

# Entwicklung eines Leitfadens zur Durchführung nicht-interventioneller Studien in Apotheken

Dissertation

zur  
Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie  
der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von  
**Franziska Häcker**  
**aus Schlema**

Marburg/Lahn 2010

Vom Fachbereich Pharmazie

der Philipps-Universität Marburg als Dissertation am 22.06.2010  
angenommen.

1. Gutachter: Prof. Dr. Hartmut Morck
2. Gutachter: Prof. Dr. Christoph Friedrich

Tag der mündlichen Prüfung am 23.06.2010

*Teneo quia teneor*



---

# Inhaltsverzeichnis

---

Zusammenfassung	ix
<b>1 Einführung</b>	<b>1</b>
1.1 Arzneimittel- und Apothekenmarkt in Deutschland . . . . .	2
1.2 Pharmacy Practice Research . . . . .	4
<b>2 Zielstellung</b>	<b>7</b>
2.1 Fragestellungen . . . . .	8
2.2 Arbeitsschritte . . . . .	8
<b>3 Methoden</b>	<b>11</b>
3.1 Regulatorische Anforderungen und epidemiologischer Kontext . . . . .	11
3.2 Empfehlungen zu AWB/NIS . . . . .	11
3.3 Systematische Literaturrecherche . . . . .	12
3.4 Analyse von apothekenbasierten AWB/NIS in Deutschland . . . . .	14
3.5 Auswertung internationaler Beobachtungsstudien in Apotheken . . . . .	14
3.6 Kriterienkatalog für den Leitfaden . . . . .	14
3.7 Pilotprojekte zur Umsetzung des Kriterienkatalogs . . . . .	15
3.8 Leitfadenerstellung . . . . .	15
<b>4 Epidemiologischer Kontext und regulatorische Anforderungen</b>	<b>17</b>
4.1 Die nicht-interventionelle Studie vor dem Hintergrund der epidemiologischen Forschung . . . . .	17
4.2 Regulatorische Rahmenbedingungen . . . . .	21
4.3 Zusammenfassung der epidemiologischen und regulatorischen Anforderungen	32
<b>5 Methodik apothekenbasierter NIS</b>	<b>39</b>
5.1 Synopse von Empfehlungen zu AWB/NIS . . . . .	39
5.2 Ergebnisse der systematischen Literatursuche . . . . .	44
5.2.1 Analyse von apothekenbasierten AWB/NIS in Deutschland . . . . .	44
5.2.2 Internationale Beobachtungsstudien in Apotheken . . . . .	55
5.3 Exkurs – NIS und Projektmanagement . . . . .	68
5.4 Kriterienkatalog für einen Leitfaden . . . . .	70

6	Pilotprojekte	77
6.1	NIS Erkältungsbeschwerden	78
6.1.1	Ziel- und Fragestellung	78
6.1.2	Methodik	80
6.1.3	Administrative Aspekte	82
6.1.4	Datenmanagement	82
6.1.5	Statistische Planung und Auswertung	83
6.1.6	Auswertung – Methodische Aspekte	85
6.1.7	Auswertung – Beschwerden und Anwendung des Arzneimittels	88
6.2	NIS Sodbrennen und säurebedingte Magenbeschwerden	92
6.2.1	Ziel- und Fragestellung	92
6.2.2	Methodik	94
6.2.3	Administrative Aspekte	97
6.2.4	Datenmanagement	97
6.2.5	Statistische Planung und Auswertung	98
6.2.6	Auswertung – Methodische Aspekte	98
6.2.7	Auswertung – Beschwerden und Anwendung des Arzneimittels	101
6.3	Diskussion der Pilotprojekte und Fazit zur Umsetzung des Kriterienkatalogs	113
6.3.1	Allgemeine und organisatorische Aspekte	113
6.3.2	Ethik und Datenschutz	114
6.3.3	Honorierung	114
6.3.4	Planung	115
6.3.5	Qualitätssichernde Maßnahmen, Datenmanagement und Auswertung	119
6.3.6	Fazit aus den Pilotprojekten	119
7	Leitfaden zur Durchführung nicht-interventioneller Studien in Apotheken	121
7.1	Ausgangspunkt der Arbeit	121
7.2	Leitfaden	123
	Literaturverzeichnis	131
	Glossar	151
	Algorithmus nach EudraLex 10	157
	Recherchestrategien	159
	Literatursuche – Übersicht der einbezogenen apothekenbasierten Beobachtungsstudien	163
	Erhebungsbögen	197

---

## Abkürzungen

---

AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)
ApoG	Gesetz über das Apothekenwesen (Apothekengesetz)
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches (Klassifikationssystem)
AWB	Anwendungsbeobachtung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGS	Bundes-Gesundheitssurvey
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie
CCMed	Current Contents Medizin
DAE	Deutsche Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie
DAZ	Deutsche Apotheker Zeitung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EMA	European Medicines Agency
GCP	Good Clinical Praxis
GEP	Good Epidemiological Practice
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
gms	German Medical Science
GPHY	Gesellschaft für Phytotherapie
GPP	Good Pharmacoepidemiological Practice
HRT	Hormone Replacement Therapy
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision
ICH	International Conference on Harmonisation
IPA	International Pharmaceutical Abstracts
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISPE	International Society for Pharmacoepidemiology
KTA	Kautablette
LOCF	Last Observation Carried Forward
MeDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NIS	Nicht-interventionelle Studie
OTC	Over-The-Counter
PAS	Post-Authorisation Study

PASS	Post-Authorisation Safety Study
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PICO	Population-Intervention-Comparator-Outcome
PPR	Pharmacy Practice Research
PRO	Patient Reported Outcome
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZ	Pharmazeutische Zeitung
PSM	Patient Satisfaction with Medication
QCPP	Quality Care Pharmacy Program
QPPV	Qualified Person Pharmacovigilance
RCT	Randomized Controlled Trial
RPSGB	Royal Pharmaceutical Society of Great Britain
SD	Standard Deviation
SOP	Standard Operating Procedure
SPC	Summary of Product Characteristics
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis
VfA	Verband forschender Arzneimittelhersteller
WHO DD	WHO Drug Dictionary

---

## Zusammenfassung

---

Im Bereich der Selbstmedikation ist für viele Patienten die öffentliche Apotheke der erste Anlaufpunkt. Durch Information und Beratung leisten die Apotheken einen wichtigen Beitrag zur Entscheidungsfindung der Patienten und Sicherheit der Selbstbehandlung. Der Interaktionsprozess zwischen Patient und Apotheker profitiert dabei von der leichten Zugänglichkeit zu den Beratungsangeboten der Apotheke. Trotz Eignung der öffentlichen Apotheke als Ausgangspunkt pharmakoepidemiologischer Studien werden apothekenbasierte Untersuchungen in Deutschland kaum durchgeführt. Eine Möglichkeit in Apotheken systematisch Daten zum Arzneimittelgebrauch und zur -sicherheit unter Routinebedingungen zu gewinnen, bietet die Methode der nicht-interventionellen Studie (NIS) im Sinne einer Anwendungsbeobachtung (AWB). Bisherige Empfehlungen zu AWB/NIS fokussieren jedoch in erster Linie auf die Durchführung in der ärztlichen Praxis. Unabhängig davon standen AWB/NIS aufgrund qualitativer Mängel in den letzten Jahren häufig in der Kritik.

### Zielstellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ausgehend von der methodischen Auswertung apothekenbasierter, arzneimittellorientierter AWB/NIS in Deutschland erstmalig einen Leitfaden für die Planung und Durchführung von AWB/NIS zu formulieren, der Qualitätsanforderungen für das Studienfeld der öffentlichen Apotheke festschreibt.

### Methoden

Im ersten Schritt wurde die regulatorische Entwicklung der nicht-interventionellen Studie im europäischen und nationalen Kontext herausgearbeitet, um anschließend die Auswirkungen der gesetzlichen Anforderungen auf die methodische Planung und Durchführung von NIS abzuleiten. Anschließend wurden methodische Kernpunkte bereits bestehender Empfehlungen zu AWB und NIS extrahiert und zusammengefasst. Um die Kritik an AWB/NIS für Untersuchungen in Apotheken prüfen zu können, wurden Publikationen zu apothekenbasierten AWB/NIS in Deutschland anhand eines standardisierten Erhebungsbogens zu ihren methodischen Charakteristika analysiert. Eine kurze Vorabrecherche zeigte für Deutschland eine relativ geringe Anzahl publizierter Studien auf. Da möglichst alle Veröffentlichungen zu apothekenbasierten, arzneimittellorientierten AWB/NIS in Deutschland auffindig gemacht werden sollten, wurde die Suche nach nationalen AWB/NIS in eine breit angelegte systematische Literaturrecherche zu internationalen Beobachtungsstudien in Apotheken integriert. Die Auswertung der internationalen Beobachtungsstudien erfolgte im Anschluss an die Analyse der nationalen AWB/NIS, um ausgehend von den Problemfeldern deutscher AWB/NIS

internationale methodische Standards in der Durchführung von Studien in Apotheken im späteren Leitfaden berücksichtigen zu können. Auf Basis dieser Schritte wurde ein Katalog mit Qualitätskriterien für die Durchführung von NIS in öffentlichen Apotheken entworfen. In Kooperation mit zwei pharmazeutischen Unternehmen wurden unterschiedliche methodische Aspekte des Kriterienkatalogs im Rahmen von zwei eigens konzipierten Pilotprojekten in öffentlichen Apotheken hinsichtlich ihrer Praxistauglichkeit geprüft. Die erste NIS wurde als prospektive Longitudinalstudie konzipiert und untersuchte die Anwendung eines Homöopathikums bei der Behandlung von Erkältungsbeschwerden. Im zweiten Pilotprojekt wurde eine Querschnittsstudie zur Patientenzufriedenheit in der Anwendung eines Antacidums bei Sodbrennen und säurebedingten Magenbeschwerden umgesetzt. Auf Basis der Resultate wurden die formulierten Kriterien diskutiert und erstmalig in einem Leitfaden zu NIS in Apotheken beschrieben.

### Ergebnisse

Die rechtliche Basis für NIS bilden europäische Richtlinien sowie das deutsche Arzneimittelgesetz. Diese Rahmenbedingungen definieren für NIS in Apotheken Folgendes: Durch Vorgaben der Studie darf kein Einfluss auf die Beratung des Apothekers und die Information des Patienten zur Anwendung des Arzneimittels erfolgen; die Entscheidung einen Patienten in die Studie einzubeziehen liegt allein beim Apotheker. Arzneimittelorientierte, apothekenbasierte AWB/NIS in Deutschland werden in erster Linie zur Selbstmedikation von Erkältungen, Kopfschmerzen oder Hautproblemen durchgeführt. Von arztgestützten AWB/NIS unterscheiden sie sich vor allem in folgenden Punkten: Indikationsgebiet, Patientenzahl, Therapie- und Beobachtungsdauer. Primär weisen bisherige Veröffentlichungen folgende Defizite auf: Unzureichende Beschreibung der einbezogenen Patienten bzw. Apotheken, Nichtteilnehmer und Nonresponder, ungenügende Umsetzung qualitätssichernder Maßnahmen, Fehlinterpretation der Ergebnisse und mangelnde Diskussion methodischer Schwächen. Die Auswertung internationaler Beobachtungsstudien in Apotheken zeigte Schwerpunkte auf, die in vielen Aspekten mit den Problemfeldern in deutschen AWB/NIS übereinstimmen: Auswahl bzw. Rekrutierung von Patienten und Apotheken, Antwortraten, Nichtteilnehmer und Nonresponder, Pilotierung, Bias, Schulung und Qualifizierung der Apotheken, Finanzierung, Honorierung, Datenerhebung und Ethik. Diese Bereiche wurden daher ebenfalls in den Kriterienkatalog aufgenommen. Die Prüfung der abgeleiteten methodischen Kriterien in den Pilotprojekten zeigte eine gute Praktikabilität und Umsetzbarkeit. Zudem konnten für das Umfeld der öffentlichen Apotheke in Deutschland neue Aspekte untersucht werden, z. B. bei der Rekrutierung von Patienten oder der Dokumentation von Nichtteilnehmern. Aufbauend auf den Ergebnissen wurde ein Leitfaden zur Planung und Durchführung von NIS im spezifischen Umfeld der öffentlichen Apotheke entwickelt.

### Schlussfolgerung

AWB/NIS können einen wertvollen Beitrag zur praxisorientierten Forschung in Apotheken leisten und zur Erweiterung von Daten aus der Versorgungsrealität beitragen, sofern sie sorgfältig geplant und durchgeführt werden. Die in der Auswertung apothekenbasierter NIS in Deutschland aufgefundenen methodischen Defizite verdeutlichen die Notwendigkeit Qualitätsanforderungen festzuschreiben. Zur Förderung der qualitativen Umsetzung dieser Studien konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstmals methodische Anforderungen in einem Leitfaden für die öffentliche Apotheke formuliert werden.

# KAPITEL 1

---

## Einführung

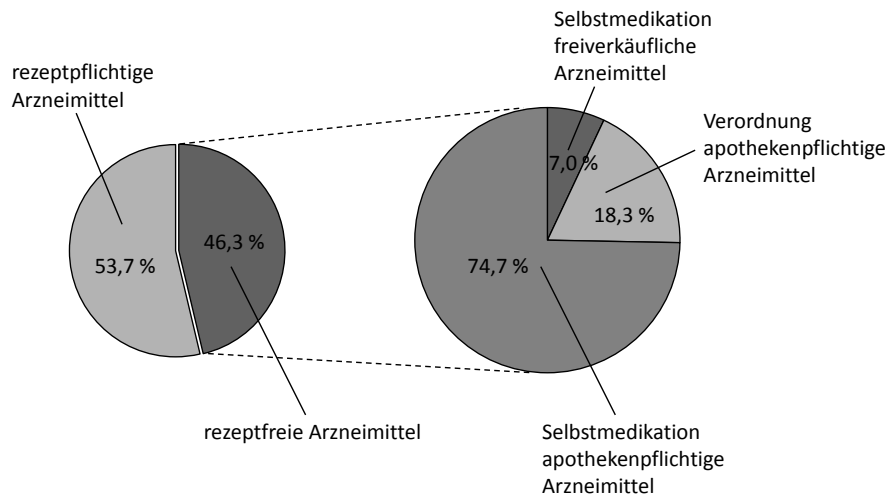
---

Im Jahr 2009 wurden 1.426 Millionen Arzneimittelpackungen in deutschen Apotheken abgegeben [1]. Bei 660 Millionen dieser Packungen (46 %) handelte es sich um rezeptfreie Arzneimittel (siehe Abbildung 1.1). Etwa 20 Prozent der rezeptfreien Medikamente wurden ärztlich verordnet (*grünes Rezept*). Die Mehrzahl der rezeptfreien Arzneimittel entfiel auf den Bereich der Selbstmedikation.

Diese Zahlen verdeutlichen die Bedeutung der Selbstmedikation für Patient und Apotheke. Anders als in der ärztlich überwachten Therapie, übernimmt der Patient hier eine größere Verantwortung für die Behandlung von Beschwerden und damit auch für seine Gesundheit [2–5]. Die Selbstmedikation ist somit ein wichtiger Aspekt der politisch gewollten Übertragung von Eigenverantwortung in Gesundheitsbelangen, auch als *patient empowerment* bezeichnet [6, 7]. Die Arzneimittelversorgung durch eigenverantwortliche Selbstmedikation kann darüber hinaus die finanziellen Ressourcen des Gesundheitssystems entlasten [2, 7].

Da die Selbstmedikation auch mit Risiken verbunden ist, bleibt der verantwortungsvolle Umgang des Patienten mit dem Arzneimittel die Voraussetzung für einen Nutzen der Selbstbehandlung. Apotheken können hierbei einen wichtigen Beitrag durch Information und Beratung leisten. Gemeinsam mit dem Patienten kann im Gespräch die Angemessenheit der Selbstbehandlung überprüft und ein geeignetes Arzneimittel ausgewählt werden. Zudem erhält der Patient durch den Apotheker wichtige Informationen über Wirkungen und die sachgerechte Handhabung sowie die Neben- bzw. Wechselwirkungen des Arzneimittels. Der Interaktionsprozess zwischen Patient und Apotheker profitiert von der leichten Zugänglichkeit zu den Beratungsangeboten der öffentlichen Apotheke und fördert gleichzeitig die Wahrnehmung des Apothekers als Heilberufler [3, 8–10].

Die gute Erreichbarkeit und das niedrigschwellige Beratungsangebot machen die öffentliche Apotheke für die Durchführung von Studien zur Arzneimittelanwendung und Arzneimittelversorgung interessant. Gerade im Bereich der Selbstmedikation bieten apothekenbasierte Studien einen guten Ausgangspunkt für die Erhebung von Versorgungsdaten [11]. Eine Möglichkeit systematisch Erkenntnisse zum Arzneimittelgebrauch unter Routinebedingungen zu gewinnen, bietet dabei die Methode der nicht-interventionellen Studie (NIS) im Sinne einer Anwendungsbeobachtung (AWB). Der Vorteil dieses Studientyps liegt unter anderem darin, die Versorgungsrealität untersuchen zu können [12–14].



**Abbildung 1.1:** Absatzstruktur in Apotheken 2009 (modifiziert nach [1])

Anders als in klinischen Studien, die in der Regel die Idealversorgung abbilden, können in NIS Aspekte der Routineversorgung einbezogen werden, wie z. B. die Einnahme weiterer Arzneimittel, das Auftreten von Begleiterkrankungen, die Akzeptanz eines Arzneimittels durch den Patienten, Compliance oder Indikationsunschärfen [12, 13, 15–17]. Es sei an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die NIS lediglich ein Instrument der Versorgungsforschung ist. Je nach untersuchter Fragestellung können als Methoden auch klinische Studien, Register oder Fall-Kontroll-Studien herangezogen werden.

Einer der bestimmenden Faktoren der Forschung in Apotheken ist die Struktur des Arzneimittel- und Apothekenmarktes. Im Folgenden soll dieser Aspekt für Deutschland näher beleuchtet werden. Daran schließt sich ein kurzer Überblick zum internationalen Stand der praxisorientierten Forschung in Apotheken an.

## 1.1 Arzneimittel- und Apothekenmarkt in Deutschland

Zur Sicherstellung von Patienten- und Verbraucherschutz ist die Abgabe von Arzneimitteln in Deutschland stark reglementiert. Nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) werden drei Stufen der Arzneimittelabgabe unterschieden: Arzneimittel, die für den Verkehr außerhalb von Apotheken freigegeben sind (freiverkäufliche Arzneimittel), apothekenpflichtige und verschreibungspflichtige Arzneimittel. Verschreibungspflichtige Arzneimittel fallen grundsätzlich auch unter die Apothekenpflicht.

Nach einer aktuellen Statistik des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gibt es in Deutschland gegenwärtig etwa 60.000 zugelassene Arzneimittel [18]. Zwei Drittel der verkehrsfähigen Arzneimittel sind verschreibungspflichtig, 30 Prozent sind apothekenpflichtig. Lediglich 4 Prozent der zugelassenen Arzneimittel sind für den Verkehr außerhalb der Apotheken freigegeben. In anderen europäischen Ländern, wie z. B. in Großbritannien oder den Niederlanden, gestaltet sich der Arzneimittelmarkt wesentlich liberaler. Für die

Versorgungsforschung bietet der deutsche Weg aber einen deutlichen Vorteil, da sich die Arzneimittelabgabe auf Apotheken konzentriert. Bei Erhebungen können andere Vertriebswege (Discounter, Drogeriemärkte, Lebensmitteleinzelhandel) gegenwärtig vernachlässigt werden.

In Deutschland gilt für Apotheken das Fremdbesitzverbot. Die notwendige Betriebserlaubnis nach § 7 Apothekengesetz (ApoG) verpflichtet den Apotheker zur persönlichen Leitung der Apotheke unter eigener Verantwortung. Das Mehrbesitzverbot wurde im Jahr 2004 gelockert. Seitdem kann ein Apothekenbetreiber neben der Hauptapotheke bis zu drei Filialapotheken führen. Aktuell gibt es in Deutschland 21.500 Apotheken [1]. Bei 15 Prozent handelt es sich um Filialapotheken.

Nahezu 70 Prozent der öffentlichen Apotheken haben sich in mehr als 40 verschiedenen Apothekenkooperationen zusammengeschlossen [19]. Die Beweggründe zum Zusammenschluss sind häufig in der Nutzung wirtschaftlicher Synergieeffekte zu sehen, z. B. in Form von Einkaufsgemeinschaften oder gemeinsamen Marketingaktionen. Der wirtschaftliche Druck auf die Apotheken hat sich in den zurückliegenden fünf Jahren deutlich verstärkt. Zum einen werden durch die Umsetzung gesundheitspolitischer Steuerungselemente vor allem personelle Ressourcen gebunden, zum anderen sinkt die Umsatzrendite der Apotheken drastisch [1]. Beide Faktoren erschweren die Umsetzung von Forschungsprojekten in Apotheken, die in der Regel ohne finanzielle Honorierung durchgeführt werden [20, 21]. Dennoch zeigen zahlreiche Projekte, dass Apotheker aufgrund ihrer heilberuflichen Ausbildung und Kompetenz ein großes Interesse haben, die Versorgung der Patienten in der Apotheke mit wissenschaftlicher Forschung zu verknüpfen [22–26].

Neben der öffentlichen Apotheke wurde im Jahr 2004 auch der Vertriebsweg über Versandapotheken zugelassen. Gegenwärtig sind beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bereits mehr als 2.000 Versandapotheken registriert. In den letzten drei Jahren gewann der Versandhandel mit OTC-Arzneimitteln zunehmend an Bedeutung. Im Jahr 2009 stieg der Umsatz nach Menge gegenüber dem Vorjahr um 38 Prozent auf 100 Millionen Packungen [27]. Das entspricht 15 Prozent der in öffentlichen Apotheken verkauften Packungen.

Eine Sonderform des Versandhandels stellen die sogenannten *Pick-up*-Stellen dar [28]. Bei *Pick-up*-Stellen handelt es sich um Bestell- und Abholstationen in Drogeriemärkten oder Discountern, die mit einem Versandhändler zusammenarbeiten. Vereinzelt gibt es auch öffentliche Apotheken, die an zentralen Punkten Abholstellen eingerichtet haben. Genaue Angaben zur Zahl der *Pick-up*-Stellen gibt es nicht, da diese bisher keiner behördlichen Regulierung unterliegen.

Insgesamt betrachtet dominiert in Deutschland die Abgabe von Arzneimitteln über die öffentliche Apotheke. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass die Vertriebswege von Arzneimitteln einer Dynamik unterliegt. Diese Dynamik hat unter Umständen auch Auswirkung auf die Versorgungsforschung. Es sollte beobachtet werden, inwiefern sich der Markt hier verändert und welche Personengruppen bevorzugt ihre Arzneimittel über den Versandhandel beziehen. Sofern der Anteil des Versandhandels am OTC-Geschäft weiter steigt, könnten bestimmte Personengruppen, wie z. B. junge Berufstätige oder immobile Personen, in apothekenbasierten Studien unterrepräsentiert sein.

## 1.2 Pharmacy Practice Research

Für den Begriff *Pharmacy Practice Research* (PPR) gibt es im Deutschen bisher keine adäquate Übersetzung oder Definition. Die *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain* (RPSGB) definierte im Jahr 1997 PPR als „research which attempts to inform and understand pharmacy and the way in which it is practised, in order to support the objectives of pharmacy practice and to ensure that pharmacists' knowledge and skills are used to best effect in solving the problems of the health service and meeting the health needs of the population“ [29, 30].

Im weitesten Sinne beschreibt der Begriff damit jegliche praxisorientierte Form der Forschung in Apotheken, die sich mit der Rolle des Apothekers im öffentlichen Gesundheitswesen und dessen Funktion in der Patientenversorgung beschäftigt (*Public Health*). Prinzipiell umfasst der Begriff somit alle Untersuchungen zu pharmazeutischen Dienstleistungen, wie z. B. pharmazeutische Betreuung. Roberts und Kennington stellen im Zusammenhang mit *Pharmacy Practice Research* heraus, dass das primäre Ziel von PPR nicht die universitäre, sondern die praxisorientierte Forschung in Zusammenarbeit mit Pharmazeuten aus öffentlichen Apotheken oder Krankenhausapotheken ist [29].

