelle Prüfungen, die die Bedingungen nach § 4 Abs. 23 Satz 3 Arzneimittelgesetz (AMG) erfüllen: „Nicht-interventionelle 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.“ Somit werden bei der Heilbehandlung keine Vorschriften gemacht, ob überhaupt oder mit welchen Arzneimitteln zu therapieren ist, wie die Modalitäten der Behandlung sind unter welchen Umständen die Therapie abgesetzt bzw. geändert wird [1]. AWB können u. a. als Kohortenstudien durchgeführt werden und haben ein offenes Design, d. h. Patienten und Therapeuten wissen, welche Therapie gegeben wird.

Nutzen von AWB

Das Fundament der modernen Arzneimitteltherapie ist u. a. die klinische Erforschung ihrer Wirksamkeit und Nebenwirkungen durch Studien. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) stellen in der klinischen Prüfung eines noch nicht zugelassenen Arzneistoffs den Standard dar. Um den Nutzen und die Sicherheit der medikamentösen Therapie nach der Arzneimittelzulassung zu prüfen, ist die RCT jedoch kaum geeignet. Hierfür bietet sich die AWB an [2, 3].

AWB sind nach den gemeinsamen Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zur Planung, Durchführung und Auswertung von AWB (Entwurfassung vom 9. Mai 2007) ein wichtiges Instrument der Arzneimittelforschung. Sie können der Beantwortung von Fragestellungen aus den Bereichen der Arzneimittelanwendung, Arzneimittelsicherheit und Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen dienen [1]. Neben systematischen Nachteilen, insbesondere hinsichtlich ihrer internen Validität, haben AWB auch einige Vorteile gegenüber RCT. So können AWB z. B. mit geringeren Kosten, schnell und unter Einbeziehung einer breiteren Patientenpopulation durchgeführt werden [4]. Daneben sprechen bei gewissen Fragestellungen technische und praktische Gründe eher für AWB als RCT [2]. AWB sind somit ein wichtiges Instrument der klinischen Arzneimittelforschung.



Foto: Pfizer/Deutschehand

SIND ÄRZTE, DIE IHRE PATIENTEN im Rahmen von AWB behandeln, korrupt? Diese pauschale Behauptung ist sicher falsch. Wünschenswert sind allerdings mehr verbindliche Regeln und Transparenz bei AWB

Unterschiedliche Qualität von AWB

Die Qualität von AWB und folglich ihre Aussagekraft und Objektivität werden oft kritisiert und angezweifelt. Die in sie gesetzten Erwartungen können AWB nur erfüllen, wenn ihre methodische Qualität gewährleistet und eine Beeinflussung der Durchführung von sachfremden Interessen ausgeschlossen ist. Derartige Defizite haben in der Vergangenheit nicht nur zu fragwürdigen Studien geführt, sondern auch das Instrument der AWB in der Öffentlichkeit generell abqualifiziert. Auswertungen von Studien der Jahre 1970–1980 zeigten, dass AWB den positiven Therapieeffekt im Vergleich zu RCT überbewerteten [5–10]. Daher wurde empfohlen, AWB im Rahmen der Evidence-based Medicine nicht mehr zu berücksichtigen [11].

Allerdings ergaben spätere Vergleiche von AWB und RCT bei in Medline und Cochrane gelisteten Publikationen der Jahre 1985–1998, dass die Ergebnisse häufig nicht relevant abwichen und die Ergebnisse von AWB meist nicht überschätzt wurden [12–15]. Hatte sich also die methodische Qualität von AWB verbessert [14] ?

Standards von AWB ...

Vonseiten der Wissenschaft, der Behörden und der Arzneimittelhersteller wurden zwischenzeitlich Initiativen ergriffen, um weitere Mängel auszuschließen und die Qualität sowie Transparenz der AWB sicherzustellen. Der Qualitätsstandard zur Planung, Durchführung und Auswertung von AWB wird durch die o. g. Empfehlungen des BfArM und des PEI (Entwurfassung) dokumentiert. Darin heißt es: „AWB erfordern eine Planung, Durchführung, Aus- und Bewertung nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis der beteiligten Disziplinen. Sie müssen eine medizinisch-wissenschaftliche Zielsetzung ... verfolgen, die als präzise Fragestellung vorab formuliert sein muss. Das gewählte Design ... und die geplanten Methoden ... müssen zur Beantwortung dieser Frage geeignet sein.“ Weiterhin muss „Sorge getragen werden, dass die in eine AWB einbezogenen Patienten und Ärzte sowie das therapeutische Vorgehen ein möglichst repräsentatives Abbild der medizinischen Praxis geben.“ [1]