Während sich in Kanada und Australien die Forschung in Apotheken als Teil der Gesundheitswissenschaften gut etablieren konnte, trifft dies für andere Länder bisher nur teilweise zu. In Großbritannien startete die RPSGB daher in den vergangenen Monaten eine Kampagne. Mit deren Hilfe soll das Verständnis für PPR verbessert, die Forschung in Apotheken intensiviert und die Leistungen der Apotheken für Patienten und Gesundheitswesen dadurch sichtbar gemacht werden [29, 31, 32]. Dieses Vorgehen unterstützt den Wandel der Apotheken vom Geschäftsmodell der Arzneimitteldistribution hin zum Anbieter moderner pharmazeutischer Dienstleistungen [33].

Mit der Rolle des Apothekers in der praxisorientierten Forschung bzw. der Umsetzung innovativer pharmazeutischer Dienstleistungen beschäftigen sich bisher vor allem australische Veröffentlichungen [20, 21, 33, 34]. Eine dieser Analysen wurde von Armour et al. mit Hilfe von Fokusgruppengesprächen durchgeführt [34]. Im Ergebnis zeigt sich, dass Apotheker die Praxisforschung als wichtigen Teil des (zukünftigen) Berufsbildes erachten. Dabei sehen sie einen zentralen Punkt im Nachweis des Nutzens pharmazeutischer Dienstleistungen auf die Gesundheit bei ökonomischer Realisierbarkeit. Ihre Rolle definieren die Apotheker vordergründig über die Umsetzung der Projekte, wie z. B. die Durchführung der Datenerhebung. In den Gesprächen äußerten die Pharmazeuten aber auch den Wunsch stärker bei der Planung des Projektes einbezogen zu werden. Als Hindernisse für die Teilnahme an Projekten wurden folgende Punkte benannt: Mangelndes Vertrauen in eigene Kompetenz, Infragestellen des ökonomischen Benefits von Forschung, Trennung zwischen akademisch und praktisch arbeitenden Apothekern, ungenügende Kommunikation, organisatorische Aspekte (finanziell, personell, zeitlich) und fehlendes Methodenwissen.

Gemeinsam mit den Teilnehmern der Befragung leiteten die Autoren vier Strategien zur besseren Implementierung von PPR ab:

- Änderung der Haltung: Unterstützung der Forschung in den Apotheken durch Pharmaziestudenten bzw. Pharmaziepraktikanten; Verstärkung der Ausbildungsinhalte
- Verbesserung der Kommunikation: Erstellen einer Datenbank, die Auskunft über pharmazeutische Projekte gibt; Newsletter; Auszeichnung von Apothekern, die sich in Projekten engagieren
- Investition in Zeit und Personal: Einbezug und Motivation der Apothekenmitarbeiter
- Schulung und Training der Apotheker bzw. Apothekenmitarbeiter

Die australische Arbeitsgruppe um Roberts beschäftigte sich mit der Umsetzung pharmazeutischer Dienstleistungen in Apotheken [20, 21]. Im Speziellen analysierten sie in einer Befragung von Apothekern Faktoren, die einen Einfluss auf die Umsetzung haben können. Da es sich bei PPR im weitesten Sinne auch um eine pharmazeutische Serviceleistung handelt, können hinsichtlich der Einflussfaktoren Parallelen angenommen werden. Eine Übersicht zu den Faktoren, die eine Umsetzung unterstützen und zu den Aspekten, die eine Implementierung erschweren können, enthält Tabelle 1.1.

**Tabelle 1.1:** Hindernisse und fördernde Faktoren der Implementierung von *Pharmacy Practice Research*, modifiziert nach [20, 21, 35]

Hindernis	Unterstützung
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Apotheker-bezogen               <ul style="list-style-type: none"> <li>Mangelndes Vertrauen in eigene Kompetenzen</li> <li>Fehlende Kommunikationsfähigkeiten</li> <li>Infragestellung des Nutzens</li> </ul> </li> <li>▪ Ressourcen-bezogen               <ul style="list-style-type: none"> <li>Fehlende Anreize und Leitlinien</li> </ul> </li> <li>▪ System-bezogen               <ul style="list-style-type: none"> <li>Geringe Akzeptanz durch andere Heilberufe</li> </ul> </li> <li>▪ Ausbildung               <ul style="list-style-type: none"> <li>Fehlendes methodisches Wissen</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Honorierung               <ul style="list-style-type: none"> <li>Profil der Apotheke</li> <li>Vertraulichkeit der Beratung, regionale Einbindung</li> <li>Unabhängigkeit, heilberufliche Ausrichtung</li> </ul> </li> <li>▪ Patientenerwartung               <ul style="list-style-type: none"> <li>Interaktion mit Patientengruppen, Motivation</li> </ul> </li> <li>▪ Externe Beratung               <ul style="list-style-type: none"> <li>Schulung, Projektbegleitung</li> </ul> </li> <li>▪ Mitarbeiter               <ul style="list-style-type: none"> <li>Motivation, Qualifizierung, personelle Ausstattung</li> <li>Teamstruktur, Kommunikationsfähigkeit</li> </ul> </li> </ul>



# KAPITEL 2

---

## Zielstellung

---

In den vergangenen Jahren standen Anwendungsbeobachtungen häufig in der Kritik [13, 16, 36–42]. Die Vorwürfe zielten in der Regel auf methodische Schwächen, so dass die Studien für die Untersuchung wissenschaftlicher Fragestellungen nicht geeignet erschienen. In einigen Fällen wurden AWB aber auch von pharmazeutischen Unternehmen primär zur Vermarktung ihrer Produkte genutzt. Eine Untersuchung zur wissenschaftlichen Qualität von primär arztbasierten AWB an der Charité – Universitätsmedizin Berlin in Zusammenarbeit mit der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) zeigte für die ausgewerteten Studien ein sehr heterogenes Bild [42]. Einige AWB wurden methodisch anspruchsvoll geplant und durchgeführt, der Großteil der ausgewerteten Studien wies allerdings deutliche Schwächen im Studiendesign auf.

Neben methodischen Gesichtspunkten spielt für AWB auch die Entwicklung der europäischen Gesetzgebung und deren Umsetzung in nationales Recht eine wesentliche Rolle. Mit der Definition der klinischen Prüfung wurde auch der Begriff der nicht-interventionellen Prüfung in das Arzneimittelrecht eingeführt. Aus der gesetzlichen Definition ging aber nicht hervor, inwieweit die Begriffe der Anwendungsbeobachtung und der nicht-interventionellen Prüfung bzw. Studie synonym gebraucht werden können. In den letzten Jahren wurden die Anforderungen an klinische Prüfungen immer ausführlicher definiert, ohne dass für nicht-interventionelle Studien (NIS) eine gleichwertige Anpassung erfolgte. Es blieb dabei unklar, welche Vorgaben in NIS einen Eingriff in die ärztliche Therapie bedeuten und damit eine Intervention nach sich ziehen. Zusätzlich weist der Begriff *Nichtintervention* unter epidemiologischer und arzneimittelrechtlicher Betrachtungsweise unterschiedliche Bedeutungen auf.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ausgehend von der methodischen Auswertung apothekenbasierter AWB/NIS in Deutschland erstmalig einen Leitfaden für die Planung und Durchführung von AWB/NIS in Apotheken zu formulieren, der wissenschaftliche Standards für das Studienfeld der öffentlichen Apotheke festschreibt. Die praxistaugliche Umsetzbarkeit der festgelegten Kriterien spielte dabei eine wichtige Rolle. Zur Entwicklung des Leitfadens gehörten deshalb eine umfangreiche systematische Literaturrecherche zu nationalen AWB/NIS und internationalen Beobachtungsstudien, die Bewertung der Vor- und Nachteile apothekenbasierter, arzneimittellorientierter AWB/NIS in Deutschland und die Auswertung methodischer Aspekte internationaler Beobachtungsstudien in Apotheken. Darauf aufbauend

sollten methodische Standards in einem Kriterienkatalog formuliert werden. Die Prüfung der Praktikabilität des Kriterienkatalogs erfolgte in zwei nicht-interventionellen Studien. Aufbauend auf der Diskussion der Studienergebnisse sollten dann die Kriterien in dem Leitfaden zusammengefasst werden.

## 2.1 Fragestellungen

Folgende Fragestellungen wurden im Rahmen der Arbeit untersucht:

- Welche regulatorischen Anforderungen werden auf europäischer und nationaler Ebene an nicht-interventionelle Studien gestellt und welche Auswirkungen haben diese Anforderungen auf die Methodik?
- Was charakterisiert die (arzneimittelorientierte) apothekenbasierte AWB/NIS in Deutschland und wodurch unterscheidet sie sich von der arztbasierten AWB/NIS? Was sind die methodischen Stärken und Schwächen der bisher durchgeführten Studien.
- Worin bestehen die methodischen Besonderheiten und Problemfelder apothekenbasierter Beobachtungsstudien allgemein?
- Was sind die zentralen Kriterien eines Leitfadens zur wissenschaftlichen Durchführung apothekenbasierter NIS?
- Sind die Kriterien für den Leitfaden in der Praxis umsetzbar?

## 2.2 Arbeitsschritte

Im ersten Schritt wurde die regulatorische Entwicklung der nicht-interventionelle Studie im europäischen und nationalen Kontext herausgearbeitet, um anschließend die Auswirkungen der gesetzlichen Anforderungen auf die methodische Planung und Durchführung von NIS abzuleiten. Zentraler Punkt war dabei die Definition von Nichtintervention im regulatorischen und epidemiologischen Sinne, die Differenzierung der Begriffe Anwendungsbeobachtung und nicht-interventionelle Studie sowie deren Unterscheidung vom Begriff der klinischen Studie.

Anschließend wurden methodische Kernpunkte bereits bestehender Empfehlungen zu AWB und NIS ausgewertet und zusammengefasst. Um die Kritik an arztbasierten AWB/NIS für Untersuchungen in Apotheken prüfen zu können, wurden Publikationen zu apothekenbasierten AWB/NIS in Deutschland anhand eines standardisierten Erhebungsbogens zu ihren methodischen Charakteristika sowie ihren Stärken und Schwächen analysiert. Eine kurze Vorabrecherche zeigte eine relativ geringe Anzahl publizierter AWB/NIS in Deutschland auf. Da möglichst alle publizierten (arzneimittelorientierten) AWB/NIS in Deutschland auffindig gemacht werden sollten, wurde die Suche nach nationalen AWB/NIS in die systematische Literaturrecherche zu internationalen apothekenbasierten Beobachtungsstudien integriert. Die Auswertung internationaler Beobachtungsstudien in Apotheken erfolgte im Anschluss an die Analyse der nationalen AWB/NIS, um ausgehend von den Problemfeldern deutscher

AWB/NIS internationale methodische Standards in der Durchführung von Studien in Apotheken im späteren Leitfaden berücksichtigen zu können. Auf Basis der genannten Schritte wurde ein Katalog mit Qualitätskriterien für die Durchführung von NIS in öffentlichen Apotheken entworfen.

In Kooperation mit zwei pharmazeutischen Unternehmen wurden ausgewählte Kriterien des Katalogs im Rahmen von zwei eigens konzipierten Pilotprojekten bzw. Machbarkeitsstudien in öffentlichen Apotheken hinsichtlich ihrer Praxistauglichkeit untersucht. Auf Basis der Machbarkeitsstudien wurden die formulierten Kriterien diskutiert und erstmalig in einem Leitfaden zur Planung und Durchführung von NIS im spezifischen Umfeld der öffentlichen Apotheke beschrieben.



# KAPITEL 3

---

## Methoden

---

### 3.1 Regulatorische Anforderungen und epidemiologischer Kontext

Die nicht-interventionelle Studie ist stark von der europäischen und daraus resultierenden nationalen Gesetzgebung geprägt. Unabhängig von der rechtlichen Definition der NIS wird der Begriff der Nichtintervention auch in der Epidemiologie verwendet. Nichtintervention wird in beiden Bereichen allerdings unterschiedlich definiert, so dass bei der Planung von NIS oftmals Unklarheiten zur Umsetzbarkeit von Vorgaben bestehen (Dokumentation, Nachbeobachtung der Patienten etc.). Zur Klärung der Begrifflichkeiten und Rahmenbedingungen wurden daher die entsprechenden Gesetze, Richtlinien und Leitlinien zusammengestellt und im Hinblick auf die zu bearbeitenden Fragestellungen ausgewertet.

### 3.2 Empfehlungen zu AWB/NIS

Für die Durchführung von Anwendungsbeobachtungen gibt es bereits grundsätzliche Empfehlungen, die zum Teil auch hinsichtlich der Übertragbarkeit auf das Studienfeld der öffentlichen Apotheke geprüft wurden. Durch Änderungen in der europäischen Gesetzgebung und die Einführung des Begriffs der nicht-interventionellen Prüfung sind die Empfehlungen für AWB jedoch nicht mehr ohne weiteres anwendbar. Vor diesem Hintergrund erfolgte 2006 die Rücknahme und Überarbeitung der BfArM-Empfehlungen zu AWB. Neben den Empfehlungen für AWB gibt es bereits Handlungshinweise zur Durchführung nicht-interventioneller Prüfungen bzw. Studien. Aufgrund ihrer rechtlichen und methodischen Verknüpfungen wurden sowohl die Empfehlungen für AWB als auch die Empfehlungen für NIS synoptisch zusammengestellt und hinsichtlich zentraler Kriterien analysiert, die für die Durchführung von AWB/NIS essentiell sind.

### 3.3 Systematische Literaturrecherche zu nationalen AWB/NIS und internationalen Beobachtungsstudien in Apotheken

Die Empfehlungen zu AWB/NIS fokussieren primär auf Studien in Zusammenarbeit mit Ärzten. Spezielle Empfehlungen zur Durchführung dieser Studien in Apotheken existieren nicht. Eine Vorabrecherche zeigte, dass bisher lediglich eine kleine Anzahl apothekenbasierter AWB/NIS in Deutschland veröffentlicht wurde. Um möglichst alle Publikationen zu apothekenbasierten (arzneimittellorientierten) AWB/NIS in Deutschland ausfindig zu machen, wurde die Suche nach nationalen AWB/NIS in die speziell entwickelte systematische Literaturrecherche nach internationalen Beobachtungsstudien in Apotheken integriert.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche dienten als Ausgangspunkt für weitere Auswertungen. Zum einen wurden Vor- und Nachteile publizierter arzneimittellorientierter AWB/NIS in Deutschland detailliert analysiert (siehe Abschnitt 3.4). Zum anderen wurden in Ergänzung zu deren Beurteilung methodische Aspekte internationaler Beobachtungsstudien in Apotheken extrahiert, um Besonderheiten des Studiensettings *öffentliche Apotheke* für den Leitfaden diskutieren zu können (siehe Abschnitt 3.5). Zur Erweiterung der Ausgangsbasis und stärkeren Möglichkeit zur Reflektion des Studienumfeldes wurden hierbei neben Studien zu Arzneimitteln auch Untersuchungen zu pharmazeutischen Dienstleistungen berücksichtigt.

Mit Hilfe der PICO-Methode<sup>1</sup> wurde folgende Fragestellung für die Literatursuche aufgestellt:

- *Population* – Es sollten alle (Beobachtungs-)Studien einbezogen werden, die in öffentlichen Apotheken in direkter Zusammenarbeit mit Patienten durchgeführt wurden. Hinsichtlich der untersuchten Patientengruppen gab es keine Einschränkungen.
- *Intervention* – Es sollten vordergründig Studien zu (OTC-)Arzneimitteln und zur pharmazeutischen Betreuung eingeschlossen werden.
- *Comparison* – Es sollten vergleichende und nicht-vergleichende Studien einbezogen werden.
- *Outcome* – Primär sollten Studien zum Arzneimittelgebrauch, Arzneimittelsicherheit, Therapieerfolg unter Praxisbedingungen und Effekte der pharmazeutischen Betreuung (Zufriedenheit, Lebensqualität etc.) berücksichtigt werden.

Die festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

Die computergestützte Recherche wurde nach einer Datenbankrelevanzsuche in den vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bereitgestellten Datenbanken durchgeführt. Zu den ermittelten relevanten Datenbanken zählten: Medline, Embase, CCMed, German Medical Science (gms) Datenbank, International Pharmaceutical Abstracts (IPA) Datenbank und Thieme-Verlagsdatenbank. Die Datenbank Medline wurde

---

<sup>1</sup> Eine robuste Fragestellung zeichnet sich durch Angaben zu 4 Aspekten aus: Population, Intervention (Exposition, Beobachtung), Comparison, Outcome. In der evidenzbasierten Medizin hat sich für derartige Recherchefragen der Begriff PICO-Frage etabliert [43].

**Tabelle 3.1:** Ein- und Ausschlusskriterien der Literatursuche

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
E1	Setting: öffentliche Apotheke	A1	Setting: Arztpraxis, Krankenhaus-apotheke, sonstige Einrichtungen (Mischformen, Rekrutierung)
E2	Objekt: (OTC-)Arzneimittel, pharmazeutische Dienstleistung	A2	Objekt: Erfassung von arzneimittelbezogenen Problemen oder Interaktionen, Pseudo-Customer bzw. Ghost-Shopper-Studien, Validierung von Fragebögen
E3	Studiendesign: nicht-interventionelle Studien (Fallserien, Surveys, Kohortenstudien etc.)	A3	Studiendesign: Reviews, Metaanalysen, klinische Studien, Experimente, Heilversuche, Register, Fall-Kontroll-Studien
E4	Prospektive Erhebungen	A4	Retrospektive Erhebungen
E5	Zielgruppe: Patienten, Apothekenkunden (Erwachsene, Kinder)	A5	Zielgruppe: Apotheken, Apothekenmitarbeiter, Tiere, Pflanzen
E6	Publikation im Zeitraum 1. 1997 bis 2007 2. 1997 bis 2008 (Aktualisierung)	A6	Publikation im Zeitraum vor 1997 und nach 2008
E7	Sprache: Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch	A7	Publikationstyp: Abstracts, Poster, Kongressbeiträge, Präsentationen, Editorials, Leserbriefe

über PubMed, alle anderen über DIMDI durchsucht. Da systematische Recherchen in den Datenbanken nicht das Auffinden aller relevanten Publikationen garantieren können, wurde die Literatursuche um eine Handsuche in der Pharmazeutischen Zeitung und der Deutschen Apotheker Zeitung ergänzt (für die Jahrgänge 1997 bis 2009).

Zusätzlich wurde in den Literaturverzeichnissen der einbezogenen Publikationen nach weiteren relevanten Arbeiten gesucht. Aus den Literaturtreffern der Datenbanken wurden die relevanten Publikationen nach folgendem Schema herausgefiltert: 1. Sichtung der Titel und/oder Abstracts, 2. Sichtung der Volltexte. Die systematische Literaturrecherche wurde in 2008 für den Zeitraum 1997 bis 2007 durchgeführt und zur Aktualisierung in 2010 für den Zeitraum 1997 bis 2008 wiederholt.<sup>1</sup> Die festgelegten Suchstrategien für die einzelnen Datenbanken und die jeweiligen Trefferzahlen sind im Anhang aufgeführt. Als Literaturverwaltungsprogramm wurde Reference Manager 10 verwendet.

<sup>1</sup> In der Auswertung apothekenbasierter AWB/NIS in Deutschland wurden zusätzlich drei Publikationen aus 2009 berücksichtigt (Handsuche).

### 3.4 Analyse von apothekenbasierten AWB/NIS in Deutschland

Die per Literatursuche ausfindig gemachten nationalen Veröffentlichungen zu apothekenbasierten, arzneimittelorientierten AWB/NIS wurden detailliert zu ihren Vor- und Nachteilen untersucht. Die Methodik der Qualitätsbeurteilung wurde bereits im Rahmen einer Masterarbeit an der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingesetzt und validiert [42].

Im Unterschied zur Masterarbeit standen für die Beurteilung der AWB/NIS in der vorliegenden Arbeit nicht die Beobachtungspläne, sondern nur die Publikationen zur Verfügung. Der Erhebungsbogen wurde entsprechend angepasst (siehe Anhang *Erhebungsbogen*). Primär wurden nicht die Qualität der AWB/NIS bzw. die Güte der Publikation bewertet, sondern die Vor- und Nachteile dieser Studien evaluiert und Charakteristika apothekenbasierter AWB/NIS in Deutschland aufgezeigt. Methodische Defizite bisheriger Studien sollten bei der Erstellung des Kriterienkatalogs berücksichtigt werden.

Folgende Themenbereiche wurden per Erhebungsbogen analysiert: Allgemeine Charakteristika, Arzneimittel und Indikationsgebiet, Zielstellung, Studienmethodik, Studienpopulation und Ergebnisdarstellung.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte deskriptiv. Im Allgemeinen beschränken sich die Angaben auf folgende Charakteristika: Mittelwert, Median, Maximum, Minimum. Zur Verarbeitung und Analyse der Daten wurde das Programm SPSS Statistics 17.0, IBM SPSS Inc. verwendet.

### 3.5 Auswertung internationaler Beobachtungsstudien in Apotheken

Um internationale Entwicklungen bzw. Standards, aber auch Problemfelder auf dem Gebiet der praxisorientierten Forschung in öffentlichen Apotheken für die Entwicklung des Leitfadens berücksichtigen zu können, wurden die einbezogenen Publikationen zunächst tabellarisch zusammengefasst. Darauf aufbauend wurden die in den Studien beschriebenen methodischen Aspekte thematisch gruppiert und diskutiert.

### 3.6 Kriterienkatalog für den Leitfaden

Der Kriterienkatalog zur Abbildung allgemeiner und apothekenspezifischer methodischer Anforderungen wurde auf Basis der folgenden Arbeitsschritte zusammengefügt:

1. Analyse der regulatorischen Anforderungen auf nationaler und europäischer Ebene
2. Vergleich der allgemeinen Empfehlungen zur Durchführung von AWB/NIS in Deutschland
3. Fokussierte Auseinandersetzung mit Charakteristika apothekenbasierter (arzneimittelorientierter) AWB/NIS in Deutschland
4. Literaturlauswertung apothekenbasierter, internationaler Beobachtungsstudien

### 3.7 Pilotprojekte zur Umsetzung des Kriterienkatalogs

In Kooperation mit zwei pharmazeutischen Unternehmen wurden ausgewählte Kriterien des Katalogs im Rahmen von zwei Machbarkeitsstudien in öffentlichen Apotheken hinsichtlich ihrer Praxistauglichkeit geprüft:

- Apothekenbasierte NIS zur Behandlung von Erkältungssymptomen mit einem homöopathischen Komplexmittel
- Apothekenbasierte NIS zur Patientenzufriedenheit mit Hydrotalcit bei säurebedingten Magenbeschwerden

Beide Studien wurden als prospektive, multizentrische, apothekenbasierte, nicht-interventionelle Studien geplant und durchgeführt. Rechtliche Grundlage der Studien bildete der § 4 Abs. 23 AMG. Da beide Studien unter Beteiligung von pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt wurden, erfolgte durch diese zudem eine Meldung nach § 67 Abs. 6 AMG. Nähere Beschreibungen der Methodik finden sich in Kapitel 6 *Pilotprojekte*.

### 3.8 Leitfadenerstellung

Die Ergebnisse der Pilotstudien wurden hinsichtlich der vorab zusammengestellten Kriterien für die Planung und Durchführung von NIS in Apotheken kritisch diskutiert. Im Anschluss wurden die Resultate in einem Leitfaden für die Durchführung nicht-interventioneller Studien in öffentlichen Apotheken beschrieben.



# KAPITEL 4

---

## Epidemiologischer Kontext und regulatorische Anforderungen

---

### 4.1 Die nicht-interventionelle Studie vor dem Hintergrund der epidemiologischen Forschung

In der epidemiologischen Forschung nach Zulassung werden im Wesentlichen zwei Kategorien wissenschaftlicher Studien unterschieden: Die Interventionsstudie (experimentelle Studie) und die Beobachtungsstudie. In Tabelle 4.1 sind für beide Grundprinzipien wichtige Studienarten nach der Zulassung aufgeführt.

In experimentellen Studien erfolgt eine medizinische Intervention, d. h. ein „Eingreifen“ in die Behandlung von außen [44, 45]. Die Therapie richtet sich daher nicht nach der Routine, sondern nach den Vorgaben eines Prüfplans, der die medizinische Intervention, die einzusetzende Diagnostik und Überwachung detailliert festlegt. Der Patient hat keinen Einfluss darauf, ob und welcher Therapieintervention er zugeteilt wird. Voraussetzung dafür ist allerdings seine vorherige Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Interventionsstudie. Typische Beispiele für experimentelle Studien sind Arzneimittelzulassungsstudien der Phase I bis III. Experimentelle Studien dienen in der Regel dem Nachweis einer kausalen Beziehung zwischen (Arzneimittel-)Therapie und der Wirksamkeit bzw. Unbedenklichkeit (Hypothesenprüfung). Als Standard gelten hierbei Studien, die randomisiert und verblindet durchgeführt werden [43].

Im Gegensatz zu Interventionsstudien erfolgt im Rahmen von Beobachtungsstudien kein Eingriff „von außen“, daher werden sie auch als nicht-interventionelle Studien bezeichnet [44]. Die Patienten, die ein für die Fragestellung relevantes Arzneimittel einnehmen oder eine bestimmte Therapie erhalten, werden lediglich beobachtet. Eventuelle Veränderungen in einem definierten Zeitraum werden dokumentiert. Die Untersuchungsbedingungen werden nicht festgelegt, sondern richten sich nach der Praxis [44]. Um ein standardisiertes Vorgehen in der Planung, Dokumentation und Auswertung zu erreichen, werden entsprechende Vorgaben in einem Beobachtungsplan festgehalten [43]. Dazu gehören bei bestimmten Studientypen auch definierte Vorgaben zur Nachbeobachtung (Follow-up z. B. nach 2, 6 und 12 Monaten). Valide Beobachtungsstudien liefern oftmals ein praxisnäheres Bild der tatsächlichen Patientenversorgung. Allerdings besitzen sie im Vergleich zu experimentellen Studien methodische Schwächen (keine Verblindung, keine Randomisierung etc.), so dass sie für die Hypothesengenerierung,

**Tabelle 4.1:** Übersicht zu möglichen Studienarten nach der Zulassung

Interventionsstudien	Beobachtungsstudien
Klinische Prüfung der Phase IV	<b>Deskriptive Studien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fallberichte oder Fallserien</li> <li>- Querschnittsstudien (Surveys)</li> <li>- Anwendungsbeobachtungen</li> <li>- Drug-Utilisation-Studies</li> <li>- Vorher/Nachher-Studien</li> </ul> <b>Analytische Studien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kohortenstudien</li> <li>- Fall-Kontroll-Studien</li> <li>- Register</li> </ul>

nicht aber für den Nachweis kausaler Zusammenhänge ausreichend sind [44, 46]. Im Folgenden sollen einige Formen von Beobachtungsstudien näher beleuchtet werden.

### Fallserien

Fallserien enthalten Beobachtungen zum Erscheinungsbild einer oder mehrerer Zielgrößen, wie z. B. charakteristische Merkmale einer Erkrankung oder einer Nebenwirkung, im Zusammenhang mit Exposition, Ort, Zeit und Krankheitsgeschichte [47–49]. Bekannte Beispiele für Fallserien sind die erstmalige Charakterisierung des Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) oder die Beschreibung teratogener Eigenschaften von Contergan (Thalidomid) [49, 50]. Die Vorteile der Fallserie liegen in der einfachen und schnellen Durchführbarkeit. Ein großer Nachteil ist allerdings die individuelle Einbeziehung von Patienten bei der Zusammenstellung von Ergebnissen. Häufig sind die Beschreibungen zudem nicht reproduzierbar (keine Repräsentativität) [51].

### Querschnittsstudien

Bei Querschnittsstudien handelt es sich nicht um Erhebungen über einen längeren Zeitraum, sondern um Momentaufnahmen [48, 52]. Zu einem definierten Zeitpunkt wird eine bestimmte Studienpopulation hinsichtlich Exposition und Zielgröße gleichzeitig untersucht [44]. Oftmals werden medizinische Fragestellungen zum aktuellen Krankheits- bzw. Gesundheitszustand einer bestimmten Population analysiert [44, 46]. Um Ergebnisse auf Personengruppen übertragen zu können, ist es wichtig die Studienpopulation repräsentativ im Hinblick auf die Personengruppe auszuwählen, z. B. durch das Ziehen von Zufallsstichproben [53]. Querschnittsstudien können schnell und einfach durchgeführt werden [44, 48, 52]. Sie eignen sich aber beispielsweise nicht für die Untersuchung von chronisch rezidivierenden Erkrankungen, da die Daten nur einmalig erhoben werden [48]. Zudem ist die Bestimmung von Inzidenzen nicht möglich, was sich auch auf die Interpretation der Prävalenzen auswirkt [45].

### Arzneimittelverbrauchsstudien (Drug-Utilisation Studies)

Arzneimittelverbrauchsstudien sind quantitative Analysen. Ihr Ziel ist die Anwendung oder Verschreibung von Arzneimitteln zu einem bestimmten Zeitpunkt (Querschnitt) zu erfassen

oder Trends in der Anwendung oder Verschreibung über ein bestimmtes Zeitfenster (Längsschnitt) zu analysieren [52, 54, 55]. Die Studien sollen dadurch einen Beitrag zur Verbesserung des rationalen Arzneimittelgebrauchs in der Bevölkerung leisten [55]. Die Qualität der Studien ist stark abhängig von der Qualität der verwendeten Daten [52, 54].

### Register

In der Epidemiologie handelt es sich bei einem Register um eine systematische Datensammlung, in der Regel zu Einzelpersonen mit einer definierten medizinischen Zweckbestimmung [52, 56, 57]. Mit Hilfe von Registern können Inzidenzen und Prävalenzen bestimmter Erkrankungen, aber auch Assoziationen zu Risikofaktoren oder der Ausbreitung von Erkrankungen untersucht werden [52, 58]. Ein weiteres wichtiges Aufgabenfeld für Register ist die Sammlung und Evaluation unerwünschter Arzneimittelwirkungen. In zunehmendem Maße werden Register auch in Ergänzung zu klinischen Prüfungen konzipiert, um beispielsweise das Sicherheitsprofil einer Arzneimittelanwendung unter Routinebedingungen zu begleiten [56]. Wichtig für die Aussagekraft von Registern sind die Methoden zur Qualitätssicherung (Monitoring, Quelldatenkontrolle etc.) und die Gewährleistung der Repräsentativität [57]. Insbesondere letzterer Punkt führt häufig zu Einschränkungen, da die Bereitschaft zur Lieferung von Daten in Praxen oder Kliniken unterschiedlich stark ausgeprägt ist und Patienten abhängig von Alter und sozialer Schicht der Verarbeitung sensibler Gesundheitsdaten nicht immer zustimmen [56, 57].

### Anwendungsbeobachtungen

Bei Anwendungsbeobachtungen (AWB) handelt es sich um gezielte Untersuchungen zur Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln. Die Rahmenbedingungen für AWB sind gesetzlich geregelt. Dies unterscheidet AWB neben klinischen Prüfungen von anderen Studienformen. Erstmals behördlich erwähnt wurden AWB in den Arzneimittelprüfrichtlinien von 1989. Hier wurden sie als mögliches wissenschaftliches Erkenntnismaterial aufgeführt, dass zur Beurteilung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei zugelassenen Arzneimitteln herangezogen werden kann. Im Arzneimittelgesetz wird der Begriff Anwendungsbeobachtung nicht explizit erwähnt, sondern in § 67 Abs. 6 AMG als Untersuchung beschrieben, die dazu bestimmt ist, „[...] Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln [...]“. Dieser § 67 Abs. 6 AMG wurde erstmals mit der 4. AMG-Novelle im Jahr 1986 in das Gesetz eingefügt und anschließend durch die 14. AMG-Novelle in 2005 und die 15. AMG-Novelle in 2009 insbesondere hinsichtlich der Meldeverpflichtungen erweitert.

Für pharmazeutische Unternehmer ist die Durchführung von AWB mit verschiedenen Anzeigepflichten verbunden. Im Detail umfasst die Meldung seit 2009 die Angabe von Ort, Zeit, Ziel und Beobachtungsplan an die zuständige Bundesoberbehörde, die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und den Spitzenverband Bund der Krankenkassen. Zusätzlich müssen die teilnehmenden Ärzte, deren Verträge mit den pharmazeutischen Unternehmen sowie die Höhe der Entschädigungszahlungen an die Kassenärztliche Bundesvereinigung und den Spitzenverband Bund der Krankenkassen gemeldet werden. Im Jahr 1997 wurde die Methodik von Anwendungsbeobachtungen erstmals von der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) in ihren Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen formuliert

[59]. Die Publikation bildete die Grundlage für die 1998 erschienenen Empfehlungen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu Anwendungsbeobachtungen [60]. Aufgrund geänderter rechtlicher Rahmenbedingungen wurden die Empfehlungen des BfArM zurückgezogen. Sie sollen durch neue Empfehlungen in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ersetzt werden. Die Entwurfsfassung zu den gemeinsamen Empfehlungen erschien im Mai 2007 und ist seither zur Kommentierung freigegeben [61].

In den letzten Jahren standen Anwendungsbeobachtungen häufig in der Kritik [13, 16, 36–42]. Die Vorwürfe zielen in der Regel auf schwache Studiendesigns, die zur Beantwortung der Studienfrage nicht geeignet sind. Zum Teil wurden die Ergebnisse aus AWB auch überinterpretiert und in ungerechtfertigter Weise hinsichtlich Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit mit Ergebnissen aus klinischen Prüfungen verglichen [62, 63]. Bei Anwendungsbeobachtungen handelt es sich im ursprünglichen Sinne nicht um ein eigenes Studiendesign. Ihre Zielsetzung ist die Beobachtung und Untersuchung zugelassener Arzneimittel unter den Bedingungen der täglichen Praxis, wobei sie sich nach den Empfehlungen der GMDS in Anlage und Durchführung an einer Kohortenstudie orientieren [59]. In den BfArM-Empfehlungen von 1998 waren auch weitere „Designs“ für AWB denkbar, wie z. B. die Fallserie oder ein- bzw. mehrarmige Kohortenstudien [60, 64]. Die gemeinsamen Empfehlungen des BfArM und PEI gehen zum Vorschlag der Kohortenstudie zurück [61].

### Vorher/Nachher Studien

Studien im Vorher/Nachher-Design basieren auf dem Vergleich von Veränderungen [65]. In einer solchen Studie werden Patienten zunächst in die Studie einbezogen, danach erfolgt die ärztliche Behandlung und in einem definierten Zeitabstand wird die Untersuchung wiederholt. Die Ergebnisse beider Untersuchungen werden im Anschluss verglichen. Der finanzielle und zeitliche Aufwand für diese Studie ist relativ gering. Allerdings kann sich die Diskussion der Ergebnisse problematisch gestalten, da die erzielten Effekte in der Regel überschätzt werden und zudem anfällig für diverse Einflussfaktoren sind (z. B. saisonale Effekte bei bestimmten Erkrankungen) [66].

### Kohortenstudien

Bei einer Kohortenstudie werden definierte Gruppen von Personen über einen bestimmten Zeitraum ausgehend von einer Exposition bis zum Erreichen eines oder mehrerer Endpunkte beobachtet [45, 67]. Über den zeitlichen Verlauf wird analysiert, ob ein bestimmter Endpunkt ausgebildet wird, für den man einen kausalen Zusammenhang mit der Exposition annimmt (Bestimmung von Inzidenzen) [44, 48, 52]. Die Datenerhebung kann prospektiv, retrospektiv oder ambidirektional erfolgen [49, 67]. Die Blickrichtung der Datenerhebung geschieht immer ausgehend von der Exposition. Die Durchführung von Kohortenstudien ist häufig sehr zeit- und kostenintensiv [49, 68]. Zudem sind für die Untersuchung von seltenen Ereignissen häufig große Patientenzahlen und eine lange Untersuchungsdauer notwendig [45]. Dies wiederum erhöht die Gefahr, dass sich während des Beobachtungszeitraums die Behandlungsbedingungen in der Praxis oder der Expositionsstatus des Patienten ändern [44, 49]. Auch das Problem des „drop-outs“, des Ausscheidens von Patienten von der Teilnahme, tritt in Kohortenstudien häufig auf [49].

### Fall-Kontroll-Studien

Bei Fall-Kontroll-Studien erfolgt die Betrachtungsweise retrospektiv. Zunächst werden Fälle (Personen mit Exposition) gesammelt und Kontrollen (Personen ohne Exposition) ausgewählt, bevor der oder die Risikofaktoren anschließend (retrospektiv) untersucht werden [44, 45, 49]. Im Gegensatz zu Kohortenstudien sind Fall-Kontroll-Studien kostengünstig durchführbar und eignen sich auch für die Untersuchung seltener Ereignisse [44]. Darüber hinaus können mehrere Risikofaktoren erfasst werden. Die Probleme dieses Studientyps liegen häufig in der mangelnden Qualität der Daten (z. B. Krankenakten), in Einschränkungen beim Erinnerungsvermögen (z. B. Vergessen) oder bei verzerrten Wahrnehmungen im Erinnerungsvermögen<sup>1</sup> der befragten Patienten bzw. Ärzte [48, 49].

## 4.2 Regulatorische Rahmenbedingungen

Unabhängig von der epidemiologischen Einteilung weist der Gesetzgeber den nicht-interventionellen Studien, wie auch den klinischen Studien, eine arzneimittelrechtliche Bedeutung zu.

### Europa – Die Entwicklung der NIS in Abgrenzung zur klinischen Prüfung

Auf europäischer Ebene wurden in der Richtlinie 2001/20/EG erstmalig die Begriffe klinische Prüfung und nicht-interventionelle Prüfung definiert (siehe Abbildung 4.1). Die Richtlinie 2001/20/EG ist eine Rechts- und Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Guten Klinischen Praxis (GCP) bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. Wie die Bezeichnung der Richtlinie vermuten lässt, enthält sie keine Vorgaben zur Durchführung von nicht-interventionellen Prüfungen, sondern nur zur Durchführung von klinischen Prüfungen. Die Richtlinie hebt darüber hinaus eindeutig hervor, dass sie keine Gültigkeit für nicht-interventionelle Prüfungen besitzt. Mit der Richtlinie 2005/28/EG zur Guten Klinischen Praxis wurden die normativen Anforderungen an klinische Prüfungen weiter ausgebaut, ohne dass für nicht-interventionelle Studien eine gleichwertige Anpassung der Anforderungen erfolgte.

In Tabelle 4.2 sind hinsichtlich der rechtlichen Einordnung die wesentlichen Unterschiede zwischen einer klinischen Prüfung und einer nicht-interventionellen Prüfung bzw. Studie aufgeführt. Ein direkter Vergleich zwischen beiden Studientypen ist allein unter der Maßgabe der Richtlinie 2001/20/EG nicht möglich, da die Definition der klinischen Prüfung primär auf die Zielstellungen dieses Studientyps abhebt; die Begriffsbestimmung der nicht-interventionellen Prüfung aber auf die regulatorischen Merkmale der Nichtintervention fokussiert (Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels etc.). Umgekehrt enthält die Definition der klinischen Prüfung keine Beschreibung der Methodik und die Definition der nicht-interventionellen Prüfung keine Charakterisierung möglicher Fragestellungen.

---

1 Von Nebenwirkungen betroffene Patienten erinnern sich u. U. anders an die Behandlung als Patienten ohne Nebenwirkungen.

**Clinical Trial:** “Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of one or more investigational medicinal product(s), and/or to identify any adverse reactions to one or more investigational medicinal product(s) and/or to study absorption, distribution, metabolism and excretion of one or more investigational medicinal product(s) with the object of ascertaining its (their) safety and/or efficacy”.

**Noninterventional Trial:** “A study where the medicinal product(s) is (are) prescribed in the usual manner in accordance with the terms of the marketing authorisation. The assignment of the patient to a particular therapeutic strategy is not decided in advance by a trial protocol but falls within current practice and the prescription of the medicine is clearly separated from the decision to include the patient in the study. No additional diagnostic or monitoring procedures shall be applied to the patients and epidemiological methods shall be used for the analysis of collected data”.

**Abbildung 4.1:** Definition der klinischen Prüfung und der nicht-interventionellen Prüfung nach der Richtlinie 2001/20/EG [69]

Eine Begründung für die Ausnahme von nicht-interventionellen Prüfungen aus der Richtlinie 2001/20/EG enthält das EudraLex Volume 10 in Kapitel 5 (Stand Juli 2009). Danach besitzen diese Studien normalerweise ein geringeres Risiko für Patienten als klinische Prüfungen. Zudem ermöglicht die Einschränkung, dass medizinische Tätigkeiten, die der normalen klinischen Praxis entsprechen und als solches Teil der allgemeinen medizinischen Überwachung eines Patienten sind, nicht unter den Anwendungsbereich der Richtlinie fallen. Die Ausführungen im EudraLex Volume 10 verdeutlichen damit, dass bei nicht-interventionellen Prüfungen primär der Patient im Mittelpunkt steht und nicht die Studie selbst.

Als Unterstützung für die Entscheidung, ob es sich um eine klinische Studie zu einem Arzneimittel handelt, wurde von der Europäischen Kommission ein Algorithmus entwickelt. Der Algorithmus ist im EudraLex Volume 10 enthalten und veranschaulicht unter anderem auch die Abgrenzung zu einer nicht-interventionellen Studie (siehe Anhang *Algorithmus nach EudraLex Vol. 10*). In Abbildung 4.2 ist der Algorithmus vereinfacht dargestellt.

Nach Vorgabe der Handlungsanweisung des EudraLex Volume 10 müssen alle Kriterien der Nichtintervention erfüllt sein, wenn es sich um eine nicht-interventionelle Studie handeln soll.

**Tabelle 4.2:** Regulatorische Anforderungen Klinische Prüfungen/NIS

	<b>Klinische Prüfung</b>	<b>Nicht-interventionelle Prüfung</b>
<b>Grundsatz</b>	Intervention	keine Intervention
<b>Regulatorischer Rahmen</b>	<b>Europa</b> Richtlinie 2001/20/EG Richtlinie 2005/28/EG Richtlinie 2003/94/EG	<b>Europa</b> Richtlinie 2001/20/EG

Fortsetzung Tab. 4.2

	<b>Klinische Prüfung</b>	<b>Nicht-interventionelle Prüfung</b>
	<p>Richtlinie 2001/83/EG inklusive der Ergänzungen durch die Richtlinie 2003/63/EG und 2004/27/EG</p> <p>Verordnung 726/2004/EG</p> <p>ICH Topic E6 – Guideline for Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)</p> <p><b>Deutschland</b></p> <p>Arzneimittelgesetz (§§ 40, 41, 42 und 42a, § 67 Abs. 1)</p> <p>GCP-Verordnung (Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer)</p>	<p><b>Deutschland</b></p> <p>Arzneimittelgesetz (§ 4 Abs. 23, § 28 Abs. 3a, § 67 Abs. 6)</p>
<b>Ziel</b>	<p>Erforschung oder Nachweis von klinischen, pharmakologischen oder pharmakodynamischen Wirkungen, Nebenwirkungen, pharmakokinetischen Wirkungen (Resorption, Verteilung, Metabolisierung, Ausscheidung)</p> <p>Mit der Zielsetzung, die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit eines Arzneimittels festzustellen</p>	<p>In der Richtlinie 2001/20/EG werden keine Zielstellungen benannt</p> <p>Nach Arzneimittelgesetz ist die Zielstellung die Analyse von Erkenntnissen aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln</p>
<b>Design</b>	<p>Klinisch experimentelle Bedingungen (Randomisierung, Verblindung, Crossover etc.)</p> <p>Diagnostik, Behandlung und Beobachtung folgen einem vorab festgelegten Prüfplan</p> <p>Einsatz von Prüfpräparaten (zugelassene oder nicht zugelassene Arzneimittel, Arzneimittel, die außerhalb der zugelassenen Indikationen angewendet werden)</p>	<p>Zulassungskonforme Anwendung des Arzneimittels (zugelassene Arzneimittel)</p> <p>Zuteilung des Patienten zu einem Behandlungsschema wird nicht durch ein vorab festgelegtes Prüfprotokoll festgelegt, sondern folgt der üblichen Praxis</p> <p>Verschreibung des Arzneimittels erfolgt unabhängig von der Entscheidung, den Patienten in die Studie einzubeziehen</p> <p>Keine Anwendung zusätzlicher Beobachtungs- oder Diagnostikverfahren</p> <p>Anwendung epidemiologischer Methoden zur Analyse der gesammelten Daten</p>
<b>Zuständige Behörde</b>	<p>BfArM oder PEI</p> <p>Anzeige und Genehmigungsverfahren</p>	<p>BfArM oder PEI</p> <p>Anzeige</p>
<b>Ethikkommission</b>	Obligatorisches Votum	Fakultatives Votum

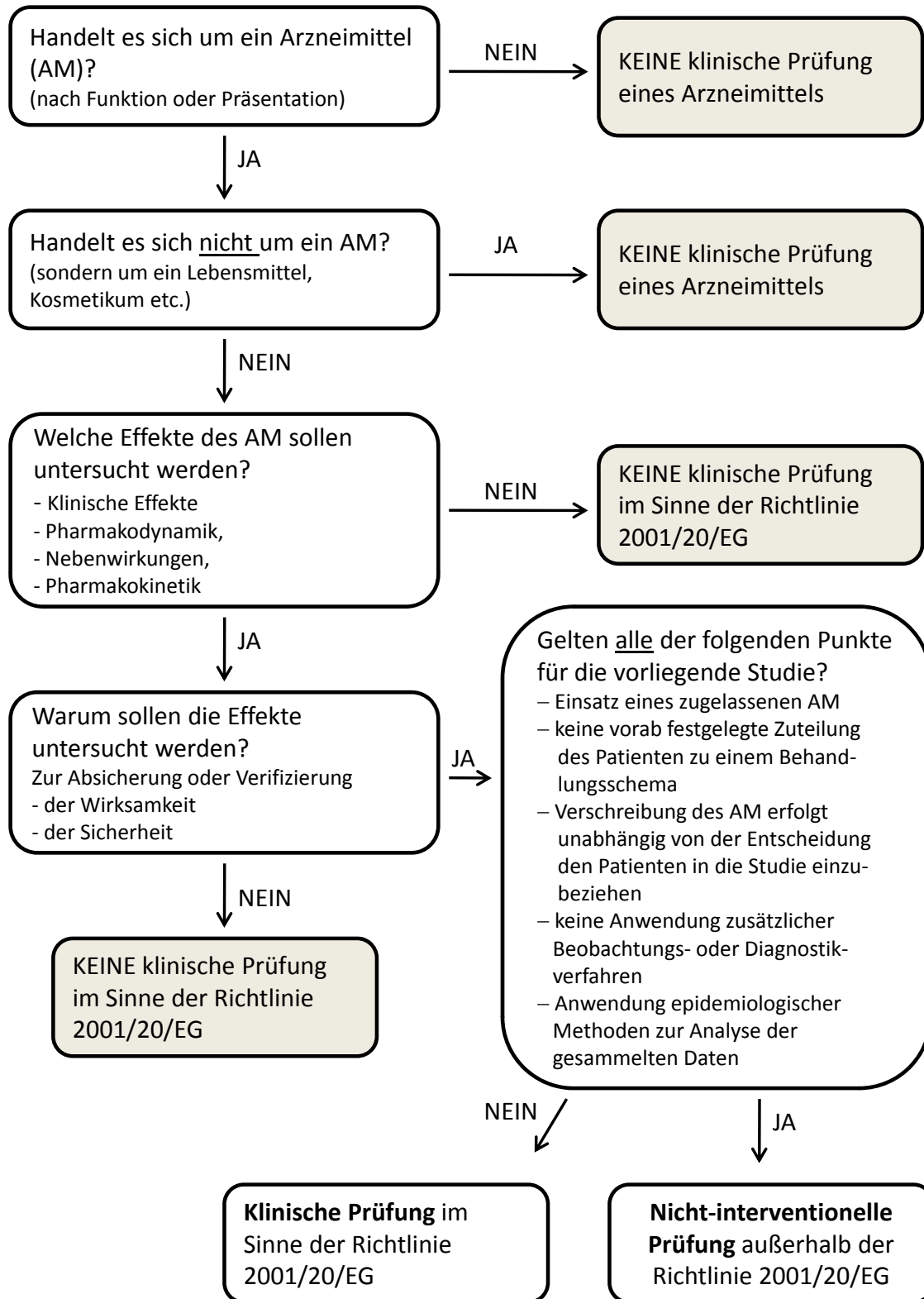


Abbildung 4.2: Algorithmus zur Entscheidung, ob eine klinische Studie vorliegt (modifiziert nach [70])

### Deutschland – Die Anforderungen an NIS im Arzneimittelgesetz

Mit der 12. AMG-Novelle wurden die Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG im Jahr 2004 in nationales Recht übernommen. Nach § 4 Abs. 23 AMG handelt es sich bei einer nicht-interventionellen Prüfung um „[...] eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis; soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung [...]“. Damit werden im nationalen Recht an die Nichtintervention folgende Bedingungen geknüpft:

- Behandlung, Diagnose und Überwachung richten sich nach der ärztlichen Praxis
- Einsatz und Anwendung der Arzneimittel erfolgen entsprechend der Zulassung
- Anwendung epidemiologischer Methoden in der Auswertung

An den Vorgaben wird ersichtlich, dass der Gesetzgeber für eine NIS nicht nur das „Eingreifen“ in eine Behandlung als Intervention ansieht, sondern eben auch jegliche Vorgaben zu Behandlung, Diagnostik und Überwachung. Wie im Kapitel 4.1 dargelegt, werden im epidemiologischen Sinne Vorgaben zur Diagnostik oder Überwachung nicht als interventionell angesehen, sondern lediglich das „Eingreifen in die Therapie“. Vorgaben zu Beobachtung und Dokumentation sind vielmehr wichtige Voraussetzungen zur Sicherung der Datenqualität [63, 71–73]. Dies betrifft insbesondere Vorgaben zur Datenerhebung, Art und Umfang der Dokumentation und der Datenkontrolle. Nur bei systematischer und strukturierter Erfassung sind die Daten interpretierbar und damit ethisch gerechtfertigt [45, 71]. Die epidemiologische Bedeutung des Begriffes Nichtintervention kann deshalb nicht ohne Weiteres als deckungsgleich zur regulatorischen Bedeutung angesehen werden. Dieser Sachverhalt hat auch Auswirkungen auf die Methodik von NIS.