Einige Empfehlungen mit ähnlichen Inhalten wurden zwischenzeitlich veröffentlicht:

- Empfehlungen des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien [16],
- Empfehlungen des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie (BPI) zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen [17],
- Regelungen für die Durchführung von AWB im Kodex der Freiwilligen Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie (FSA) [18],
- Pharmacovigilance Guidelines der EU [19],
- STROBE Statement der STROBE Gruppe [20].

... und ihre Umsetzung

Während somit über den Nutzen und die Qualitätsstandards von AWB im Wesentlichen Einvernehmen besteht, wird die Qualität der durchgeführten AWB weiter in der Öffentlichkeit kritisiert. Werden also die Standards nicht umgesetzt?

Hierzu gibt es unvollständige und widersprüchliche Daten. Eine Untersuchung des Wissenschaftlichen Instituts der Techniker Krankenkasse stellte die Aussagekraft und Objektivität vieler AWB infrage. Allerdings handelt es sich bei den untersuchten AWB um Studien, die zwischen Juli und Dezember 2005 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) gemeldet worden waren [21]. Die oben geschilderten Maßnahmen konnten daher bei der Planung und Durchführung dieser Studien nicht berücksichtigt werden.

Eine Befragung von VFA-Unternehmen kommt zum Ergebnis, dass nach deren eigener Ansicht sämtliche Standards der VFA-Empfehlungen umgesetzt worden sind und eingehalten werden. Alle Autoren sind allerdings Mitarbeiter von Mitgliedsfirmen und unter der Rubrik „Interessenkonflikte“ findet man bezeichnenderweise den Eintrag „keine angegeben“ [22]. Der VFA vertritt übrigens nur 50 Firmen mit 100 Tochterfirmen, während im BPI 260 und im BAH 322 Unternehmen organisiert sind. Die Frage, ob durch die Maßnahmen die angestrebte Qualitätsverbesserung von AWB erreicht worden ist, kann also noch nicht beantwortet werden. Da eine entsprechende Antwort jedoch von zentraler Bedeutung für die Anwendung dieses Instruments für die Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit und Qualität der medikamentösen Therapie ist, sollte eine derartige Untersuchung von unabhängiger Stelle durchgeführt werden.

Fehlende Qualitätsüberprüfung

Wenn nun hinsichtlich der Qualität von AWB massive Unsicherheit besteht, wäre eine externe Evaluation und Kontrolle als Voraussetzung für die Durchführung – wie bei RCT – umso wichtiger. Die Bewertung der Qualität von geplanten AWB und deren Durchführung beschränkt sich jedoch im Wesentlichen auf eine interne Evaluation durch die Forscher bzw. die finanzierenden Arzneimittelhersteller. Im Gegensatz zu klinischen Prüfungen im Sinne von § 4 Ziffer 23 Satz 1 AMG ist vor Beginn einer AWB weder eine Prüfung der wissenschaftlichen und organisatorischen Anforderungen noch eine Zustimmung durch eine Ethikkommission oder Bundesoberbehörde notwendig. Hiervon unbenommen ist die berufsrechtliche Verpflichtung zur Anhörung durch Ethikkommissionen, wobei diesen in der Regel nur eine beratende Funktion zukommt. Selbst der VFA befürwortet in seiner Selbstverpflichtung die obligatorische Einschaltung der Ethikkommission. Ob also die an einer AWB teilnehmenden Patienten ausreichend vor einer potenziellen Schädigung geschützt sind oder ob die AWB von ausreichender Qualität sein wird, sodass sie einen Nutzen für andere Patienten haben kann, entscheiden nur die durchführenden Akteure selber.