In Anlehnung an die Begründung zur Ausnahme der nicht-interventionellen Studie von der Richtlinie 2001/20/EG im EudraLex Volume 10 vertreten Sträter et al. die Ansicht, dass für die Abgrenzung von klinischer Prüfung und nicht-interventioneller Studie eher die Klärung der Frage essentiell ist, ob durch die Studie für den Patienten ein zusätzliches, wenn auch geringes, therapeutisches Risiko entsteht, das über die reguläre Praxis hinausreicht [74]. Ist dies nicht der Fall, dann finden auch die Paragraphen 40 bis 42 a AMG zur klinischen Prüfung keine Anwendung. Diese teleologische Auslegung des AMG würde die methodische Durchführung von nicht-interventionellen Studien weniger einschränken, ohne dabei den Schutz des Patienten zu vernachlässigen.

Ein weiterer wichtiger Punkt der gesetzlichen Definition der Nichtintervention ist der ausschließliche Einsatz von zugelassenen Arzneimitteln entsprechend den in der Zulassung formulierten Bedingungen. Das bedeutet, dass der Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikation oder Dosierung im Rahmen von NIS nicht systematisch untersucht werden darf. Damit sind NIS zu Therapieversuchen nicht statthaft (siehe Anhang *Glossar*) [75].

Die ebenfalls in der Definition der NIS enthaltene Anwendung von epidemiologischen Methoden zur Auswertung kann nach Kloesel et al. eigentlich nicht als Kriterium der Nichtintervention angesehen werden, da durch den Wegfall einer Auswertung nach epidemiologischen Prinzipien eine nicht-interventionelle Prüfung nicht zu einer klinischen Studie wird, sondern „nur“ die Ergebnisse in ihrer Verwertbarkeit in Frage gestellt werden [76].

#### Nicht-interventionelle Studie und Anwendungsbeobachtung – Gemeinsamkeiten und Unterschiede nach AMG

Vor Einführung des Begriffes „nicht-interventionelle Prüfung“, enthielt das AMG in § 67 Abs. 2 bereits Regelungen zu Untersuchungen, „[...] die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln [...]“. Bisher wurden diese Untersuchungen unter dem Begriff Anwendungsbeobachtung zusammengefasst (siehe Kapitel 4.1). Es stellt sich nun die Frage, inwieweit die Begriffe Anwendungsbeobachtung und nicht-interventionelle Studie synonym verwendet werden können.

Im Jahr 1998 wurden durch das BfArM Empfehlungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen publiziert [60]. Nach diesen Empfehlungen ist das wesentliche Kriterium für AWB wiederum das Prinzip der Nichtintervention, welches durch folgende Punkte definiert ist:

- Untersuchung zugelassener Arzneimittel
- Dem behandelnden Arzt dürfen keine studienspezifischen Vorgaben zu einer Therapie gemacht werden
- Das Arzneimittel darf nicht zum Zwecke verschrieben werden, einen Patienten in die Studie einzuschließen

Die Kriterien ähneln denen der nicht-interventionellen Prüfung nach § 4 Abs. 23 AMG. Auch die in der Entwurfsfassung vorliegenden gemeinsamen Empfehlungen des BfArM und des PEI subsumieren die AWB unter den Begriff der nicht-interventionellen Prüfung und definieren die Kriterien der Nichtintervention analog zur Publikation von 1998. Im Unterschied zum § 4 Abs. 23 schließen die gemeinsamen Empfehlungen von BfArM und PEI unter Nichtintervention auch ein, dass das Arzneimittel nicht zum Zwecke verschrieben werden darf, einen Patienten in die Studie einzuschließen. Aus den Vorgaben des § 4 Abs. 23 kann dies nicht unmittelbar abgeleitet werden. Ein entsprechender Hinweis ergibt sich aber aus den Anmerkungen zur Richtlinie 2001/20/EG im EudraLex Volume 10 [70]. Ein möglicher Hintergrund für dieses Kriterium ist zudem in der teilweise beobachteten Fehlbestimmung von AWB zur Absatzförderung eines Arzneimittels zu sehen [77].

Bei genauerer Betrachtung der Meldeverpflichtungen für AWB in § 67 Abs. 6 AMG wird klar, dass dieser Paragraph nur auf die Pflichten des pharmazeutischen Unternehmers Bezug nimmt. Der § 4 Abs. 23 AMG benennt dagegen keinen Adressaten und ist demzufolge allgemeingültig. Daraus kann abgeleitet werden, dass es sich bei einer NIS um eine AWB handelt, wenn sie von einem pharmazeutischen Unternehmer zur Untersuchung eines Arzneimittels durchgeführt wird. Es gilt der § 67 Abs. 6 AMG zur Meldepflicht gegenüber den Bundesoberbehörden, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (siehe Kapitel 4.1).

### Die nicht-interventionelle Studie vor dem Hintergrund der Pharmakovigilanzüberwachung

Neben der Entwicklung der regulatorischen Rahmenbedingungen für klinische Prüfungen, befasst sich ein weiterer großer Teil der europäischen Gesetzgebung zu Arzneimitteln mit der Pharmakovigilanz, also der fortlaufenden und systematischen Überwachung der Sicherheit von zugelassenen Arzneimitteln. Die Leitlinien der Europäischen Kommission zur Gewährleistung der Sicherheit von Arzneimitteln finden sich im EudraLex Volume 9 a. Bei diesem Werk handelt es sich nicht unmittelbar um rechtsverbindliche Normen, sondern um ergänzende Leitlinien zu den nationalen Regelungen der europäischen Mitgliedsstaaten [78]. Kernelemente des EudraLex Volume 9 a sind die Charakterisierung von Pharmakovigilanz- bzw. Risikomanagementsystemen einschließlich Risikomanagementplan. Das EudraLex Volume 9 a erschien erstmalig im Juni 2004 und wurde im September 2008 aktualisiert. Die Unterschiede zwischen beiden Versionen und deren Auswirkungen auf die Einordnung der nicht-interventionellen Studie vor dem Hintergrund der europäischen Pharmakovigilanzüberwachung soll in diesem Teil der Arbeit herausgearbeitet werden.

Einen wichtigen Aspekt der Pharmakovigilanzüberwachung nach EudraLex stellen sogenannte Post-Authorisation Safety Studies (PASS) dar. Diese Studien werden nach der Zulassung des Arzneimittels durchgeführt und sollen der Absicherung des Nutzen-Risiko-Profiles dienen, indem z. B. bisher unbekannte unerwünschte Arzneimittelreaktionen aufgedeckt oder die Sicherheit der Anwendung des Arzneimittels unter Routinebedingungen bestätigt wird.

Nach dem EudraLex handelt es sich bei PASS um eine Sonderform von Post-Authorisation Studies (PAS). Unter PAS fasst man allgemein Studien zusammen, die nach der Zulassung des Arzneimittels entsprechend den Zulassungsbedingungen oder unter Routinebedingungen durchgeführt werden (siehe Abbildung 4.3). Im Unterschied zur Begriffsdefinition im EudraLex Volume 9 a in der Version vom Juni 2004, enthält die Definition in der Version vom September 2008 den Hinweis zu den Studientypen einer PAS: Klinische Prüfung oder nicht-interventionelle Studie. Damit wird der Rückschluss zur Richtlinie 2001/20/EG gezogen und die Begrifflichkeiten werden angeglichen [78].

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei einer PASS um eine Variante der PAS. Der Fokus

#### **Post-authorisation Study (PAS)**

**Version 2004:** “Any study conducted within the conditions of the approved Summary of Product Characteristics (SPC) or under normal conditions of use. A post-authorisation study may sometimes also fall within the definition of a post-authorisation safety study (PASS). In relation to ADR reporting and PSUR requirements, reference to a post-authorisation study means any post-authorisation study of which the marketing authorisation holder is aware.”

**Version 2008:** “Any study conducted within the conditions laid down in the Summary of Product Characteristics and other conditions laid down for the marketing of the product or under normal conditions of use. A post-authorisation study falls either within the definitions of a clinical trial or a non-interventional study and may also fall within the definition of a post-authorisation safety study.”

**Abbildung 4.3:** Definition einer Post-Authorisation Study (PAS) nach EudraLex Volume 9 a in der Version von 2004 und 2008 [79, 80]

einer PASS liegt allerdings gezielt auf der Untersuchung sicherheitsrelevanter Aspekte von Arzneimitteln (siehe Abbildung 4.4). Zu diesen gehören die Identifizierung bisher unbekannter Sicherheitsrisiken (Hypothesengenerierung), die Untersuchung potentieller und bekannter Risiken (Hypothesentestung zur Absicherung einer Kausalität) oder die Absicherung des bekannten Risikoprofils des Arzneimittels unter Routinebedingungen. Die Regelungen des EudraLex beziehen sich primär auf PASS, die von pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt werden (company-sponsored).

Die Definition der PASS hat sich zwischen der Version 2004 und der Version 2008 des EudraLex Volume 9 a nicht verändert. PASS können als pharmakoepidemiologische Studie oder klinische Prüfung durchgeführt werden. Die Unterscheidung der Studientypen wurde beibehalten und nicht wie bei den PAS an klinische (interventionelle) und nicht-interventionelle Studien angepasst. Der Verweis auf nicht-interventionelle PASS erfolgt im Gegensatz zu nicht-interventionellen PAS nur indirekt (z. B. im Kapitel 1.4.4 hinsichtlich der unterschiedlichen Meldeverfahren von unerwünschten Arzneimittelwirkungen für interventionelle und nicht-interventionelle Studien, in Kapitel 7 bezüglich der Gültigkeit der Empfehlungen für nicht-interventionelle PAS mit einer Sicherheitsfragestellung). Die Begrifflichkeiten im EudraLex werden nicht konsequent analog den Definitionen gebraucht. Dies führt zu Unklarheiten, insbesondere dahingehend, ob die Begriffe pharmakoepidemiologische Studie und nicht-interventionelle Studie identisch verwendet werden können (siehe Kapitel 4.1).

In Tabelle 4.3 sind die Anforderungen an PASS im Vergleich der EudraLex Versionen von 2004 und 2008 gegenübergestellt. Es ist ersichtlich, dass die Anforderungen an diese Studien deutlich erweitert wurden. Neu eingeführt wurde z. B. die Abgrenzung von Studien, die die Zulassungsbehörde fordert und Studien, die vom Hersteller initiiert werden. Daraus resultieren unterschiedliche Wege und Anforderungen bezüglich der Berichtsführung an die Zulassungsbehörden (Zwischenberichte und Abschlussberichte).

Ebenfalls wurden in der Version von 2008 die unterschiedlichen Meldeverfahren für klinische und nicht-interventionelle Studien gegeneinander abgegrenzt. Differenziert wurde auch, dass Untersuchungen zu neuen Indikationen, neuen Darreichungsformen oder neuen Kombinationen in der Regel als interventionell anzusehen sind und damit unter die Richtlinie 2001/20/EG fallen. Auffällig ist, dass auch für NIS Methoden der Qualitätssicherung in Form von Monitoring empfohlen werden. Dies ist eine Neuerung, da ein Monitoring für nicht-interventionelle Studien bisher in keiner Richtlinie explizit aufgeführt wurde. Für die Qualitätssicherung auf europäischer Ebene bedeutet dies, dass für NIS mit einem primären Bezug zur Arzneimittelsicherheit höhere Anforderungen als für NIS mit anderen Studienzielen gelten, zumindest wenn sie von pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt werden.

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

“A pharmacoepidemiological study or a clinical trial carried out in accordance with the terms of the marketing authorisation, conducted with the aim of identifying or quantifying a safety hazard relating to an authorised medicinal product.”

**Abbildung 4.4:** Definition einer Post-Authorisation Safety Study (PASS) nach EudraLex Volume 9 a [80]

**Tabelle 4.3:** Anforderungen PASS-Vergleich

<b>Anforderung</b>	<b>Eudralex Volume 9 a</b> Version Juni 2004	<b>Eudralex Volume 9 a</b> Version September 2008
<b>Zielstellungen</b>	<p>Identifizierung bisher unbekannter Sicherheitsrisiken</p> <p>Untersuchung potentieller und bekannter Risiken</p> <p>Absicherung des bekannten Risikoprofils des Arzneimittels unter Routinebedingungen</p>	<p>Identifizierung bisher unbekannter Sicherheitsrisiken</p> <p>Untersuchung potentieller und bekannter Risiken</p> <p>Absicherung des bekannten Risikoprofils des Arzneimittels unter Routinebedingungen</p>
<b>Verantwortlichkeiten</b>	<p>Verantwortlichkeit für die Durchführung der Studie liegt beim Sponsor (in der Regel Inhaber der Zulassung)</p> <p>Studie sollte ein Monitoring aufweisen</p> <p>Einbezug des Stufenplanbeauftragten bei der Meldung von Nebenwirkungen</p>	<p>Verantwortlichkeit für die Durchführung der Studie liegt beim Sponsor (in der Regel Inhaber der Zulassung)</p> <p>Studie sollte ein Monitoring aufweisen</p> <p>In Fällen bei denen der Zulassungsinhaber die Studie nicht direkt durchführt, sollte sichergestellt sein, dass die gesetzlichen Verpflichtungen zur Pharmakovigilanz eingehalten werden</p> <p>Einbezug der Qualified Person Pharmacovigilance (QPPV) auf europäischer Ebene und der national verantwortlichen Person zur Gewährleistung der Einhaltung aller relevanten Verpflichtungen</p>
<b>Zusammenarbeit mit Behörden</b>	<p>Beteiligung von Überwachungsbehörden und unabhängigen Experten an der Entwicklung und Umsetzung der Studie</p> <p>Studienplan mit Angaben zu Ziel, Methoden, Auswertung</p> <p>ca. 1 Monat vor Studienbeginn sollte der Studienplan sowie weitere Unterlagen für Ärzte den Überwachungsbehörden vorgelegt werden, Status-Report zur Vorlage bei der Überwachungsbehörde nach 6 Monaten</p> <p>Einhaltung der Regularien zur Meldung von Nebenwirkungen</p> <p>Abschlussbericht zur Vorlage bei der Überwachungsbehörde (3 Monate nach Studienende Kurzbericht, 6 Monate nach Studienende vollständiger Bericht)</p> <p>Publikation der Ergebnisse</p>	<p>Beteiligung von Überwachungsbehörden und unabhängigen Experten an der Entwicklung und Umsetzung der Studie</p> <p>Studienplan mit Angaben zu Ziel, Methoden, Auswertung</p> <p>Unterschiedliches Vorgehen für von der Zulassungsbehörde geforderte und vom Zulassungsinhaber initiierte Studien hinsichtlich der Bewertung des Studienplanes und der Vorlage von Zwischen- bzw. Abschlussberichten (Wegfall starrer Einreichfristen)</p> <p>Einhaltung der Regularien zur Meldung von Nebenwirkungen (für klinische Prüfungen entsprechend Richtlinie 2001/20/EG und für nicht-interventionelle PASS in Anlehnung an die GCP-Verordnungen)</p>
<b>Produktreklame</b>	PASS dürfen nicht zur Absatzförderung des Arzneimittels initiiert werden	PASS dürfen nicht zur Absatzförderung des Arzneimittels initiiert werden

Fortsetzung Tab. 4.3

<b>Anforderung</b>	<b>Eudralex Volume 9 a</b>	<b>Eudralex Volume 9 a</b>
	Version Juni 2004	Version September 2008
<b>Beteiligung von Heilberuflern</b>	Honorierung für den zusätzlichen Arbeitsaufwand Honorierung sollte keinen Anreiz zur Teilnahme geben	Honorierung für den zusätzlichen Arbeitsaufwand Honorierung sollte keinen Anreiz zur Teilnahme geben
<b>Ethik</b>	Umsetzung von höchsten Standards der Vertraulichkeit  Beachtung des Datenschutzes  Einbezug der Ethikkommission, wenn von Patienten Informationen abgefragt werden, zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden oder wenn die Patienten systematisch verschiedenen Behandlungsschemata zugeteilt werden (siehe klinische Prüfung)	Umsetzung von höchsten Standards der Vertraulichkeit (für klinische Prüfungen GCP, für nicht-interventionelle Studien nationale Regelungen, sofern existent)  Beachtung des Datenschutzes  Ethikkommission bei klinischen Prüfungen, bei nicht-interventionellen PASS wird die Beteiligung einer Ethikkommission ebenfalls empfohlen (außer bei vollständig anonymer Datenerhebung)
<b>Vorgehen bei Beschwerden</b>	PASS, bei denen es einen Anlass zur Beunruhigung gibt, sollten der zuständigen Überwachungsbehörde gemeldet werden	PASS, bei denen es einen Anlass zur Beunruhigung gibt, sollten der zuständigen Überwachungsbehörde gemeldet werden

Auch die Empfehlungen für mögliche Studiendesigns wurden in der Fassung von 2008 deutlich erweitert. In der Version von 2004 wurden vier mögliche Studiendesigns hinsichtlich Zielstellung und spezifischer Anforderungen diskutiert (siehe Tabelle 4.4). Die Version von 2008 enthält primär vier übergeordnete Studientypen (Active Surveillance, Comparative Observational Studies, Clinical Trials, Other Studies) und schlägt entsprechende weiterführende Designs vor (siehe Tabelle 4.5). Das Spektrum zur pharmakoepidemiologischen Überwachung von Arzneimittelrisiken wird dadurch vielfältiger. Abgesehen von klinischen Prüfungen und Studien, die neue Indikationen untersuchen, wird leider auch in der neuen Fassung des EudraLex nicht umfassend beschrieben, wann eines dieser pharmakoepidemiologischen Designs interventionell und wann es nicht-interventionell ist.

Die Problematik der Einstufung lässt sich am Beispiel der Kohortenstudien erläutern. Der epidemiologische Charakter der Kohortenstudie als Beobachtungsstudie ist in der Regel nicht-interventionell; werden aber beispielsweise neue Darreichungsformen eines Arzneimittels hinsichtlich ihrer Sicherheit untersucht, wird sie als interventionell eingestuft. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar und begründbar. Problematisch ist aber, dass bei Auslegung der Vorgaben der Richtlinie 2001/20/EG im engeren Sinne Kohortenstudien generell als interventionell eingestuft werden müssten, da im Rahmen der Methodik Vorgaben zur Beobachtung immer

Tabelle 4.4: Studiendesign PASS Eudralex Vol 10, Version 2004

	<b>Observational Cohort Study</b>	<b>Case-Control Study</b>	<b>Case-Surveillance</b>	<b>Clinical Trial</b>
<b>Zweck</b>	Keine Angaben	Vergleich von Fällen (Patienten mit Arzneimittelexposition und einem bestimmten UE) mit adäquaten Kontrollen (Patienten mit Arzneimittelexposition ohne das UE)	Überwachung von einzelnen Patienten, deren Erkrankung möglicherweise mit einer Arzneimittelexposition zusammenhängt	Aufklärung von UEMechanismen und Identifizierung von Vermeidungsstrategien, Notwendigkeit einer randomisierten Zuteilung zur Klärung von Sicherheitsaspekten
<b>Design</b>	Prospektiv	Retrospektiv	Prospektiv	Prospektiv
<b>Spezifische Anforderungen</b>	<p>Patienten erhalten Arzneimittel unter Praxisbedingungen und aufgrund einer üblichen Verschreibung</p> <p>Kein Einfluss auf den Arzt oder die gängige klinische Praxis</p> <p>Repräsentative Studienpopulation</p> <p>Ausschlusskriterien limitiert auf die Angaben der SPC, Ärzten sollte SPC zur Verfügung gestellt werden</p> <p>Wenn das Produkt im Ermessen des Arztes off-label eingesetzt wird, sollten die Patienten dennoch in die Auswertung einbezogen werden</p> <p>Vergleichsgruppe</p> <p>Entscheidung zur Verschreibung des Arzneimittels muss strikt von der Entscheidung einen Patienten in die Studie einzubeziehen getrennt werden (schriftliche Begründung)</p> <p>Festlegung der minimalen und maximalen Patientenzahl pro Arzt</p>	<p>Vermeidung von Bias und Kontrolle von Confoundern</p>	<p>Enge Zusammenarbeit mit der Überwachungsbehörde</p>	<p>Möglichst realistische Bedingungen</p> <p>Ausschlusskriterien limitiert auf die Angaben der SPC</p>
<b>Regulatorische Anforderungen</b>	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Beachtung der Richtlinien 2001/20/EG und 2005/28/EG (GCP) sowie der nationalen Gesetzgebung

erforderlich sind (Follow-up zu definierten Zeitpunkten). Es wird deutlich, dass der epidemiologische Charakter nicht-interventionell ist, aber dass bei Anlegen der gesetzlichen Vorgaben die Methodik der Kohortenstudie als interventionell und damit als eine klinische Prüfung einzustufen ist.

Für Unklarheiten sorgt auch folgender Passus des EudraLex Volume 9 a, der sowohl in der Fassung von 2004 als auch in der Fassung von 2008 enthalten ist: „[...] In this context it is considered important to clarify that interviews, questionnaires and blood samples may be considered as normal clinical practice. Based on these definitions a fundamental distinction can be made between non-interventional (observational) and interventional post-authorisation safety studies [...]“. Hiernach ist der Einsatz von Interviews, Fragebögen und die Entnahme von Blutproben als nicht-interventionell anzusehen, da sie der gängigen klinischen Praxis entsprechen.

Wird an dieses Vorgehen zusätzlich die Definition der Richtlinie 2001/20/EG für eine nicht-interventionelle Prüfung angelegt, dann wird ersichtlich, dass dieser Studientyp keine Vorgaben zu Diagnostik und Beobachtung machen darf („[...] No additional diagnostic or monitoring procedures shall be applied to the patients [...]“). Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass z. B. Fragebögen eingesetzt oder Blutproben entnommen werden dürfen, es aber im Studienplan keine Vorgaben zum Zeitpunkt der Erhebung oder Entnahme geben darf. Ansonsten handelt es sich um eine klinische Prüfung. Unabdingbar ist der Patient vor zusätzlichen Risiken aufgrund von studienspezifischen Vorgaben zu schützen. Allerdings führen diese Regularien für die Durchführung von nicht-interventionellen Studien auf der Basis von Fragebögen zu schwer nachvollziehbaren methodischen Einschränkungen, insbesondere was die Beobachtung über längere Zeiträume anbelangt.

### 4.3 Zusammenfassung der epidemiologischen und regulatorischen Anforderungen

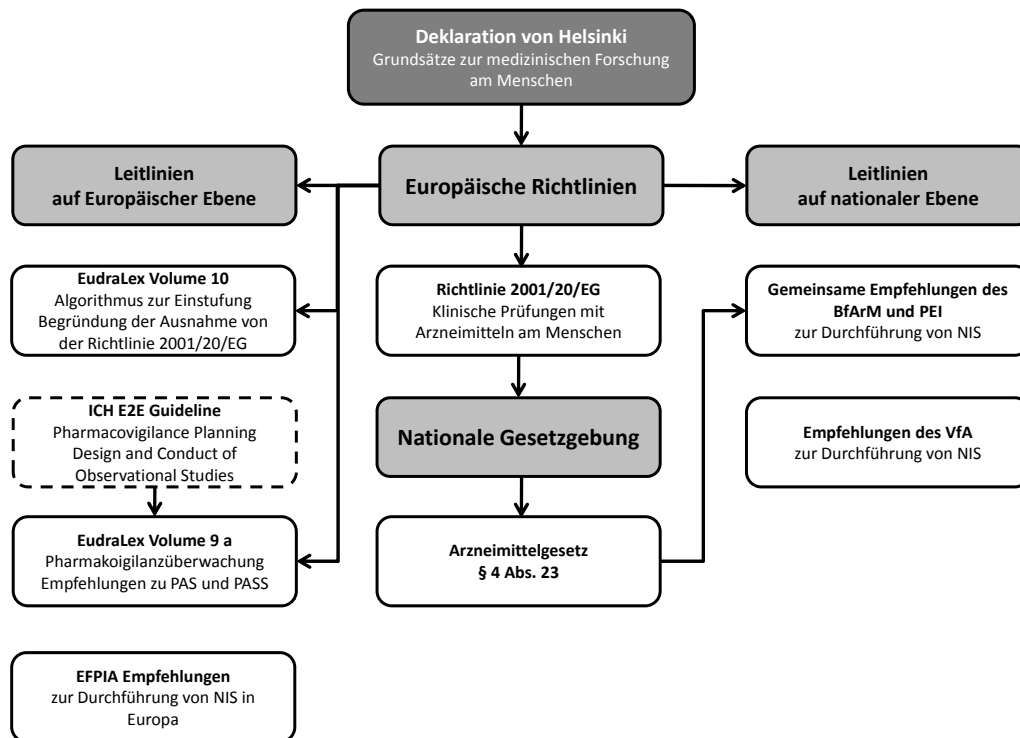
#### Was ist eine NIS?

Im epidemiologischen Sinne versteht man unter einer NIS eine Studie, bei der in die Therapie oder Behandlung des Patienten nicht durch Vorgaben eines Studienplans eingegriffen wird. Es wird lediglich die routinemäßige Versorgung der Patienten beobachtet und dokumentiert. Vorgaben zur Beobachtung werden nicht als Intervention eingestuft, sondern sind notwendige Bedingungen einer qualitativen Durchführung. Eine NIS unter epidemiologischen Gesichtspunkten kann therapie- bzw. arzneimittellorientiert oder krankheitsorientiert ablaufen.

Eine NIS fällt unter das Arzneimittelgesetz, wenn der Ausgangspunkt der Studie ein Arzneimittel ist. Ist dies der Fall, dann handelt es sich nach § 4 Abs. 23 AMG um „[...] eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden [...]“. Eine NIS ist keine klinische Prüfung und deshalb von den Regelungen der §§ 40, 41, 42 und 42 a ausgenommen. Im Unterschied zu klinischen Prüfungen zeichnet sich eine NIS durch das Prinzip der Nichtintervention aus, das durch folgende Punkte charakterisiert ist: Behandlung, Diagnostik und Beobachtung richten sich nach der ärztlichen Praxis, Einsatz und Anwendung des Arznei-

Tabelle 4.5: Studiendesign PASS Eudralex Vol 10, Version 2008

	<b>Aktive Überwachung</b>	<b>Vergleichende Beobachtungsstudien</b>	<b>Klinische Prüfungen</b>	<b>Andere deskriptive Studien- designs</b>
<b>Zweck</b>	Kontinuierliche und systematische Erfassung	Validierung von Signalen aus Spontanberichten oder Fallserien	Weiterführende Untersuchungen zu Risiken, die bereits vor der Zulassung aufgetreten sind → Abklärung von Ursachen (pharmakokinetisch, pharmakodynamisch, genetisch etc.) → Abklärung von Risiken für bestimmte Populationen	Untersuchung der Hintergrundrate von Ereignissen und der Prävalenz des Arzneimittelgebrauchs in speziellen Populationen
<b>Design</b>	Sentinel Sites Intensive Monitoring Schemes Prescription Event Monitoring Register	Querschnittsstudie (Survey) Kohortenstudie Fall-Kontroll-Studie Andere neue Designs (Fallserien, case-crossover, case-time-control studies)	Large simple Trials	Occurrence of disease Drug Utilisation Study
<b>Spezifische Anforderungen</b>	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
<b>Regulatorische Anforderungen</b>	Keine Angaben	Keine Angaben	Beachtung der Richtlinien 2001/20/EG und 2005/28/EG (GCP) sowie der nationalen Gesetzgebung	Keine Angaben



**Abbildung 4.5:** Richtlinien, Gesetze, Leitlinien und Empfehlungen zu NIS (modifiziert nach [81])

mittels erfolgen nach den Bedingungen der Zulassung, bei der Auswertung werden epidemiologische Methoden angewendet. Anders als in epidemiologischen Studien sind Vorgaben zur Beobachtung, Dokumentation und Überwachung nicht erlaubt.

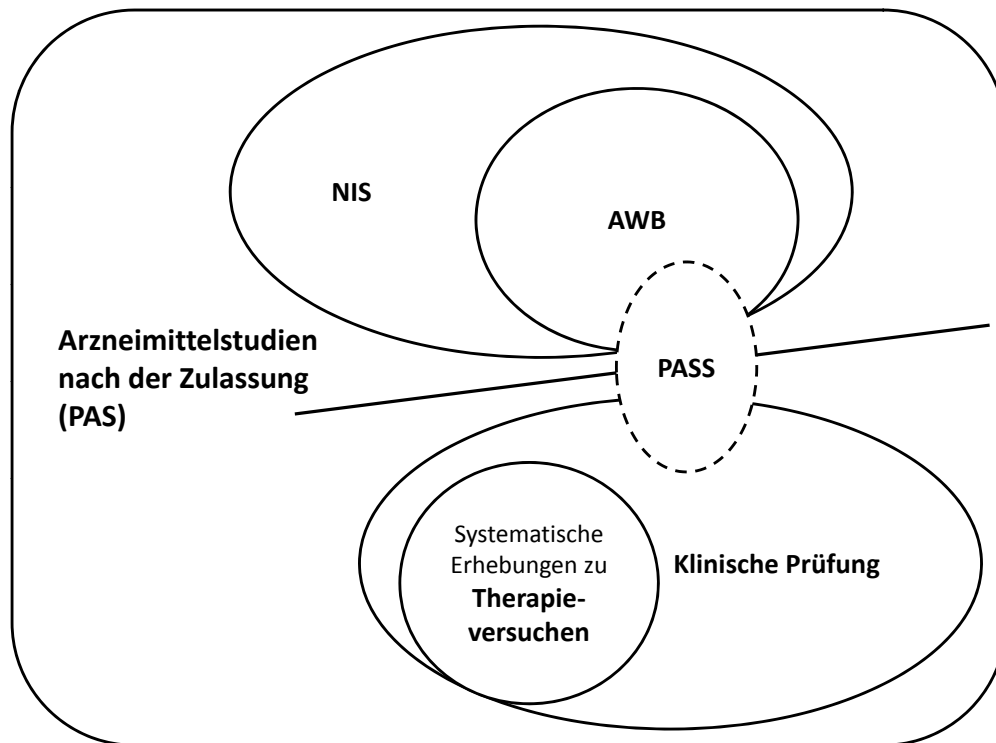
Bei NIS handelt es sich also immer um Nachzulassungstudien (Post-Authorisation Studies, PAS). Einen Überblick zu den für NIS geltenden Regularien enthält die Abbildung 4.5. Wichtig ist die Feststellung, dass die epidemiologische und die gesetzliche Definition des Begriffs Nichtintervention nicht deckungsgleich sind.

#### Wann ist eine NIS eine AWB?

Eine NIS ist eine AWB, wenn Sie von einem pharmazeutischen Unternehmer zur Untersuchung eines Arzneimittels durchgeführt, d. h. finanziert oder teilfinanziert wird. Es gilt der § 67 Abs. 6 AMG zur Meldepflicht gegenüber den Bundesoberbehörden, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen. Dahingegen sind NIS, die ohne Beteiligung von pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt werden im formalen Sinne keine AWB.

#### Wann ist eine NIS eine PASS?

Eine NIS ist eine PASS, wenn der primäre Fokus der Studie auf der Untersuchung der Arzneimittelsicherheit liegt und die Studie von einem pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt wird (Pharmakovigilanzüberwachung). Eine PASS kann auch als klinische Prüfung



**Abbildung 4.6:** Abgrenzung von Begrifflichkeiten in der nationalen und europäischen Gesetzgebung zu Arzneimittelstudien nach der Zulassung (modifiziert nach [82])

durchgeführt werden. Die Wahl des Studienansatzes richtet sich immer nach der Fragestellung. Soll eine PASS als eine NIS durchgeführt werden, müssen die Kriterien der Richtlinie 2001/20/EG bzw. des EudraLex Volume 9 a hinsichtlich der Nichtintervention berücksichtigt werden: Zulassungskonforme Anwendung des Arzneimittels, Zuteilung des Patienten zu einem Behandlungsschema wird nicht durch ein Prüfprotokoll festgelegt (sondern folgt der üblichen Praxis), die Verschreibung des Arzneimittels erfolgt unabhängig von der Entscheidung den Patienten in die Studie einzubeziehen, keine Anwendung zusätzlicher Beobachtungs- oder Diagnostikverfahren, Anwendung epidemiologischer Methoden zur Analyse der gesammelten Daten. Das EudraLex Volume 9 a stellt an nicht-interventionelle PASS im Vergleich zu anderen Richtlinien höhere Anforderungen (z. B. Berichtspflichten an die Bundesoberbehörden, Monitoring zur Qualitätskontrolle).

#### Wann können NIS von Apothekern durchgeführt werden?

Nach § 44 Abs. 23 AMG handelt es sich bei NIS um Untersuchungen zu Arzneimitteln, bei denen die Behandlung ausschließlich der ärztlichen Praxis folgt. Hierzu merken BfArM und PEI in der Entwurfsfassung ihrer gemeinsamen Empfehlungen an, dass für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel die Durchführung von NIS durch andere Heilberufe möglich ist.

Die Richtlinie 2001/20/EG spricht allgemein von Studien zu Arzneimitteln, die auf übliche Weise verschrieben werden und einer Behandlung, die der üblichen Praxis entspricht. Ein Verweis auf bestimmte Heilberufe erfolgt nicht. Theoretisch spricht damit nichts gegen Unter-

suchungen zu verschreibungspflichtigen Arzneimitteln in Apotheken, solange die Arzneimittel auf reguläre Weise durch Ärzte verordnet werden und durch die Studie keine Vorgaben zu Diagnostik, Therapie und Beobachtung erfolgen.

Unabhängig davon sind apothekenbasierte NIS für die Untersuchung der Selbstmedikation besser geeignet als arztbasierte NIS [83].

#### Was sind die Auswirkungen der regulatorischen Anforderungen auf die Methodik der NIS?

Die meisten regulatorischen Anforderungen, die einen direkten oder indirekten Effekt auf die Methodik von NIS haben, leiten sich vom Prinzip der Nichtintervention ab. Die methodischen Kriterien und Rahmenbedingungen sowie die aus den nationalen Gesetzen, europäischen Richtlinien und Leitlinien abgeleiteten Vorgaben sind in Tabelle 4.6 enthalten.

**Tabelle 4.6:** Regulatorische Vorgaben mit Auswirkungen auf die Methodik von NIS

<b>Kriterium</b>	<b>Vorgabe</b>	<b>Grundlage</b>
<b>Rekrutierung</b>	Keine Zuteilung der Patienten zu Behandlungsgruppen (Randomisierung) Keine Verordnung von Arzneimitteln, um den Patienten in die Studie einzuschließen	Richtlinie 2001/20/EG, Arzneimittelgesetz (§ 4 Abs. 23), EudraLex Volume 10
<b>Therapie / Behandlung</b>	Keine Vorgabe, ob und wann eine Behandlung erfolgt Keine Verblindung	Richtlinie 2001/20/EG, Arzneimittelgesetz (§ 4 Abs. 23), EudraLex Volume 10
<b>Diagnostik</b>	Keine zusätzlichen Diagnostikverfahren außerhalb der üblichen Routine Keine zeitlichen Vorgaben zur Durchführung routinemäßiger Diagnostikverfahren (außer entsprechende Vorgaben sind in der Fachinformation enthalten)	Richtlinie 2001/20/EG, Arzneimittelgesetz (§ 4 Abs. 23), EudraLex Volume 10
<b>Beobachtung</b>	Keine Vorgabe, ob und wann eine Nachbeobachtung erfolgt Keine zeitlichen Vorgaben zu Beobachtungsverfahren (außer entsprechende Vorgaben sind in der Fachinformation enthalten)	Richtlinie 2001/20/EG, Arzneimittelgesetz (§ 4 Abs. 23), EudraLex Volume 10
<b>Arzneimittel</b>	Zulassungskonforme Untersuchung der Arzneimittel Regulärer Bezug des Arzneimittels (keine Prüfmuster)	Richtlinie 2001/20/EG, Arzneimittelgesetz (§ 4 Abs. 23), EudraLex Volume 10
<b>Auswertung</b>	Anhand epidemiologischer Methoden	Richtlinie 2001/20/EG, Arzneimittelgesetz (§ 4 Abs. 23), EudraLex Volume 10

Fortsetzung Tab. 4.6

<b>Kriterium</b>	<b>Vorgabe</b>	<b>Grundlage</b>
<b>Qualitätssicherung</b>	Durchführung eines Monitorings	Für pharmazeutische Unternehmen: Arzneimittelgesetz (§ 67 Abs. 6), EudraLex Volume 9 a
<b>Berichte an Zulassungsbehörden</b>	Information der Behörden über Zwischenberichte und Abschlussberichte	Für pharmazeutische Unternehmen: Arzneimittelgesetz (§ 67 Abs. 6), EudraLex Volume 9 a
<b>Produktreklame</b>	Studien sollen nicht zur Absatzförderung initiiert werden	Für pharmazeutische Unternehmen: Arzneimittelgesetz (§ 67 Abs. 6), EudraLex Volume 9 a
<b>Beteiligung von Heilberuflern</b>	Honorierung des zusätzlichen Arbeitsaufwandes Honorierung sollte nicht der Anreiz für die Teilnahme sein	Für pharmazeutische Unternehmen: Arzneimittelgesetz (§ 67 Abs. 6), EudraLex Volume 9 a



# KAPITEL 5

---

## Methodik apothekenbasierter NIS

---

In diesem Kapitel werden die methodischen Kernpunkte bereits bestehender Empfehlungen zu AWB und NIS ausgewertet und zusammengefasst. Weiterhin werden die Ergebnisse der nationalen und internationalen Literatursuche aufgeführt. Daran anschließend werden die Vor- und Nachteile publizierter arzneimittelorientierter AWB/NIS in Deutschland detailliert analysiert. Weiterhin werden die methodischen Aspekte internationaler Beobachtungsstudien in Apotheken extrahiert, um Besonderheiten des Studiensettings der öffentlichen Apotheke aufzeigen zu können. Auf Basis der genannten Schritte wird ein Katalog mit Qualitätskriterien für die Durchführung von NIS in öffentlichen Apotheken entworfen.

### 5.1 Synopse von Empfehlungen zu AWB/NIS

In den zurückliegenden Jahren waren Anwendungsbeobachtungen und seit 2007 auch nicht-interventionelle Studien Gegenstand von Empfehlungen. Die Handlungsanweisungen zielen primär auf die Verbesserung der Qualität und Transparenz. Sie enthalten wichtige Kriterien für eine wissenschaftlich adäquate Methodik oder die notwendigen Rahmenbedingungen. Daher werden die geltenden Empfehlungen im Nachfolgenden kurz beschrieben und anschließend bezogen auf verschiedene Qualitätskriterien oder Rahmenbedingungen zusammengefasst. Da es sich bei AWB/NIS allgemein auch um epidemiologische Studien handelt, wurden in die Synopse auch die Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis<sup>1</sup> (GEP) der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE) aufgenommen [85].

Die Zielstellungen und Ausrichtungen der einzelnen Empfehlungen sind unterschiedlich. Daher versteht sich die tabellarische Zusammenfassung nicht als eine Bewertung der Empfehlungen. Der Zweck der tabellarischen Synopse ist vielmehr eine umfassende Abbildung wichtiger Kriterien, die sich in der Summe ergänzen und in der Durchführung von NIS zu beachten

---

1 Neben diesen nationalen Empfehlungen sind auf europäischer Ebene nach EudraLex Volume 9 a vor allem auch die Guidelines for Good Pharmacoepidemiological Practice der International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) zu berücksichtigen [84].

sind. Zum Teil sind einige Kriterien der Empfehlungen auch nicht übertragbar, da sich die regulatorischen Anforderungen an AWB/NIS zwischenzeitlich geändert haben (Einführung des § 4 Abs. 23 AMG mit der 12. AMG-Novelle).

#### Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie zu Anwendungsbeobachtungen

Die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie wurde vom BfArM beauftragt ein Grundsatzpapier zur Begriffsbestimmung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen zu entwerfen. Drei bis dahin erschienene Empfehlungen von Fachgesellschaften wurden bei der Erstellung der neuen Empfehlungen durch die GMDS berücksichtigt. Dabei handelte es sich um die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP), die Empfehlungen der Arbeitsgruppe „Pharmazeutische Forschung“ der Biometrischen Gesellschaft und die Empfehlungen der Gesellschaft für Phytotherapie (GPHY) [71, 72, 86]. Diese Veröffentlichungen werden daher nicht separat in die Zusammenstellung einbezogen. Die Empfehlungen der GMDS konzentrierten sich auf relevante Punkte zur methodischen Planung, Durchführung und Auswertung von AWB [59]. Die im Jahr 1998 erschienenen Empfehlungen des BfArM basieren in wesentlichen Inhalten auf dem Grundsatzpapier der GMDS [60]. Einzig die folgenden Punkte wurden nicht übernommen: Die Eignung der AWB zur Untersuchung von pharmakoökonomischen Fragestellungen und der Hinweis zur Publikation von AWB [87]. Die Empfehlungen des BfArM wurden durch eine Arbeit von Weingärtner hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf apothekenbasierte AWB mit rezeptfreien Arzneimitteln untersucht [83].

#### Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte und Paul-Ehrlich-Institutes zu nicht-interventionellen Studien

Wie oben erwähnt bildete die Veröffentlichung der GMDS die Grundlage für die 1998 erschienenen Empfehlungen des BfArM. Inhaltlich stimmen die Empfehlungen mit denen der GMDS überein, sodass sie in der Synopse nicht separat abgebildet sind. Zum anderen sollen die BfArM Empfehlungen von 1998 durch neue Leitlinien in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ersetzt werden. Bisher liegt eine Entwurfsfassung aus dem Jahr 2007 vor, die in die tabellarische Aufstellung übernommen wurde [61].

Die neuen Empfehlungen des BfArM und PEI beinhalten wesentliche Teile der Empfehlungen von 1998. Allerdings wurden diese an die geänderte Rechtslage angepasst und um die Begrifflichkeiten zur nicht-interventionellen Prüfung und klinischen Prüfung erweitert. Die Empfehlungen gehen daher auch auf die Abgrenzung beider Begrifflichkeiten ein. Auffallend ist, dass BfArM und PEI für die Durchführung von AWB/NIS dennoch eine Orientierung an der Kohortenstudie empfehlen, die per Definition Vorgaben für eine systematische Beobachtung (Datenerhebung, Dokumentationsumfang) beim behandelnden Arzt notwendig macht. Es bleibt damit unklar, welches Vorgehen im Rahmen einer AWB/NIS eine Intervention darstellt und welche methodischen Vorgaben erlaubt sind.

### Empfehlungen des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller zu nicht-interventionellen Studien

Zu Beginn des Jahres 2007 publizierte der Verband forschender Arzneimittelhersteller (VfA) die ersten Empfehlungen zu nicht-interventionellen Studien. Mit seiner Veröffentlichung wollte der VfA in erster Linie die Transparenz industriefinanzierter nicht-interventionellen Studien verbessern und in der Öffentlichkeit den Nutzen dieses Studieninstruments bekräftigen. Die praxisorientierten Kriterien geben Rahmenbedingungen für die Durchführung vor. Neben der Transparenz soll dadurch auch die Qualität von NIS verbessert werden.

### Synopse nationaler Empfehlungen zur Durchführung von AWB/NIS

Die wichtigsten Kriterien, die sich aus bisher publizierten nationalen Empfehlungen zu AWB/NIS ableiten, sind in Tabelle 5.1 dargestellt.

**Tabelle 5.1:** Synopse Empfehlungen AWB/NIS

Kriterien	Empfehlungen der GMDS	Empfehlungen des BfArM/PEI	Empfehlungen des VfA	Leitlinien zur GEP der DAE
Bezug der Empfehlung	AWB	NIS/AWB	NIS	Epidemiologische Studien
Mögliche Zielstellungen für AWB/NIS	Arzneimittelutilisation, Arzneimittelsicherheit, (Wirksamkeit)	Arzneimittelutilisation, Arzneimittelsicherheit, Erweitern von Erkenntnissen innerhalb der zugelassenen Indikation	Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener Arzneimittel, Nutzen von Behandlungsmaßnahmen in der breiten Anwendung	–
<b>Nichtintervention</b>				
Keine Vorgaben, ob oder mit welchem AM zu therapieren ist	✓	✓	✓	
Keine Vorgaben zu den Behandlungsmodalitäten	✓	✓	✓	
Keine Vorgaben zu den Umständen, wann eine Therapie abgesetzt oder geändert wird	✓	✓	✓	
Nachbeobachtung und Diagnostik nach routinemäßigem Ablauf	✓	✓	✓	
Vorgaben zur Erhebung von Daten und Art und Umfang der Dokumentation statthaft (Beobachtungsgleichheit)	✓	✓		✓
Einsatz zugelassener Arzneimittel (Handelsware)	✓	✓	✓	
Keine Verschreibung des Arzneimittels, um Patienten in die Studie einzubeziehen	✓	✓	✓	

Fortsetzung Tab. 5.1

Kriterien	Empfehlungen der GMDS	Empfehlungen des BfArM/PEI	Empfehlungen des VfA	Leitlinien zur GEP der DAE
<b>Methodik für AWB/NIS</b>	Beobachtungsstudie	Beobachtungsstudie (im Sinne einer Kohortenstudie)	Beobachtungsstudie	–
<b>Organisation</b>				
Erstellung des Zeitplans	✓	✓		✓
Planung der personellen Ressourcen			✓	✓
Planung der Finanzierung			✓	
<b>Beobachtungsplan</b>				
Detaillierte Formulierung der Fragestellungen	✓	✓		✓
Begründung für die Eignung der Studie zur Beantwortung der Fragestellung	✓	✓		✓
Beschreibung des Vorgehens zur Rekrutierung	✓	✓		✓
Beschreibung der Ziel- und Studienpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien)	✓	✓		✓
Beschreibung von Maßnahmen zur Erreichung der Repräsentativität (Arztgruppe, Personengruppe)	✓	✓	✓	✓
Beschreibung der Erhebungsmerkmale	✓	✓		✓
Beschreibung der Erhebungsinstrumente	✓	✓		✓
Begründung der Patientenzahlen	✓	✓		✓
Erfassung, Bewertung, Berichten von UE	✓	✓		
Festlegung und Beschreibung der Verantwortlichkeiten	✓	✓	✓ (beim pharmazeutischen Unternehmer in der medizinischen Abteilung)	✓
<b>Maßnahmen der Qualitätssicherung</b>		✓ (in Anlehnung an GCP)	✓ (SOPs, Schulung)	✓

Fortsetzung Tab. 5.1

Kriterien	Empfehlungen der GMDS	Empfehlungen des BfArM/PEI	Empfehlungen des VfA	Leitlinien zur GEP der DAE
<b>Dokumentation und Datenmanagement</b>				
Allgemein	✓			
Beschreibung der Datenbank				✓
Prüfeingabe der Daten				✓
Kodierung der Daten				✓
Plausibilitätskontrollen				✓
Datenkorrekturen				✓
<b>Auswertungsplan</b>				
Beschreibung der biometrischen Planung/Auswertung	✓	✓		✓
<b>Abschlussbericht</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Publikation</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Archivierung</b>	✓	✓		✓
<b>Ethik und Datenschutz</b>				
Beratung durch Ethikkommission	(✓)	✓	✓	✓
Patientenaufklärung und Patienteneinwilligung	(✓)	✓	✓	✓
<b>Anzeigepflichten</b>				
Anzeige nach § 67 Abs. 6 AMG	✓	✓		
Anzeige von UE bzw. Arzneimittelrisiken	✓	✓ (nach § 63b und § 29 Abs. 1 AMG)		
(Verzeichnis in öffentlichem Register)			✓	
<b>Produktreklame</b>				
Keine Initiierung der Studie zur Absatzförderung	✓	✓		
<b>Beteiligung von Heilberuflern</b>				
Honorierung des zusätzlichen Arbeitsaufwandes	✓	✓	✓	
Kein Einfluss der Honorierung auf das Vorgehen in der Studie	✓	✓	✓	
<b>Festlegung vertraglicher Vereinbarungen</b>				✓

## 5.2 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche und -auswertung zu nationalen AWB/NIS und internationalen Beobachtungsstudien in Apotheken

Für die systematische Literaturrecherche wurden insgesamt sechs Datenbanken durchsucht (Medline, Embase, CCMed, gms, IPA, Thieme-Verlagsdatenbank). Die computergestützte Recherche wurde zudem durch eine Handsuche in der PZ und DAZ sowie eine Sichtung der Literaturangaben einbezogener Studien ergänzt. Die einzelnen Schritte der Literatursichtung einschließlich der Anzahl ein- bzw. ausgeschlossener Studien sind im Folgenden Fließdiagramm dargestellt (siehe Abbildung 5.1).