Wenn aber durch AWB den Patienten teilweise gesundheitliche Schäden durch inadäquate medikamentöse Therapien zugefügt werden, wie behauptet wird, ist dieser Zustand weder nachvollziehbar noch akzeptabel und durch die geeigneten und bewährten arzneimittelrechtlichen Instrumente zu verbessern: AWB müssten vor ihrer Durchführung einer Prüfung und Genehmigung durch Ethikkommission und die Bundesoberbehörde bedürfen.

Fehlende Patientenaufklärung

Glaubt man wiederum den Kritikern, so nehmen die Patienten an AWB teil, ohne darüber von ihren Ärzten informiert worden zu sein. Auch der BPI stellt in seinen Empfehlungen lediglich fest: „Hinsichtlich der Therapieentscheidung ist eine über die übliche ärztliche Aufklärungspflicht hinausgehende Information des Patienten nicht erforderlich.“ [17] Diese Auffassung ist auch bei den Forschern verbreitet, wie folgendes Zitat zeigt: „Eine dokumentierte Patientenaufklärung ... [ist] ebenso wenig wie eine schriftlich dokumentierte Patienteneinwilligung ... erforderlich.“ [23]

Gerade aufgrund der öffentlichen Diskussion und Kritik an AWB sollte nach Meinung der Autoren aber die ärztliche Aufklärungspflicht ebenfalls die Informationen des Patienten über die AWB-Beteiligung beinhalten, wenn auch ein unaufgeklärter Patient eher einer nicht-interventionellen, realen Versorgungssituation entspricht. Das AMG und die ärztlichen Berufsordnungen sollten dies klarstellen.

Daten nicht öffentlich zugänglich

AWB sind klinische Forschung am Menschen. Dieser Umstand und die Mitfinanzierung durch Versicherungsbeiträge rechtfertigen den Anspruch der Öffentlichkeit auf Kenntnis dieser Daten. Dies wird bei Studienbeginn durch die Eintragung in ein Studienregister und danach durch die Publikation der Daten in Fachzeitschriften realisiert. Die Anforderung wird auch seit einigen Jahren durch die Arzneimittelhersteller zugestanden.

Da zum einen die Offenlegung nur auf einer freiwilligen Selbstverpflichtung beruht sowie zum anderen die Art und Weise der Publikationen freigestellt ist, sind jedoch auch hier Defizite festzustellen. So werden, wenn überhaupt, die AWB zu beliebigen Zeitpunkten in unterschiedlichen Registern abgelegt, in denen sich die Art der Angaben auch noch unterscheiden können. Ein für den Arzt oder Forscher zuverlässiger und komplikationsloser Zugriff ist so nicht gewährleistet. Auch liegen der Zeitpunkt und die Art der Publikation im Ermessen der Unternehmer. Ein für das Marketing ungünstiges Ergebnis könnte so im Abstrakt einer Fachtagung versteckt werden, während ein positives Ergebnis sich in mehreren renommierten Fachzeitsungen, in den Produktinformationen und auf den Jahrestagungen der großen Fachgesellschaften an prominenter Stelle wiederfindet. Das Ergebnis wäre der bekannte Publication-Bias, der zu therapeutischen Entscheidungen führt, die nicht durch die wissenschaftlichen Daten gerechtfertigt sind [24–26].

Der Patientenschutz und das Anrecht der Öffentlichkeit auf die Ergebnisse der AWB legen nahe, dass die AWB vor Beginn der Durchführung in einer öffentlichen Datenbank in adäquater Form dokumentiert werden und dass dort zeitnah nach Abschluss der AWB die Ergebnisse in standardisierter Form eingegeben werden. Eine Kontrolle der Veröffentlichung sollte durch eine unabhängige Stelle erfolgen.

Fehlende Kontrolle der Selbstverwaltung

Auf die in einigen Fällen vorhandenen Missstände bei der Durchführung von AWB hatte der Gesetzgeber bereits mehrfach reagiert. So ist der Arzneimittelhersteller verpflichtet, Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, der KBV, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen. Dabei sind u. a. Ort, Zeit, Ziel und Beobachtungsplan der AWB und die beteiligten Ärzte namentlich anzugeben (§ 67 Abs. 6 AMG).

Den maßgeblichen Einrichtungen der Selbstverwaltung liegen somit die Daten vor, anhand derer missbräuchlich durchgeführte AWB identifiziert werden könnten. Allerdings scheinen mit der Lieferung dieser Daten – abgesehen von Pressemitteilungen – keine weiteren Maßnahmen verbunden zu sein. Den Autoren ist jedenfalls nur eine Auswertung von AWB der letzten Jahre bekannt. Somit scheint hier ein klassischer Datenfriedhof vorzuliegen. Wenn aber die Kritiker der ärztlichen Selbstverwaltung Recht hätten und mit unnützen oder potenziell schädlichen AWB unnötige Kosten zu Lasten der Versicherten entstehen, so sind gerade diese Institutionen aufgrund ihres gesetzlichen Auftrags dazu verpflichtet, derartige Studien zu identifizieren und zu unterbinden (z. B. § 106 Abs. 2 SGB V). Falls nötig sollten sie rechtlich für die Wahrnehmung der Aufgabe gestärkt werden.

Korruption – Marketing zulasten der Wissenschaftlichkeit

Kommen wir zu der von Karl Lauterbach erwähnten „legalen Form der Korruption“, einer typischen „Skandalisierungsformel“. Der „Skandal“ geht so weit, dass die Angaben durch die Tatbeteiligten selbst an die Selbstverwaltung (KBV) gemeldet wurden. So dürfte die Feststellung der KBV, dass Ärzte ein Extrahonorar von bis zu 1000 Euro je Patient kassiert haben, auf den pflichtgemäßen Meldungen nach § 67 Abs. 6 AMG beruhen. Denn wenn Ärzte Leistungen zulasten der GKV erbringen, müssen sie auch die Art und die Höhe der an sie im Rahmen von AWB geleisteten Entschädigungen angeben sowie jeweils eine Ausfertigung der mit ihnen geschlossenen Verträge übermitteln. Das Gesetz weist weiter darauf hin, dass diese Entschädigungen nach ihrer Art und Höhe so zu bemessen sind, dass kein Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel entsteht.

Die Informationen für die Verfolgung von „Korruption und Marketing“ im Rahmen der AWB sind also bei den für die Verfolgung zuständigen Kritikern der Verhältnisse vorhanden. Es sei dahingestellt, ob die Rechtstreue deutscher „Schmierer“ oder „Geschmierter“ so weit geht, dass sie Ihre „Untat“ in redlicher Erfüllung der gesetzlichen Verpflichtungen den sie überwachenden Institutionen angeben.

Fazit

- AWB sind ein wichtiges und notwendiges Instrument der Arzneimittelforschung. Sie können der Beantwortung von Fragestellungen aus den Bereichen der Arzneimittelanwendung, Arzneimittelsicherheit und Wirksamkeit unter Praxisbedingungen dienen.
- Kriterien sowie Standards für die Durchführung qualitativ hochwertiger AWB sind etabliert und bekannt. Trotzdem wird vermutet, dass den Patienten und Versicherten durch missbräuchliche AWB gesundheitliche und finanzielle Schäden entstehen. Hierzu fehlen systematische Untersuchungen, doch sollte der Frage nachgegangen werden.
- Um zum Schutz der Patienten und Versicherten diesen eventuellen Missbrauch von AWB zu unterbinden, müssen die zuständigen Einrichtungen durch arzneimittel- und sozialrechtliche Sicherheitsmaßnahmen zur Übernahme entsprechende Aufgaben verpflichtet werden. Die zuständigen Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen haben die AWB zu prüfen und ggf. zu verbieten.
- Die Arzneimittelhersteller sollten verpflichtet werden, AWB in einem Register zu veröffentlichen, welches auch das voraussichtliche Studienende sowie die Ergebnisse in standardisierter Form und den Ort der Publikation beinhaltet. Die Einhaltung dieser Maßnahmen ist arzneimittelrechtlich zu verankern, behördlich zu überwachen und ggf. zu erzwingen.
- Die KBV sowie der Spitzenverband Bund der Krankenkassen und die Kassen haben anhand der ihnen übermittelten Daten festzustellen, durch welche missbräuchliche AWB den Patienten oder Versicherten gesundheitliche oder finanzielle Schäden zugefügt worden sind oder ob eine inadäquate Honorierung der teilnehmenden Ärzte vorgelegen hat. Sie sind dann auch für die Durchführung notwendiger Regressverfahren zuständig und verantwortlich. Eine gesetzliche Ermächtigung sollte, falls notwendig, erfolgen. Über diese Aktivitäten sollte ein jährlicher Bericht veröffentlicht werden. ◀

Quellen

- [1] Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen – Entwurfsfassung vom 9. Mai 2007 zur Kommentierung durch die Fachöffentlichkeit.