Die Literatursuche ergab für den Zeitraum 1997 bis 2007 insgesamt 1135 Treffer und für den Zeitraum 1997 bis 2008 insgesamt 1319 Treffer. Die Anteile der Literaturtreffer sind für die einzelnen Datenbanken in Abbildung 5.2 aufgeschlüsselt. Nach den einzelnen Schritten der Literatursichtung wurden insgesamt 89 (Zeitraum 1997 bis 2007) bzw. 98 Studien (Zeitraum 1997 bis 2008) einbezogen. Einige Studien wurden mehrfach publiziert, damit ergaben sich für den Zeitraum 1997 bis 2007 insgesamt 105 Veröffentlichungen und für den Zeitraum 1997 bis 2008 insgesamt 115 Veröffentlichungen.

Für den ersten Teilschritt der Literatúrauswertung, die detaillierte Analyse der Vor- und Nachteile apothekenbasierter, arzneimittelorientierter NIS in Deutschland, konnten 28 Studien ausfindig gemacht werden (siehe Abschnitt 5.2.1). Im zweiten Teilschritt erfolgte die tabellarische Zusammenfassung aller selektierten nationalen und internationalen Beobachtungsstudien in Apotheken. Darauf aufbauend wurden die in den Studien beschriebenen methodischen Aspekte thematisch gruppiert und diskutiert (siehe Abschnitt 5.2.2).

### 5.2.1 Analyse von apothekenbasierten AWB/NIS in Deutschland

Für den Zeitraum 1997 bis 2008 konnten 25 Publikationen zu in Deutschland durchgeführten apothekenbasierten AWB/NIS durch die Literatursuche ausfindig gemacht werden. Drei weitere Publikationen wurden in 2009 veröffentlicht und zusätzlich in die nachfolgende Auswertung einbezogen [26, 88, 89]. In Tabelle 5.2 sind die insgesamt 28 einbezogenen Studien sowie die in den AWB eingeschlossenen Patienten, untersuchten Wirkstoffe und Indikationsgruppen (ATC-Klassifikation) zusammengefasst.

Das Ziel der Auswertung der nationalen, arzneimittelorientierten AWB/NIS in Apotheken war die Aufstellung der Charakteristika und Prüfung der Vor- und Nachteile bisheriger Studien. Aufgedeckte Defizite sollten bei der Erstellung des Kriterienkatalogs berücksichtigt werden.

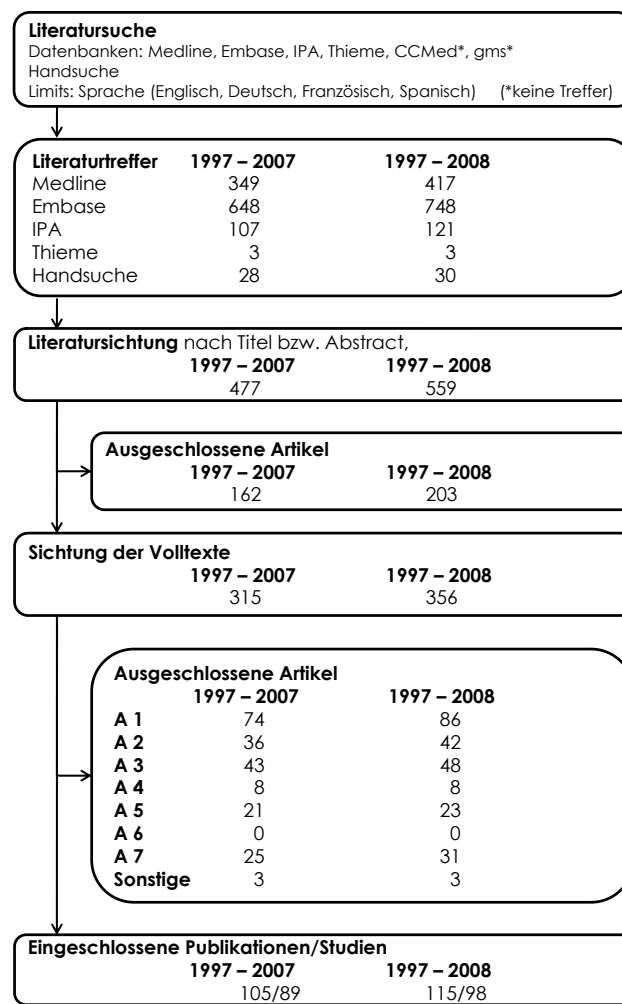


Abbildung 5.1: Fließdiagramm Literatursuche

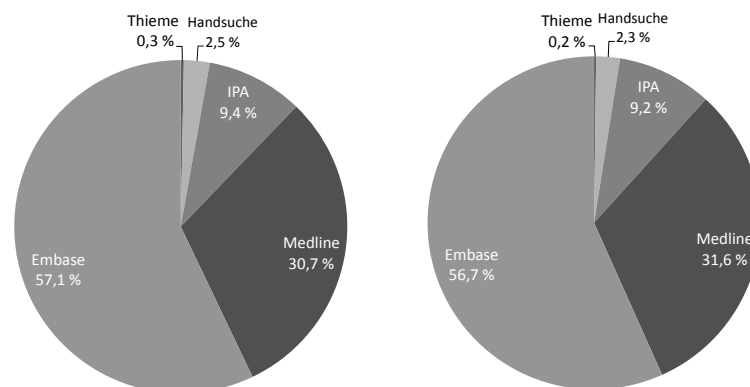


Abbildung 5.2: Anteile der Literaturtreffer in den Datenbanken/Handsuche für die Zeiträume 1997 bis 2007 (links) und 1997 bis 2008 (rechts)

**Tabelle 5.2:** Übersicht arzneimittelorientierter, apothekenbasierter AWB/NIS in Deutschland

<b>Autoren</b>	<b>Jahr</b>	<b>Titel</b>	<b>Patienten</b>	<b>Indikation nach ATC</b>	<b>Wirkstoff</b>
Petersen-Braun et al. [90]	2000	OTC-Arzneimittel – Was wir von Feldstudien lernen können	3169	N02 – Analgetika	ASS
Weingärtner et al. [91]	2001	Verantwortungsvoller Umgang mit Antacida	4163	A02 – Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	Hydrotalcit
Becker [92]	2002	Bifonazol-Creme in der Selbstmedikation	1892	D01 – Antimykotika zur dermatologischen Anwendung	Bifonazol
Birnbaum et al. [93]	2003	Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit Fettstoffwechselstörungen	68	C10 – Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	Cerivastatin
Bode-Böger et al. [94]	2003	Sachgerechter Umgang mit Schmerzmitteln	573	M01 – Antiphlogistika und Antirheumatika	Ibuprofen
Hasford et al. [95]	2003	A naturalistic cohort study on effectiveness, safety and usage pattern of an over-the-counter nicotin patch	633	N07 – Andere Mittel für das Nervensystem	Nicotin
Petersen-Braun et al. [96]	2003	Bifonazol Gel – Selbstmedikation bei Fußpilz	1132	D01 – Antimykotika zur dermatologischen Anwendung	Bifonazol
Riebeling et al. [97]	2004	Rhino-Studie: Schnupfenbehandlung in der Selbstmedikation	196	R01 – Rhinologika	Xylometazolin in Kombination
Weingärtner et al. [98]	2004	Simeticon bei Säuglingskoliken wirksam und gut verträglich	489	A03 – Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Beschwerden	Simeticon
Weingärtner et al. [99]	2004	Kombination von Pancreatin und Simeticon ist wirksam und gut verträglich	1097	A03 – Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Beschwerden	Simeticon in Kombination
Gessner et al. [100]	2005	Aspirin Complex – Bewährt gegen Halsweh, Schnupfen und erkältungsbedingte Schmerzen	974	R05 – Husten- und Erkältungspräparate	ASS in Kombination
Gillissen et al. [101]	2005	Behandlung von Halsschmerzen mit Ambroxolhaltigen Lutschtabletten	1488	R02 – Hals- und Rachen-therapeutika	Ambroxol
Schröder [102]	2005	AWB mit Aspirin – Selbstmedikation mit Acetylsalicylsäure wirksam und gut verträglich	2409	N02 – Analgetika	ASS
Gessner et al. [103]	2006	Anwendungsbeobachtung zu Aspirin – Tablette versus Brausetablette	4187	N02 – Analgetika	ASS
Korting et al. [104]	2006	Fußpilzkrankung: Therapie mit Terbinafin	335	D01 – Antimykotika zur dermatologischen Anwendung	Terbinafin und Bifonazol

<b>Autoren</b>	<b>Jahr</b>	<b>Titel</b>	<b>Patienten</b>	<b>Indikation nach ATC</b>	<b>Wirkstoff</b>
Schulz et al. [105]	2006	Safety and usage pattern of an over-the-counter ambroxol cough syrup	2707	R05 – Husten- und Erkältungspräparate	Ambroxol
Belgardt et al. [106]	2007	Crataegus in der Empfehlung des Apothekers	228	C01 – Herztherapeutika	Weißdornblätter mit Blüten
Göbel et al. [107]	2007	Acetylsalicylsäure bei der Selbstmedikation von Migränekopfschmerzen	296	N02 – Analgetika	ASS
Korting et al. [108]	2007	Apothekenbasierte Befragung zu Fenistil Hydrocort	205	D07 – Corticosteroide, dermatologische Zubereitungen	Hydrocortison
Krall [109]	2007	Apothekenbasierte Patientenbefragung zu Ibuprofensin	184	M01 – Antiphlogistika und Antirheumatika	Ibuprofen
Laven [110]	2007	Wertvolle Daten aus der Apotheke	314	D03 – Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren	Hamamelis
Tietz et al. [111]	2007	Bifonazol in der Selbstmedikation bei Nagelmykosen	482	D01 – Antimykotika zur dermatologischen Anwendung	Bifonazol in Kombination
Grunthal et al. [112]	2008	Symptomatische Therapie von Erkältungskrankheiten mit Kombinationspräparaten	2406	R05 – Husten- und Erkältungspräparate	ASS und Paracetamol in Kombinationen
Hinkel et al. [113]	2008	OTC laxative use of sodium picosulfate – results of a pharmacy-based patient survey (cohort study)	1845	A06 – Laxanzien	Natriumpicosulfat
Linden et al. [114]	2008	Self-medication with St. John's wort in depressive disorders: An observational study in community pharmacies	588	N06 – Psychoanaleptika	Johanniskraut
Radtke et al. [26]	2009	Patientennutzen und Anwendungsmerkmale der Behandlung irritierter Haut mit dexpanthenol-haltiger Salbe	1691	D03 – Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren	Dexpanthenol
Schalla et al. [88]	2009	Soventol Hydrocort 0,5 % – Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie	350	D07 – Corticosteroide, dermatologische Zubereitungen	Hydrocortison
Tietz et al. [89]	2009	Akute Vaginalmykose – Vergleichende Untersuchung der 1- und 3-Tage-Therapie mit Clotrimazol	1221	G01 – Gynäkologische Antinfektiva und Antiseptika	Clotrimazol

### Allgemeine Charakteristika

Die erste AWB/NIS wurde im Jahr 2000 von Petersen-Braun und Gessner publiziert [90]. Beginnend mit dieser Untersuchung wurden von 2000 bis 2009 durchschnittlich drei Untersuchungen pro Jahr veröffentlicht, wobei die meisten AWB/NIS auf das Jahr 2007 entfielen (Abbildung 5.3).

Angaben zur Dauer<sup>1</sup> der AWB enthielten 19 Publikationen. Im Durchschnitt lag diese bei 8 und im Median bei 7 Monaten (Minimum 4 Monate [97], Maximum 13 Monate [107]).

Alle AWB enthielten Angaben zu den Patientenzahlen. Im Median nahmen an einer AWB 804 Patienten teil (Durchschnitt 1260, Minimum 68, Maximum 4187). In 13 AWB wurden mehr als 1000 Patienten eingeschlossen (siehe Abbildung 5.4).

In 26 Publikationen wurde die Zahl der teilnehmenden Apotheken angegeben. Im Schnitt beteiligten sich 344 Apotheken und im Median 209 Apotheken an einer AWB (Minimum 15, Maximum 1630). Die jeweils höchsten Patienten- und Apothekenzahlen wurden in einer AWB zum Schmerzmittel ASS erreicht [103]. Auf Basis der Zahlen für die teilnehmenden Patienten und Apotheken lässt sich die durchschnittliche Patientenzahl pro Apotheke bestimmen: 5 (Median 4, Minimum 2, Maximum 21). Angaben zur Repräsentativität der Apotheken wurden in drei AWB-Publikationen gemacht. Alle AWB/NIS wurden von pharmazeutischen Unternehmen finanziert oder teilfinanziert.

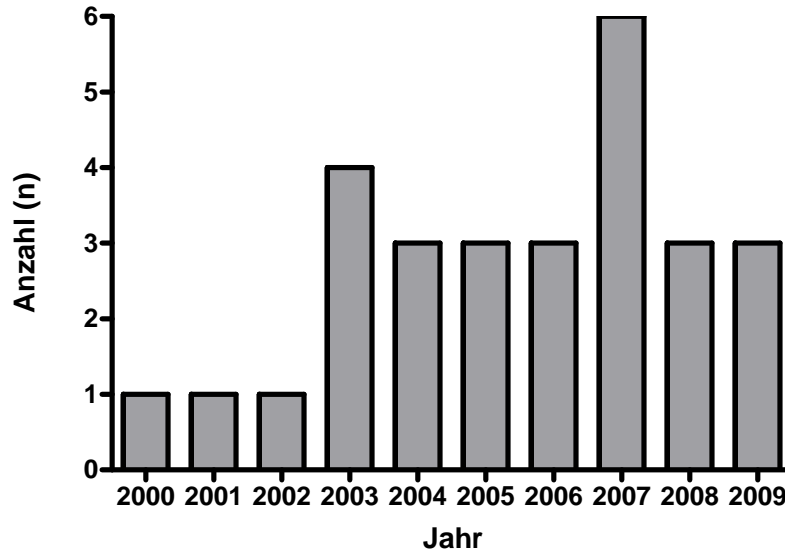


Abbildung 5.3: Anzahl der publizierten AWB/NIS (1997 bis 2009)

1 Die Dauer einer AWB/NIS ist definiert als die Zeitspanne zwischen Beginn und Ende der Durchführung.

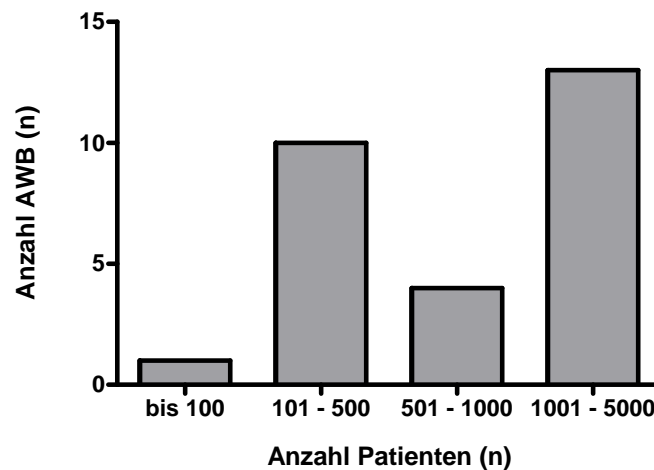


Abbildung 5.4: Gruppierete Patientenzahlen pro AWB/NIS

### Arzneimittel und Indikationsgebiete

In den publizierten AWB wurden am häufigsten Arzneimittel der ATC-Indikationsgruppe *Dermatika* ( $n = 8/27$ ) gefolgt von Arzneimitteln der Indikationsgruppen *Nervensystem* ( $n = 6/27$ ) und *Respirationstrakt* ( $n = 5/27$ ) untersucht (siehe Abbildung 5.5). Die mittleren Teilnehmerzahlen waren dahingegen in AWB zu den Indikationsgruppen *Alimentäres System und Stoffwechsel* ( $n = 1899$ ) sowie *Nervensystem* ( $n = 1880$ ), *Respirationstrakt* ( $n = 1554$ ) und *Urogenitalsystem* ( $n = 1221$ ) am höchsten (siehe Abbildung 5.6).

Die meisten AWB wurden einarmig ( $n = 22/28$ ) durchgeführt. Sechs AWB/NIS wurden entweder in Durchführung oder Auswertung vergleichend angelegt [89, 98, 103, 104, 112, 114]. Eine dieser vergleichenden AWB wurde außerdem indikationsorientiert durchgeführt, d. h. es wurde nicht ein bestimmtes Arzneimittel, sondern alle Arzneimittel mit einem bestimmten Wirkstoffextrakt und einem definierten Indikationsgebiet einbezogen [114]. Insgesamt drei AWB wurden zu pflanzlichen Arzneimitteln durchgeführt [106, 110, 114].

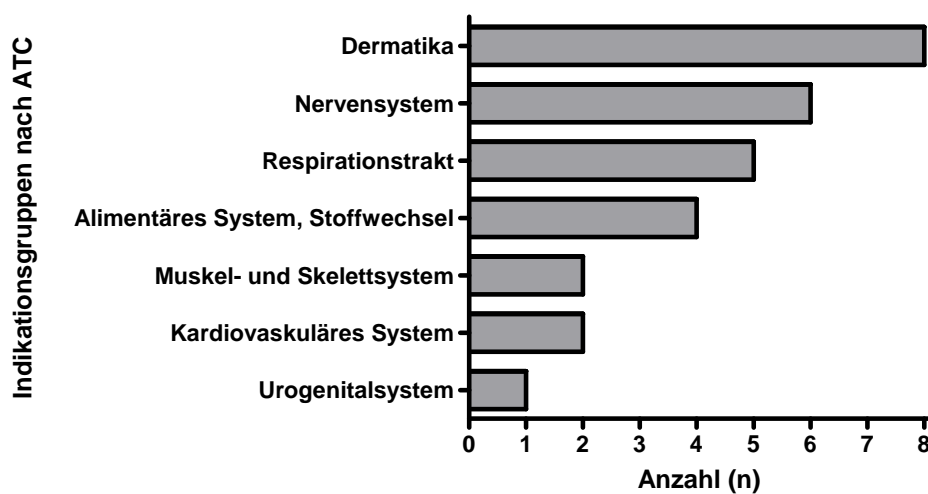


Abbildung 5.5: In AWB/NIS untersuchte ATC-Indikationsgruppen

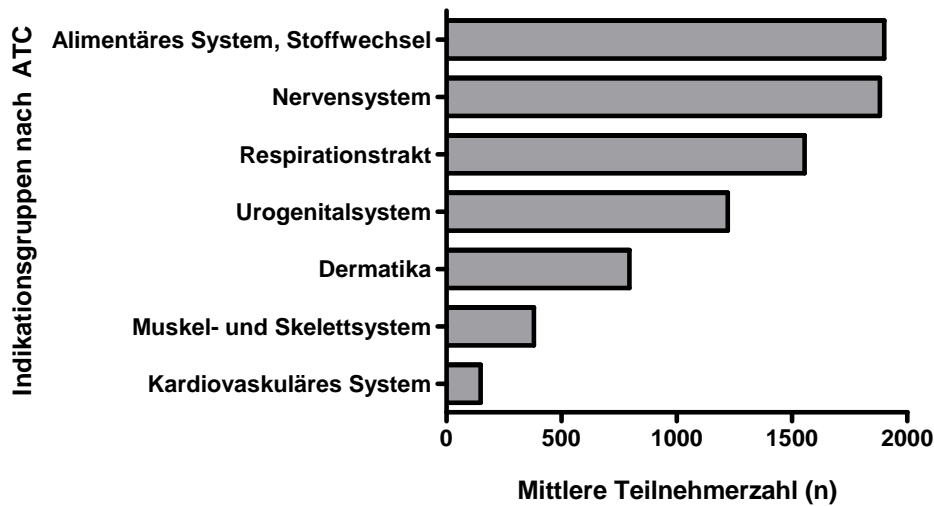


Abbildung 5.6: Mittlere Teilnehmerzahlen pro AWB nach ATC-Indikationsgruppe

### Zielstellungen in AWB/NIS

Die in den Publikationen angegebenen Zielstellungen wurden folgenden Gruppen zugeordnet (Mehrfachnennungen waren möglich): Arzneimittelutilisation (Anwendungsdauer, Dosierung, Compliance etc.), Arzneimittelsicherheit, Wirksamkeit oder Therapieerfolg, Lebensqualität, Pharmazeutische Betreuung, Sonstiges.

Am häufigsten wurden in den AWB Fragen der Arzneimittelutilisation ( $n = 28/28$ ) und Wirksamkeit ( $n = 26/28$ ) untersucht (siehe Abbildung 5.7).

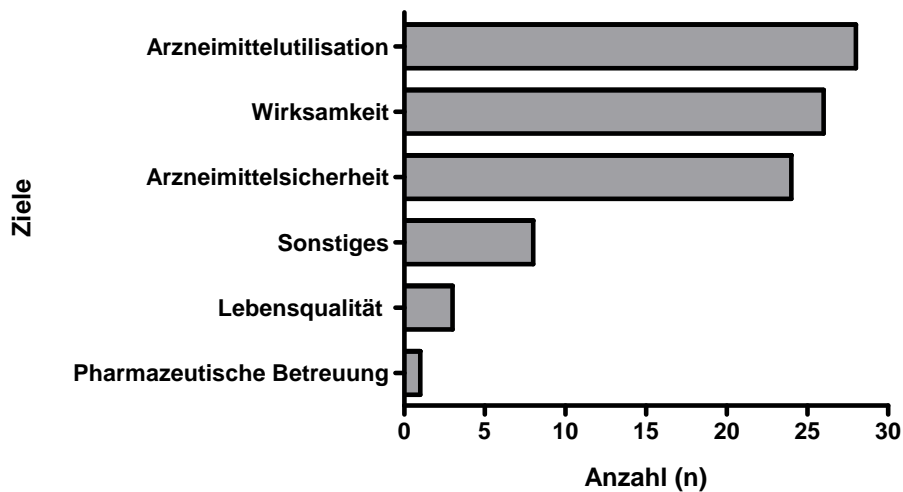


Abbildung 5.7: In AWB/NIS untersuchte Zielstellungen

### Methodik von AWB

Die publizierten AWB wurden prospektiv ( $n = 27/28$ ) und multizentrisch ( $n = 28/28$ ) durchgeführt. Zwei Drittel der Studien wurden als Längsschnittstudien ( $n = 18/28$ ) und ein Drittel als Querschnittstudien ( $n = 10/28$ ) angelegt. Vier AWB wurden im Sinne einer Kohorten-

studie konzipiert [26, 95, 104, 105]. Eine randomisierte Zuteilung der Apotheken zu den Behandlungsarmen wurde in zwei AWB durchgeführt [103, 112].

Die Wahl des Studiendesigns wurde in 86 Prozent aller Publikationen ( $n = 24/28$ ) begründet. In den meisten Fällen sollten durch die AWB Daten einer Arzneimittelanwendung unter Routinebedingungen erfasst werden.

In 23 Publikationen wurde die Zahl der Beobachtungstage pro Patient angegeben. Bei den restlichen fünf Publikationen handelte es sich um AWB, die als Querschnittsstudien mit nur einem Erhebungszeitpunkt durchgeführt wurden. In den AWB mit angegebener Beobachtungsdauer variierte diese zwischen 1 und 180 Tagen (Median 12 Tage, Durchschnitt 36 Tage). Bis auf eine Ausnahme wurden alle AWB im Bereich der Selbstmedikation durchgeführt. Die kurzen Beobachtungszeiträume können daher in den meisten Fällen als ausreichend eingestuft werden. Für einige Indikationen, wie z. B. Pilzerkrankungen, erscheint in Bezug zur Fragestellung ein längerer Beobachtungszeitraum sinnvoll, um mögliche Rezidive zu erfassen.

Angaben zur statistischen Planung und Auswertung enthielten 79 Prozent der Veröffentlichungen ( $n = 22/28$ ). Mögliche Einflussfaktoren oder Bias-Arten des Designs wurden nur in sechs Publikationen (21 %) diskutiert. Angaben zur Fallzahlplanung machten vier AWB.