- [2] Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *Br Med J* 1996;312:1215–1218.
- [3] Papanikolaou PN, et al. Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies. *Can Med Assoc J* 2006;174:635 – 641.
- [4] Feinstein AR. Epidemiologic analyses of causation: the unlearned scientific lessons of randomized trials. *J Clin Epidemiol* 1989;42:481–9.
- [5] Chalmers TC, et al. Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1977;297:1091.
- [6] Chalmers TC, et al. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med* 1983;309:1358–6.
- [7] Sacks H, et al. Randomized versus historical controls for clinical trials. *Am J Med* 1982;72:233–4.
- [8] Colditz GA, et al. How study design affects outcomes in comparisons of therapy. I. Medical. *Stat Med* 1989;8:441–5.
- [9] Miller JN, et al. How study design affects outcomes in comparisons of therapy. II. Surgical. *Stat Med* 1989;8:455–6.
- [10] Pocock SJ, et al. Randomized Trials or Observational Tribulations. *N. Engl J Med* 2000;342:1907–9.
- [11] Sackett DL, et al. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone 2000.
- [12] Benson K, et al. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878–86.
- [13] Concato J, et al. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1887.
- [14] Hlatky MA, et al. Comparison of predictions based on observational data with the results of randomised controlled trials of coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:237–45.
- [15] Eberhardt R, et al. Nicht-interventionelle Untersuchungen (qualifizierte Anwendungsbeobachtungen) 2.1. Instrumente nicht-interventioneller Untersuchungen. *Pharm Ind* 2006; 68(5):542-550.
- [16] VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nichtinterventionellen Studien (31. Januar 2007); www.vfa.de/de/forschung/nisdb/nis_vfa_empfehlungen.html.
- [17] Sickmüller B, Breitkopf S. „Points to Consider“ zu Anwendungsbeobachtungen. *Pharm Ind* 2009;71(5):764–769.
- [18] FSA-Kodex zur Zusammenarbeit mit Fachkreisen – § 19 Nichtinterventionelle Studien mit zugelassenen Arzneimitteln; www.fs-arzneimittelindustrie.de/kodex-fachkreise.html.
- [19] EudraLex, Vol 9A. Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (Version Sept. 2008) – 1.5.3 Design of studies – 1.5.3.1 Observational cohort studies.
- [20] Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; www.strobe-statement.org.
- [21] Dietrich ES, Benson K. Die meisten deutschen Anwendungsbeobachtungen sind zur Generierung wissenschaftlich valider Erkenntnisse nicht geeignet. *PharmacoEconomics – German Research Articles* 2009;7(1):3–14.
- [22] Hahn M, et al. Qualitätssichernde Maßnahmen in nicht-interventionellen Studien: Ergebnisse einer Umfrage unter den Mitgliedsunternehmen des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller. *GMS German Medical Science* 2008, Vol. 6.
- [23] Kori-Lindner C. Stellenwert der Anwendungsbeobachtung im Rahmen der Arzneimittelsicherheit und Arzneimittelzulassung – Möglichkeit und Grenzen. In: Hönig R, et al. Anwendungsbeobachtungen – Qualitätsstandards, praktische Durchführung, Beitrag zur Arzneimittelsicherheit. E. Habrich Verlag, Berlin 1998.
- [24] Turner EH, et al. Selective Publication of Antidepressant – Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252–6.
- [25] Ioannidis JPA. Effect of the Statistical Significance of Results on the Time to Completion and Publication of Randomized Efficacy Trials. *J Am Med Assoc* 1998;279:281–2.
- [26] Stern JM, et al. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *Br Med J* 315:1997;640–6.

Korrespondenzautor

Prof. Dr. Harald G. Schweim
Pharmazeutisches Institut
An der Immenburg 4, 53121 Bonn