Die Daten wurden in allen AWB überwiegend direkt vom Patienten per strukturiertem Erhebungsbogen ( $n = 22/28$ ) erfasst. In einigen AWB wurden diese Daten durch Fragebögen beim Apotheker ergänzt. Teilweise wurde in AWB bei der Erhebung mit standardisierten bzw. validierten Messinstrumenten (Fragebögen, Messgeräte) gearbeitet.

Qualitätssichernde Maßnahmen bei der Datenauswertung wurden in 46 Prozent der Veröffentlichungen ( $n = 13/28$ ) beschrieben. Hierbei handelte es sich in erster Linie um Plausibilitätsprüfungen bei der Dateneingabe.

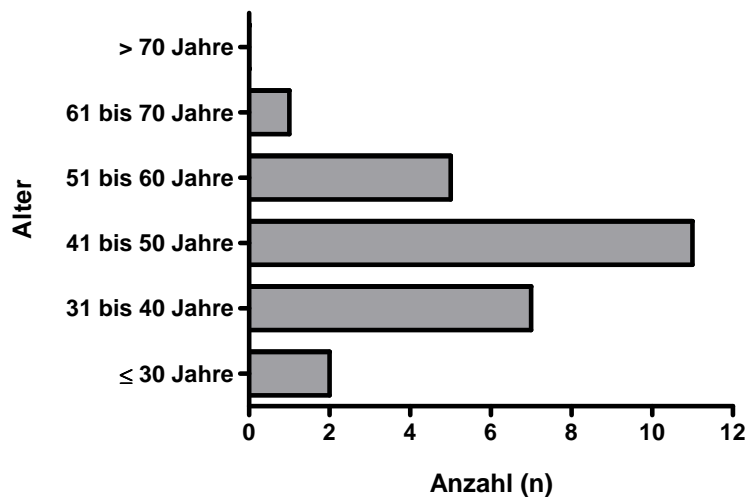
Angaben zum Umgang mit während der Studie aufgetretenen UE enthielten 68 Prozent der Publikationen ( $n = 19/28$ ).

### Studienpopulation in AWB

Die Studienpopulation wurde in allen Veröffentlichungen beschrieben. 92 Prozent der Publikationen ( $n = 26/28$ ) enthielten Angaben zu Alter und Geschlecht der einbezogenen Patienten. Um einen näherungsweisen Überblick zur Studienpopulation in AWB zu erhalten, wurden die Angaben aus den Publikationen aggregiert<sup>1</sup>. Die meisten AWB schlossen Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 40 bis 50 Jahren ein (siehe Abbildung 5.8). Die Altersspanne der einbezogenen Patienten reichte von Kindern im Säuglingsalter bis hin zu Patienten, die älter als 90 Jahre waren (siehe die AWB von Weingärtner et al. [98] und Petersen-Braun et al. [113]).

---

1 Im Allgemeinen sollten bereits aggregierte Daten nicht weiter zusammengefasst werden. Allerdings standen die Ausgangsdaten der Veröffentlichungen nicht zur Verfügung, so dass für weitergehende Berechnungen ausnahmsweise auf Sekundärdaten zurückgegriffen wurde. Die Ergebnisse sind als angenäherte Werte zu interpretieren.



**Abbildung 5.8:** AWB/NIS ( $n = 26/28$ ) gruppiert nach Durchschnittsalter der einbezogenen Patienten

In 26 Veröffentlichungen wurde der Anteil an Frauen und Männern aufgeführt. Den niedrigsten Frauenanteil mit 43 Prozent wies die AWB von Birnbaum et al. zur pharmazeutischen Betreuung von Patienten mit Fettstoffwechselstörungen auf [93]. Der höchste Anteil an Frauen mit 77 Prozent<sup>1</sup> wurde in zwei AWB erreicht, wobei die Studie von Linden et al. ein pflanzliches Antidepressivum und die Studie der Arbeitsgruppe um Hinkel ein Laxans untersuchte [113, 114]. Bei der Mehrzahl der AWB bewegt sich der Frauenanteil zwischen 60 und 70 Prozent (siehe Abbildung 5.9). In vielen AWB beträgt das Verhältnis Anteil Frauen zu Anteil Männern ca. 2:1. Es unterscheidet sich damit beispielsweise von der repräsentativen Stichprobe des Bundes-Gesundheitssurveys (BGS), in der das Verhältnis Männer zu Frauen etwa 1:1 betrug [115]. Es bleibt hierbei aber anzumerken, dass die Studienpopulation in AWB im Allgemeinen nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung sein soll, sondern für eine bestimmte Zielpopulation wie z. B. die Gesamtheit der Personen mit dyspeptischen Beschwerden. Bezogen auf die Geschlechterverteilung bei einer AWB zu einem Migräne-Arzneimittel wird der Anteil an Frauen, wie auch in der Grundgesamtheit, höher sein.

Ein weiteres Beispiel sind AWB zu Laxantien. Auch hier ist der weibliche Anteil sowohl in einer AWB (z. B. Hinkel et al. 77 % Frauen [113]) als auch in der Grundgesamtheit der Anwender höher (z. B. BGS 73 % Frauen [115]).

Neben der Geschlechts- oder Altersverteilung spielen für Aussagen zur Repräsentativität der Studienpopulation auch andere soziodemographische Merkmale eine wichtige Rolle, wie z. B. Tätigkeit, Einkommen, Ausbildung und Wohnort [53]. Im Allgemeinen werden diese Punkte bei der Beschreibung der Stichprobe in AWB-Publikationen jedoch selten berücksichtigt ( $n = 2/28$ ).

<sup>1</sup> In einer AWB zu einem gynäkologischem Arzneimittel lag der Anteil an Frauen definitionsgemäß bei 100 Prozent [89].

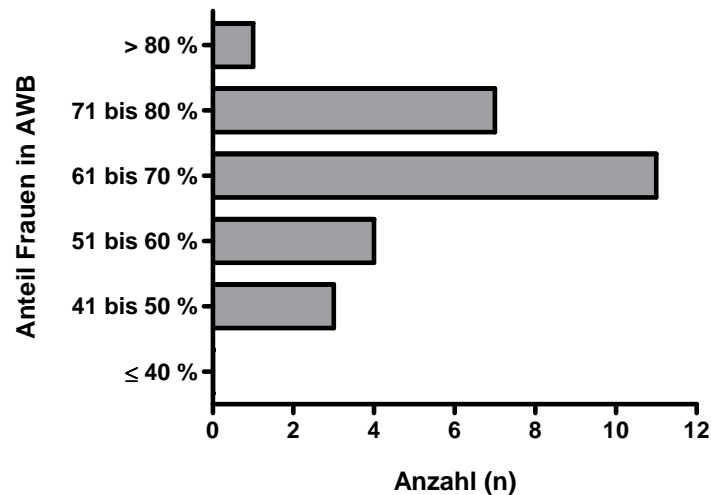


Abbildung 5.9: AWB (n = 26/28) gruppiert nach Frauenanteil

### Unterschiede arztgestützter und apothekenbasierter AWB/NIS

In apothekenbasierten NIS werden in der Regel OTC-Arzneimittel untersucht. Dies unterscheidet sie von arztbasierten Untersuchungen, die in erster Linie zu verschreibungspflichtigen Arzneimitteln durchgeführt werden [42]. Die Ursache für diesen Unterschied liegt darin, dass die Beteiligung an einer AWB als eine ärztliche Tätigkeit beschrieben wird [60, 61]. Auch die nicht-interventionelle Prüfung wird im Arzneimittelgesetz in Verbindung mit der ärztlichen Praxis definiert. In den Empfehlungen des BfArM zu AWB/NIS wird ergänzend darauf hingewiesen, dass für verschreibungsfreie Arzneimittel die Durchführung von AWB/NIS bei nicht-ärztlichen Heilberufen möglich ist.

Aufgrund dieser Einschränkung werden apothekenbasierte AWB/NIS damit auch zu anderen Indikationsbereichen als arztbasierte Studien durchgeführt. Während apothekenbasierte AWB/NIS sich mit typischen Indikationsgebieten der Selbstmedikation und den dazugehörigen Arzneimitteln auseinandersetzen, wie z. B. Schmerzmitteln oder Dermatika (siehe auch Tabelle 5.2), wurden in einer Erhebung zu arztgestützten AWB/NIS aus dem Jahr 2006 primär Untersuchungen zu Immunmodulatoren, Bronchiolytika oder Antibiotika durchgeführt [42]. Zudem ist die Beobachtungsdauer in Apotheken-AWB mit durchschnittlich 36 Tagen deutlich kürzer als in arztgestützten AWB, bei denen der Beobachtungszeitraum pro Patient im Schnitt 257 Tage betrug [42]. Auch die Anzahl der eingeschlossenen Patienten fällt mit einem Median von 804 Patienten pro Apotheken-AWB niedriger als in Arzt-AWB (Median 1000 Patienten/pro AWB) aus [42].

Zusätzlich unterscheidet sich die Reihenfolge der untersuchten Zielstellungen. Während in arztbasierten AWB die Untersuchung von Fragestellungen der Arzneimittelsicherheit und Wirksamkeit unter Praxisbedingungen dominiert, werden in Apotheken-AWB/NIS in erster Linie die Arzneimittelanwendung und erst danach die Wirksamkeit unter Praxisbedingungen bzw. die Arzneimittelsicherheit untersucht [42].

Neben diesen Aspekten, die sich aus der Untersuchung verschreibungsfreier oder verschreibungspflichtiger Arzneimittel ergeben, unterscheidet sich aber auch das Setting der öffentlichen

Apothekes grundlegend von dem der ärztlichen Praxis. Dies zeigt sich zum einen an organisatorischen Aspekten, aber auch an den Erwartungen der Patienten und den daraus resultierenden Unterschieden in der Beziehung zwischen Apotheker und Patient bzw. Arzt und Patient [95, 116, 117]. Bei Studien in Apotheken ist eine andere Organisationsstruktur als in Arztpraxen zu berücksichtigen, da die Rekrutierung bei Kauf des Medikamentes erfolgt. Bei hoher Kundenfrequenz kann es in der Apotheke schwierig sein, ausreichend Ruhe und Konzentration für Rekrutierung und Erfassung von Patientendaten aufzubringen [117, 118]. Auch eine fehlende Vertraulichkeit der Umgebung kann diesen Effekt verstärken. Eine räumlich ungestörte Umgebung kann dagegen in Arztpraxen eher sichergestellt werden.

Ein weiterer Unterschied liegt in der personellen Ausrichtung der Studien: Arztbasierte AWB richten sich an den einzelnen Arzt in seiner Praxis, wohingegen AWB in Apotheken in der Regel teamorientiert ablaufen, d. h. bei der Rekrutierung kann der Apotheker durch andere pharmazeutische Angestellte der Apotheke unterstützt werden. Das niedrigschwellige Angebot der Apotheken erleichtert den Zugang zu Patienten, so dass eine weniger selektierte Patientenpopulation als in Arztpraxen zu erwarten ist [8, 9, 26, 119]. Ein Vorteil der apothekenbasierten Studien kann auch in der stärkeren Patientenbeteiligung liegen, wenn die Daten direkt durch den Patienten erhoben werden. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass die Datenqualität schlechter ausfallen kann als bei einer Erhebung durch den Arzt oder Apotheker.

Eine Schwierigkeit für apothekenbasierte Untersuchungen kann darin bestehen, dass Patienten die Durchführung von Studien in Apotheken nicht erwarten und daher auf das Angebot einer Teilnahme zurückhaltend reagieren [120, 121]. Auch der Kauf von Medikamenten durch eine dritte Person kann dazu führen, dass bestimmte Personengruppen in Apotheken-AWB unterrepräsentiert sind (alte und/oder multimorbide Patienten, junge Männer).

#### Fazit der Auswertung apothekenbasierter, arzneimittelorientierter AWB/NIS in Deutschland

In der zusammenfassenden Bewertung erscheint nicht für alle AWB die Wahl des Studiendesigns bzw. der Methodik zielführend in Bezug auf die Beantwortung der Fragestellung (siehe Abbildung 5.10). Insbesondere für den Nachweis der Wirksamkeit sind AWB oder NIS nicht geeignet, da diese Studien nicht randomisiert<sup>1</sup> und verblindet durchgeführt werden können [42, 62, 122]. Sie sind daher anfällig für zahlreiche Bias-Arten [37–39, 41, 123]. In einigen Publikationen wurden die Resultate in diesem Zusammenhang überinterpretiert.

Bei Beachtung der methodischen Einschränkungen von AWB/NIS können diese Studien aber einen wichtigen Beitrag zur Bewertung der Arzneimittelversorgung unter Routinebedingungen leisten. Der Nutzen von NIS liegt nicht im Nachweis, *dass etwas in der Praxis funktioniert*, sondern in der Untersuchung *wie etwas in der Praxis funktioniert*. Dies sollte sich auch in den untersuchten Zielstellungen widerspiegeln. Anstatt der Beschreibung von Wirksamkeit und Sicherheit sollten in erster Linie Fragen des Arzneimittelgebrauchs, der Akzeptanz bzw. Patientenzufriedenheit oder die Erfassung von Arzneimittelrisiken berücksichtigt werden.

Vorteile in den bisher publizierten Studien sind vor allem in der prospektiven multizentrischen Durchführung und der überwiegend direkten und ungefilterten Datenerhebung durch den

---

1 Gemeint ist eine randomisierte Zuteilung der Patienten, nicht der Apotheken [122].

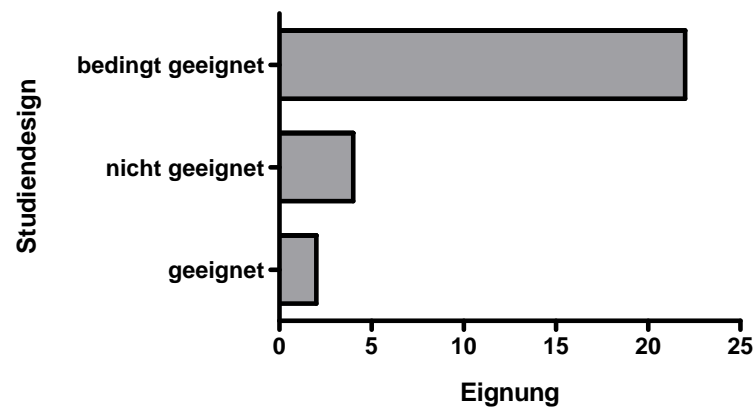


Abbildung 5.10: Zielführende Wahl des Studiendesigns in Bezug zur Fragestellung

Patienten zu sehen. Allerdings sind die vom Patienten erhobenen Daten diagnostisch nicht abgesichert.

Die Beobachtungszeiträume pro Patient können für die meisten ausgewerteten AWB/NIS als ausreichend eingestuft werden, da im Bereich der Selbstmedikation die Präparate in der Regel nur kurzfristig eingesetzt werden. Sofern das Auftreten von UE untersucht werden soll, müssten in AWB/NIS allerdings höhere Patientenzahlen und längere Beobachtungszeiträume umgesetzt werden.

Defizite für die veröffentlichten AWB/NIS sind vor allem bei der Beurteilung der Repräsentativität der einbezogenen Apotheken und Patienten zu nennen (fehlende Angaben zu teilnehmenden Apotheken und Patienten bzw. zu deren Grundgesamtheit, zu Nichtteilnehmern und Nonrespondern). In diesem Zusammenhang findet oftmals auch keine Begründung der Fallzahl statt. Darüber hinaus werden in apothekenbasierten AWB/NIS bisher kaum qualitätssichernde Maßnahmen eingesetzt, wie z. B. Training und Schulung der einbezogenen Apotheken, Monitoring oder Definition von Arbeitsabläufen zum Umgang mit UE oder pharmazeutischen Mängeln. Methodische Schwächen und mögliche Bias-Arten der Studien werden oftmals nur unzureichend diskutiert.

Die aufgeführten Defizite verdeutlichen die Notwendigkeit, Qualitätsanforderungen an AWB/NIS in einem Kriterienkatalog bzw. Leitfaden festzuschreiben. Der Leitfaden soll dazu beitragen, bisherige Fehlerquellen zu vermeiden und praktikable Lösungsansätze aufzuzeigen.

### 5.2.2 Internationale Beobachtungsstudien in Apotheken

Die detaillierte tabellarische Aufstellung und Zusammenfassung der einbezogenen nationalen und internationalen Beobachtungsstudien findet sich im Anhang unter *Literatursuche – Übersicht der einbezogenen apothekenbasierten Beobachtungsstudien*. Die Tabelle enthält Angaben zur Methodik, den zentralen Ergebnissen und allgemeinen Charakteristika, wie z. B. Anzahl teilnehmender Apotheken und Patienten oder Finanzierung.

Die Studien wurden häufiger als Längsschnitt- und weniger als Querschnittserhebungen durchgeführt. Bei der Finanzierung der Untersuchungen überwog die Förderung durch pharmazeutische Unternehmen. Zahlreiche Studien wurden aber auch durch öffentliche Gelder

oder sonstige Sponsoren, wie z. B. berufsständige Vereinigungen, gefördert. Eine gleichzeitige Förderung aus privaten und öffentlichen Mitteln war nur für wenige Studien gegeben.

In den einbezogenen Publikationen wurden unterschiedliche methodische Aspekte apothekenbasierter Beobachtungsstudien beschrieben. Thematisch wurden die methodischen Bereiche folgenden Gruppen zugeordnet und in den nächsten Abschnitten zusammengefasst: Auswahl und Rekrutierung der Apotheken bzw. Patienten, Vergleichsgruppen, Antwortraten, Nichtteilnahme und Nonresponse, Pilotierung, Bias, Schulung und Qualifizierung der Apotheken, Finanzierung und Honorierung, Datenerhebung sowie Datenschutz und Ethik.

### Auswahl und Rekrutierung der Apotheken

In den Publikationen wurden in Abhängigkeit von der Fragestellung unterschiedliche Wege zur Auswahl der Apotheken beschrieben. In einigen Studien wurden alle registrierten Apotheken eines Landes oder einer geographischen Region zur Teilnahme an Studien aufgerufen [124–126, 126–130]. Als Erhebungsbasis dienten Verzeichnisse bei Apothekerverbänden oder Behörden. Die Beteiligungen der Apotheken lagen bei derartigen Vollerhebungen zwischen 14 und 49 Prozent [126, 129]. In den meisten Fällen handelte es sich aber um Teilerhebungen, d. h. es wurden Stichproben von Apotheken einbezogen. Hierbei kamen sowohl probabilistische als auch nicht-probabilistische Verfahren zum Einsatz. Bei einer probabilistischen Stichprobe besitzt jede Apotheke die gleiche Auswahlwahrscheinlichkeit. In einer nicht-probabilistischen Stichprobe sind die Auswahlwahrscheinlichkeiten nicht bekannt und daher nicht kontrollierbar [53].

Mit probabilistischen Verfahren, wie z. B. der Ziehung einer einfachen Zufallsstichprobe, kann in der Regel eine hohe Repräsentativität erreicht werden. Unter Repräsentativität versteht man das Ausmaß der Übereinstimmung von Stichprobe und Gesamtpopulation hinsichtlich ihrer Zusammensetzung [53]. Anhand der Stichprobe gewonnene Erkenntnisse sind in der Regel auf die Gesamtpopulation übertragbar. Voraussetzung der Ziehung einer Zufallsstichprobe ist eine aktuelle Aufstellung aller Apotheken der interessierenden Grundgesamtheit, z. B. alle Apotheken eines Landes bzw. einer geographischen Region oder Apotheken einer bestimmten Apothekenkette [131]. Neben einfachen Zufallsstichproben [132–134] wurden in den ausgewerteten Publikationen auch mehrstufige Stichproben gezogen [135, 136].

Allerdings kann auch bei einer zufälligen Auswahl der Apotheken die Stichprobe gegenüber der Grundgesamtheit verzerrt sein, da nicht alle angefragten Apotheken sich tatsächlich an der Studie beteiligen. Für eine hohe Beteiligung der Apotheken sind verschiedene Faktoren zu berücksichtigen. Dazu gehören neben thematischen auch organisatorische Aspekte. Studien mit direktem Bezug zur Rolle des Apothekers weisen eine hohe Akzeptanz auf, wohingegen die Teilnahmebereitschaft für Studien mit einer schwierigen Thematik (Abhängigkeit, Arzneimittelmissbrauch) eher gering ausfällt [137, 138]. Geringer Dokumentationsaufwand und ein einfacher Studienablauf verbessern wiederum die Akzeptanz [139]. Auch die Unterstützung durch Apothekerkammern oder andere Fachorganisationen sowie ein enger Kontakt zwischen Apotheken und Studienzentrum kann die Durchführung der Studie erleichtern [25, 118, 140–143].

Zum überwiegenden Teil wurde in den ausgewerteten Studien nicht auf zufallsgesteuerte Auswahlverfahren zurückgegriffen. Vielmehr erfolgte die Auswahl der Apotheken gezielt.

Einige Beispiele sind nachfolgend aufgelistet:

- Teilnahme von Apotheken einer bestimmten Apothekenkette [144, 145]
- Teilnahme von Apotheken eines Forschungs- oder Versorgungsnetzwerkes [26, 118, 143, 146–150]
- Auswahl der Apotheken nach (geographischer) Lage und Ausstattung, wie z. B. Apotheken im Stadtzentrum oder am Stadtrand bzw. Apotheken mit einer Möglichkeit zur vertraulichen Beratung [26, 135, 151–160]
- Beteiligung der Apotheken im Rahmen eines freiwilligen Weiterbildungsprogramms [161]
- Auswahl verschiedener Apothekentypen (Discountapotheken, Kettenapotheken, Apotheken mit Stammkundschaft) [118, 155, 159, 162, 163]
- Auswahl von Apotheken mit unterschiedlicher Patientenpopulation hinsichtlich soziodemographischer Faktoren [155]
- Auswahl und Einschluss bei Erfüllung bestimmter Voraussetzungen, z. B. einer bestimmten Anzahl an Diabetes-Patienten in der Kundenkartei [24, 152]
- Qualifizierung als Voraussetzung zur Teilnahme

Neben zielgerichteten Auswahlverfahren (z. B. [127, 132, 164, 165]), kamen auch willkürliche Methoden zum Einsatz (z. B. [139, 166–168]). Für diese ist die Auswahl der Apotheken nicht nachvollziehbar. Bei zielgerichteten Auswahlverfahren ist das Vorgehen zumindest feststellbar.

Generell besitzen zufallsgesteuerte Stichproben eine höhere Aussagekraft als nicht zufallsgesteuerte Stichproben. In den einbezogenen Studien wird häufig auf die zielgerichtete Auswahl von Apotheken zurückgegriffen. Eine Ursache ist möglicherweise darin zu sehen, dass für die Durchführung und das Gelingen der Studie das Interesse der Apotheke an der Studie essentiell ist [118, 131, 153, 154]. Dies trifft in erster Linie auf Apotheken in Forschungs- oder Versorgungsnetzwerken zu. Bei einem gezielten Einbezug der Apotheken sollte beachtet werden, dass die Daten unter Umständen nicht repräsentativ sind.

### Auswahl und Rekrutierung der Patienten

Die Rekrutierung von Patienten in den Apotheken erfolgte auf sehr unterschiedliche Weise. Um eine möglichst unverzerrte Auswahl der Patienten sicherzustellen, wurden beispielsweise in Studien zu Schmerzmitteln die ersten 10 Patienten mit Kopfschmerzsymptomen bzw. Kopfschmerzmedikation oder jeder 10. Patient, der in der Apotheke ein Schmerzmittel verlangte, rekrutiert [128, 169]. Ein ähnliches Vorgehen wählten auch Martins et al. bzw. Mehuys et al., indem in jeder Apotheke die ersten vier Patienten mit Produktwunsch oder jeweils der erste Patient zu Beginn einer Stunde eingeschlossen wurden [120, 133]. Auch die Möglichkeit zur Rekrutierung bei unterschiedlichen Tageszeiten wurde genutzt, um ein differenziertes Klientel zu berücksichtigen [170]. In der Untersuchung von Wong und Mitarbeitern wurde über einen Zeitraum von einem Jahr für jeden Monat zufällig eine Woche zur Rekrutierung bzw. Datenerhebung in der Apotheke ausgewählt [171].

Durch die Vorgabe des Rekrutierungsablaufes soll die persönliche Selektion von Teilnehmern durch den Apotheker minimiert werden. Tatsächlich lässt sich dieses strikte Vorgehen aber in Apotheken nicht problemlos realisieren, da Arbeitsablauf und Arbeitsaufwand unterschiedlich starken Schwankungen unterliegen, wie z. B. in Zeiten mit niedriger oder hoher Kundenfrequenz [133]. Einen möglichen Ausweg kann hier der Einsatz von speziellen „research assistants“ bzw. „research pharmacists“ oder die Beteiligung von Pharmaziepraktikanten bieten, die als spezielle Ansprechpartner in der Apotheke bereitstehen und jeden relevanten Patienten oder Kunden in der Apotheke erfassen [25, 118, 120, 145, 159, 160, 170, 172–174].

Zur Minimierung der Positivauswahl von Patienten durch Apotheken besteht auch die Möglichkeit, nur Patienten mit einem entsprechenden Produktwunsch einzuschließen [113]. Bei diesen Patienten ist in der Regel aber immer mit einer positiven Erwartungshaltung zu rechnen [62]. Auch bei einer passiven Rekrutierung, z. B. über Regalaufsteller, ist von einer positiven Erwartungshaltung der Patienten bzw. Kunden auszugehen, da diese sich aktiv für den Kauf des Medikamentes bzw. die Teilnahme an einer Studie entscheiden [134, 136, 175].

Mit einer vorselektierten Studienpopulation ist zu rechnen, wenn die Rekrutierung in den Apotheken durch Selbsthilfegruppen oder Arztpraxen unterstützt wird [25, 131, 176].

Eine weitere Variante der Rekrutierung stellt die Nutzung von Datensätzen bzw. Kundenkarten in Apotheken dar. In der Studie von Müller et al. stellten z. B. die beteiligten Apotheken dem Studienzentrum eine Liste mit pseudonymisierten Diabetes-Patienten zur Verfügung [24, 152]. Im Studienzentrum wurde daraus für jede Apotheke eine Patientenstichprobe gezogen. Im Anschluss rekrutierten Apotheken gezielt Patienten der Stichprobe. Wichtig bei diesem Vorgehen ist die strikte Beachtung datenschutzrechtlicher Vorgaben [131].

Mit Fragen der effektiven Rekrutierung beschäftigte sich die Arbeitsgruppe um Sinclair [116, 121, 143, 148, 177]. In Pilotstudien wurden folgende Rekrutierungsvarianten evaluiert: **Methode 1** – Apothekenmitarbeiter legten Studiendokumente (Fragebogen, Einverständniserklärung etc.) in die Einkaufsstüte (*shop-bag-Methode*) [121, 177]; **Methode 2** – Apothekenmitarbeiter erläuterten die Studie und überreichten Studiendokumente beim Kauf, Patient schickte ausgefüllte Unterlagen per Post zurück [121, 177]; **Methode 3** – Apothekenmitarbeiter erläuterten die Studie und überreichten Studiendokumente beim Kauf zum unmittelbaren Ausfüllen in der Apotheke oder Ausfüllen außerhalb der Apotheke [121, 177]; **Methode 4** – Apothekenmitarbeiter erläuterten Studie und überreichten Studiendokumente beim Kauf zum unmittelbaren Ausfüllen in der Apotheke und baten zusätzlich um das Führen eines Patiententagebuchs über sieben Tage [116, 121, 177]; **Methode 5** – Apothekenmitarbeiter erläuterten Studie und gaben kurze Rekrutierungspostkarten an Patienten aus, die in oder außerhalb der Apotheke ausgefüllt werden konnten [116].

Die Apotheken wurden jeweils randomisiert den verschiedenen Rekrutierungsmethoden zugeteilt. Im Ergebnis zeigte sich, dass mit Methode 5 (67%), gefolgt von Methode 4 (60%) und Methode 3 (59%) die höchsten Rekrutierungsraten erreicht werden konnten. Mit Methode 1 und 2 konnten lediglich Raten von 18 bzw. 31 Prozent erzielt werden. Im Follow-up nach sechs Monaten lagen die Antwortraten für Methode 1 (93%) und Methode 2 (83%) am höchsten. Dies erscheint logisch, da höchstwahrscheinlich nur stark motivierte Patienten sich überhaupt für eine Teilnahme entschieden hatten (siehe auch niedrige Rekrutierungsrate). Für die anderen Rekrutierungsvarianten lagen die Antwortraten nach sechs Monaten allerdings

auch im akzeptablen Bereich zwischen 52 und 70 Prozent. Die Untersuchungen von Sinclair und Mitarbeitern deuten darauf hin, dass die Rekrutierungsmethoden am effektivsten sind, bei denen der Patient die Inhalte der Studie erklärt bekommt, bei denen er in oder außerhalb der Apotheke hinsichtlich der Teilnahme entscheiden kann und bei denen eine Verbindlichkeit der Teilnahme kommuniziert wird.

Die von Sinclair et al. untersuchten Methoden wurden in unterschiedlicher Form auch in anderen Studien aufgegriffen [127, 143]. Ein spezielles Informationsblatt zur Studie erhielten Patienten in den Untersuchungen von Gregoire et al. und Layton et al. [143, 146]. Aus organisatorischen Gründen wurden Patienten zum Teil auch erst nach dem Kauf des Medikamentes über die Studie informiert [95, 127].

In einer finnischen Studie wurden parallel zwei Varianten der Rekrutierung genutzt: In der einen Gruppe wurden Patienten gebeten den Bogen direkt in der Apotheke auszufüllen, in der anderen Gruppe konnten die Patienten den Bogen daheim ausfüllen und per frankiertem Briefumschlag zurückschicken [178, 179]. Die Antwortraten waren mit 53 Prozent in beiden Gruppen gleich.

Die in den Veröffentlichungen genannten Rekrutierungsraten lagen zumeist zwischen 16 und 80 Prozent. Für einige Studien wurde die Spanne der Rekrutierungsraten für die einzelnen Apotheken angegeben. Dabei schwankte die Zahl der rekrutierten Patienten unter den Apotheken zum Teil deutlich. In der Studie von Sinclair et al. zur Therapie von Heuschnupfen-Symptomen wurden in den Apotheken zwischen 0 und 10 Patienten rekrutiert [148]. Bei Emmerton et al. wurden in den Apotheken Teilnehmerquoten von 23 bis 100 Prozent erreicht [159]. Als mögliche Ursachen für schwankende Rekrutierungsraten unter den Apotheken vermuteten Grewar und Mitarbeiter zum einen strukturelle Unterschiede zwischen den Apotheken („pharmacy location“), aber auch den Einfluss der persönlichen Beziehung zwischen Apotheken und Kunden bzw. Patienten („pharmacy effect“) [180]. Diesbezüglich spielt es oftmals eine Rolle, ob es sich beim Apothekenklientel eher um Stamm- oder Laufkundschaft handelt [131, 159].

Die Rekrutierung im Setting der öffentlichen Apotheke kann durch verschiedene Faktoren erschwert werden. Die folgenden Kriterien wurden in den ausgewerteten Publikationen aufgeführt, wobei einige Ursachen gezielt in Abschlussbefragungen mit den Apothekenmitarbeitern gewonnen wurden [118, 127, 138]:

- Zeitmangel bei Patient oder Apothekenmitarbeiter [95, 116–118, 120, 143, 147, 151, 173]
- Patienten fühlen sich durch Nachbeobachtung möglicherweise kontrolliert [116, 120]
- Hohe Kundenfrequenz in der Apotheke [133, 171, 174, 181]
- Patient erhält nur ungenügende Erläuterungen zur Studie [95, 116]
- Abwesenheit des verantwortlichen Mitarbeiters durch Krankheit oder Urlaub etc. [116]
- Fehlende Honorierung [118, 163]
- Beziehung zwischen Apotheker und Patient bzw. Verbraucher unterscheidet sich zu der von Arzt und Patient [116, 117]

- Definition der Patientengruppe nicht umsetzbar, da keine vollständigen Listen existieren [116]
- Fehlende Möglichkeit zur vertraulichen Beratung [95, 116]
- Zweifel der Apothekenmitarbeiter, dass Studie einen Vorteil für den Patienten bietet [116, 143]
- Hoher organisatorischer Aufwand für die Apotheke [140–142, 181]
- Thematik der Studie (Missbrauch, Fehlgebrauch) [138]
- Patient hat kein Interesse [117, 118, 120, 147, 151, 173]
- Sprachschwierigkeiten [117, 118]
- Arzneimittel ist für eine dritte Person bestimmt [117, 118, 174]

In Anbetracht eines durch die Studie vermehrten organisatorischen Aufwandes in den Apotheken wurde in einigen Untersuchungen darauf Wert gelegt, dass mindestens ein, zum Teil sogar zwei verantwortliche Apotheker als Ansprechpartner in jeder Apotheke zur Verfügung standen, die in Vollzeit beschäftigt waren [25, 118, 145, 160, 165, 182, 183].

Die Verwendung von Ein- und Ausschlusskriterien wurde in den ausgewerteten Studien unterschiedlich gehandhabt. Das Spektrum reicht vom ausdrücklichen Verzicht auf Ein- und Ausschlusskriterien [105, 184–186], um möglichst die tatsächliche Routine abzubilden, bis hin zu einer relativ strengen Patientenselektion [165, 182].

Nachfolgend sind einige der gewählten Kriterien aufgelistet:

- Patient kauft das Medikament zum ersten Mal<sup>1</sup> [132]
- Patient ist mindestens 18 Jahre alt [132, 146]
- Patient kauft für den Eigengebrauch [116, 121, 127, 180, 187, 188]
- Patient weist relevante Symptomatik auf, z. B. Heuschnupfenbeschwerden [128, 189]
- Patienten mit oder ohne Präparatewunsch [189]
- Patient ist Stammkunde in der Apotheke [24, 120, 152, 173, 190–194]
- Patient kann nur teilnehmen, wenn das Medikament für ihn geeignet ist [118]
- Patient besitzt notwendige Sprachkenntnisse [127]

---

1 Auf diese Weise sollen Patienten mit positiver Vorerfahrung ausgeschlossen werden. Eine positive Erwartungshaltung ist dennoch wahrscheinlich, da sich der Patient immer aktiv für eine Teilnahme entscheidet.

Die Rekrutierung in Apotheken wurde in einigen Studien durch Informationskampagnen (Poster, Flyer, Zeitungsanzeigen) unterstützt bzw. komplett auf diese Hilfen beschränkt [25, 156, 183, 195–197]. Auch die wiederholte Kontaktaufnahme mit den Apotheken konnte als motivierende Unterstützung zur Verbesserung der Rekrutierungsrate beitragen [156]. Sinnvoll erwiesen sich zudem kurze Leitfäden zum Ablauf der Rekrutierung bzw. Studie [116, 121, 126, 148].

Die Anzahl der zu rekrutierenden Personen pro Apotheke wurde in den meisten Studien festgelegt, aber nicht begründet. In der Studie von Sihvo et al. richtete sich die Anzahl der zu rekrutierenden Personen nach der Größe der Apotheke [198].

### Vergleichsgruppen

Die Mehrzahl der Studien wurde ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Studien mit Vergleichsgruppen beschäftigten sich thematisch größtenteils mit der pharmazeutischen Betreuung bzw. pharmazeutischen Dienstleistungen [135, 153, 154, 165, 182, 183, 189, 199, 200]. Vergleichend angelegte, arzneimittelorientierte Studien finden sich nur vereinzelt [100, 103].

Im Bereich der pharmazeutischen Betreuung ergeben sich oftmals Probleme für Studien, in denen eine Gruppe von Apothekern ein Betreuungskonzept umsetzt und die Vergleichsgruppe wie gewohnt beraten soll. Aufgrund der Studiensituation kann es jedoch vorkommen, dass die Apotheken in der „Routineversorgung“ ebenfalls verstärkte Beratungs- oder Betreuungsleistungen erbringen (*Hawthorne-Effekt*, siehe Anhang *Glossar*). Saini et al. versuchten in ihrer Studie zur pharmazeutischen Betreuung von Asthmapatienten zumindest den Austausch der Apotheken untereinander zu minimieren, indem sie Apotheken für beide Betreuungsgruppen in einiger geographischer Entfernung rekrutierten [153].

Wichtig für die Durchführung vergleichender Studien ist die Gewährleistung der Strukturgleichheit beider Patientengruppen. Ansonsten besteht die Möglichkeit, dass Unterschiede zwischen den Gruppen auf andere Faktoren als die beobachtete Maßnahme zurückzuführen sind [131]. Hierbei können verschiedene Verfahren angewendet werden, wie z. B. das paarweise Matching, statistische Adjustierungsverfahren, die Verwendung von Propensity-Scores oder die Randomisierung der Teilnehmer. Eine Randomisierung der Patienten ist in nicht-interventionellen Studien nicht umsetzbar, daher wurden entsprechende Publikationen von der Auswertung ausgeschlossen. Einbezogen wurden aber Studien, in denen die Apotheken zufällig verschiedenen Behandlungsarmen zugeteilt wurden [100, 103, 135, 165, 183, 200]. Mit der Randomisierung der Apotheken lässt sich, wie zum Teil angenommen, keine Strukturgleichheit zwischen Patientengruppen erreichen. Jedoch lassen sich so zumindest strukturelle Unterschiede der teilnehmenden Apotheken zwischen den Gruppen ausgleichen, die einen Einfluss auf die Rekrutierungs- und Antwortrate haben können [131].

Mit der Frage einer adäquaten Vergleichsgruppe in apothekenbasierten Pharmakovigilanzstudien beschäftigten sich Sinclair et al. [116]. Eine Vergleichsgruppe in Studien zur Erfassung von Arzneimittelrisiken ist insbesondere für die Abschätzung wichtig, ob aufgetretene unerwünschte Symptome auf die Erkrankung selbst oder das Arzneimittel zurückzuführen sind [116, 201]. Die Autoren schlagen vor, eine Vergleichsgruppe mit Anwendern von Arzneimitteln der gleichen Indikationsgruppe, aber anderer chemischer bzw. pharmakologischer Gruppen,

zu bilden (z. B. für eine Studie zur Anwendung des Analgetikums Ibuprofen mit einer Vergleichsgruppe von Anwendern mit Paracetamol oder Acetylsalicylsäure). Voraussetzung für einen Vergleich ist aber wiederum die Strukturgleichheit der Patientengruppen.

### Antwortraten, Nichtteilnahme und Nonresponse

Die Antwortraten lagen in den einbezogenen Studien durchschnittlich zwischen 30 und 80 Prozent [163]. Wie bei den Rekrutierungsraten zeigten sich unter Umständen auch zwischen den einzelnen Apotheken große Unterschiede. In einer Studie von Grewar et al. zum Arzneimittelgebrauch bei Heuschnupfensymptomen lagen die Rücklaufquoten zwischen 0 und 88 Prozent. Große Schwankungen treten insbesondere dann auf, wenn die Auswahlprozesse in den Apotheken nicht standardisiert, sondern heterogen ablaufen [119]. In den ausgewerteten Studien wurden Faktoren aufgezählt, die einen Einfluss auf die Rücklaufquote in apothekenbasierten Studien haben können:

- Aufbau des Fragebogens (Klarheit, Übersichtlichkeit, Anzahl der Fragen, Verständlichkeit) [116, 164, 180]
- Thema der Studie bzw. wahrgenommene Relevanz der Thematik [116, 180]
- Persönliches Anschreiben [116]
- Art der Einrichtung, an die die Bögen zurückgeschickt werden können [116, 139]
- Frankierter Rückumschlag [116]
- Honorierung der Teilnahme [118, 132, 134, 136, 145, 189]
- schriftliche oder mündliche Erinnerung von Nonrespondern [116, 118, 148, 160, 163, 180, 184]
- Art der Einverständniserklärung (schriftlich oder mündlich)<sup>1</sup> [118, 180]
- Art der Rekrutierung [116, 143]

Eine niedrige Antwortrate kann die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken. Diese Problematik lässt sich nicht durch eine Vergrößerung der Stichprobe beheben [53, 131]. Prinzipiell unterscheidet sich die Gesamtheit aller Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden könnte, in Teilnehmer und Nichtteilnehmer. Die Gruppe der Nichtteilnehmer kann weiter unterteilt werden in Personen, die eine Teilnahme bereits bei der Rekrutierung ablehnen und Personen, die im Verlauf der Studie nicht antworten (Nonresponder)<sup>2</sup>. Für die Verallgemeinerung von Ergebnissen ist für Beobachtungsstudien das Erreichen einer hohen Teilnehmerquote (Rekrutierungs- und Antwortrate) wichtig. Die Schwierigkeit für Studien mit einer geringen Teilnehmerquote liegt darin, dass sich die Nichtteilnehmer von den Teilnehmern hinsichtlich zentraler Merkmale (Alter, Geschlecht etc.) unterscheiden können [53, 131]. Aussagen zur Repräsentativität der eingeschlossenen Studienpopulation sind damit eingeschränkt.

1 Möglicherweise besitzt eine mündliche Teilnahmezusage eine geringere Verbindlichkeit als eine schriftliche Einverständniserklärung.

2 Theoretisch wäre noch eine weitere Unterteilung von Nonrespondern möglich: Personen, die nicht antworten möchten oder Personen, die nicht antworten können.

Eine Möglichkeit der Prüfung der Repräsentativität ist das systematische Erfassen von Nichtteilnehmern per Logbuch [116, 118, 163, 174, 185]. Aufgrund des zusätzlichen Arbeitsaufwandes und der Gewährleistung des Datenschutzes (Anonymität) werden häufig nur wenige Merkmale dokumentiert. Zu diesen gehören in der Regel: Geschlecht, Alter bzw. Altersgruppe, Grund für Nichtteilnahme bei der Rekrutierung, gekaufte Medikament bzw. Packungsgröße. Oftmals wird in Studien nur die Nichtteilnahme zum Zeitpunkt der Rekrutierung erfasst. Sofern ein Abgleich zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern durchgeführt werden soll, müssen zum Zeitpunkt der Rekrutierung neben den Nichtteilnehmern (anonymisiert) auch alle Teilnehmer<sup>1</sup> erfasst werden (anonymisiert oder pseudonymisiert). Bei anonymisierten Daten können nur die Kollektive (Teilnehmer, Nichtteilnehmer bei Rekrutierung, Nichtteilnehmer durch Nonresponse) hinsichtlich der erhobenen Merkmale verglichen werden. Bei pseudonymisierter Erhebung ist unter Umständen eine Nonresponderanalyse mit der Abfrage von Gründen möglich (z. B. stichprobenhafte Telefoninterviews). Eine weitere Methode zur Abschätzung des Einflusses von Nonresponse bildet die Analyse der Rücklaufcharakteristik (Sofort- versus Spätantworter) [53].

### Pilotierung

Pilotstudien dienen der Vorbereitung der Hauptstudie. Bei der Pilotierung werden Methodik, Abläufe und Erhebungsinstrumente einem Probelauf unterzogen, um mögliche Probleme vor Durchführung der Hauptstudie aufzudecken und zu beseitigen [53, 202]. Bei einigen der ausgewerteten Studien handelte es sich um Pilotstudien, in denen verschiedene Methoden der Patientenrekrutierung untersucht wurden [116, 118, 121, 143, 178]. Andere Studien zielten primär auf die Überprüfung der Erhebungsinstrumente ab [133, 156, 163, 169, 195]. Bei einigen Pilotstudien handelte es sich auch allgemein um Probelläufe der Hauptstudie [163, 203].

Die Untersuchung von Gauld et al. wurde in zwei Pilotstudien vorab getestet [127]. In einer dieser Erhebungen wurde der Fragebogen untersucht, in der anderen wurden Teilnehmer und Nichtteilnehmer (bei Rekrutierung) verglichen sowie das Feedback der teilnehmenden Apotheker zu Studiendauer, Vergütung, zeitliche Inanspruchnahme und Kommunikation mit den Wissenschaftlern ausgewertet [127].

### Bias in apothekenbasierten Studien

Aufgrund des offenen Studiendesigns und zahlreicher weiterer Faktoren, wie z. B. einer eingeschränkten Zufallsauswahl der Patienten, sind apothekenbasierte Studien anfällig für zahlreiche Arten von Bias (*Bias*, siehe Anhang *Glossar*).

Zu den häufigsten Biasarten in apothekenbasierten Studien dürften der Selektionsbias (in Form von Samplingbias oder Survivorshipbias), der Beobachtungsbias und der Reportingbias gehören.

Eine Verzerrung in der Auswahl der Studienteilnehmer (Selektionsbias in Form eines Samplingbias) tritt häufig dann auf, wenn bestimmte Patienten- bzw. Kundengruppen ausgeschlossen werden, wie z. B. Patienten, die ihre Arzneimittel nicht selbst in der Apotheke kaufen. Zu

---

1 Im späteren Verlauf der Studie können auch Patienten, die zunächst ihr Einverständnis gegeben haben, aus verschiedensten Gründen auf die Teilnahme verzichten bzw. ihren Fragebogen nicht zurückschicken.

diesen die Apotheken weniger häufig frequentierenden Personengruppen gehören insbesondere Männer jüngeren Alters, aber auch alte oder multimorbide Patienten [116, 119].

Survivorshipbias kann bei Studien über einen längeren Zeitraum auftreten, da z. B. Patienten mit starken Nebenwirkungen eher eine Teilnahme vorzeitig beenden als Patienten mit leichten oder keinen Nebenwirkungen. Die Ergebnisse der Studie wären dann positiv verzerrt [143].

Auf der anderen Seite kann ein Bias auch durch die Auswahl der Teilnehmer in der Apotheke entstehen (Selektionsbias). Ohne strikte Vorgaben zu einem objektiven Vorgehen, ist es wahrscheinlich, dass Apothekenmitarbeiter primär Patienten rekrutieren, bei denen sie eine Kooperationsbereitschaft vermuten [116]. Demgegenüber könnten Apothekenmitarbeiter es wahrscheinlich vermeiden, Patienten oder Kunden anzusprechen, bei denen sie davon ausgehen, dass die Rekrutierung mehr Zeit in Anspruch nehmen wird [161]. Dadurch würden insbesondere Patienten mit Migrationshintergrund, ethnische Minderheiten oder Patienten mit Sprach- bzw. Schreibschwierigkeiten ausgeschlossen werden [143]. Auf der anderen Seite werden wahrscheinlich auch interessierte bzw. motivierte Patienten eher bereit sein an einer Studie teilzunehmen, als uninteressierte Patienten [152].

Zur Vermeidung einer Positivselektion durch Apotheker wurden für einige Studien unabhängige Personen in den Apotheken eingesetzt, um alle relevanten Patienten zu erfassen bzw. zu rekrutieren [167, 204]. Eine Möglichkeit zur Kontrolle des Selektionsbias durch Apotheker bietet auch die Nutzung externer Datenbanken, z. B. Abrechnungsdaten von Krankenversicherungen oder Ministerien, zum Abgleich von Studien- und Zielpopulation [204].

Ein Reportingbias kann beispielsweise auftreten, wenn Apothekenmitarbeiter Patienten dahingehend beeinflussen, möglichst alle Symptome anzugeben, die sie im Zusammenhang mit dem eingenommenen Medikament beobachten [143]. Dieser Effekt ist insbesondere in Pharmakovigilanzstudien zu beachten.

Systematische Fehler können auch bei der Datenerfassung auftreten. Bei interviewgestützten Erhebungen kann der Apotheker bewusst oder unbewusst den Patienten beeinflussen (Interviewerbias). Dieser Effekt tritt bei Fragebogenerhebungen in den Hintergrund. Allerdings besteht hier die Gefahr von Fehlwerten, die je nachdem ob sie zufällig oder systematisch fehlen, wiederum zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können (*Missing data Bias*) [164]. Sofern Patienten sich bei der Datenerhebung an zurückliegende Ereignisse erinnern sollen, besteht unter Umständen die Gefahr für einen Recallbias. Patienten erinnern sich möglicherweise nicht mehr genau an die Ereignisse, messen ihnen aber je nach Ausgangssituation (lange Krankheitsgeschichte, häufige Nebenwirkungen) eine mehr oder weniger starke Bedeutung zu [163].

Auch die Studiensituation selbst kann Auswirkung auf das Patientenverhalten und damit die Ergebnisse besitzen. Martins et al. werteten in ihrer Studie zur Compliance bei der *Helicobacter*-Eradikationstherapie qualitativ Anmerkungen von Patienten aus und stellten fest, dass aufgrund der Studienteilnahme die Medikation trotz aufgetretener UE von Patienten fortgesetzt wurde (*Hawthorne-Effekt*, siehe Anhang *Glossar*) [137].

In Studien zur pharmazeutischen Betreuung besteht zudem die Möglichkeit, dass ein Behandlungsbias auftritt. Durch die Anwendung konkreter Handlungsabläufe, z. B. in Form von

Leitlinien oder Beratungskonzepten, wurde in Studien versucht, diesen Effekt zu minimieren [145, 165, 172, 181, 183].

### Schulung und Qualifizierung der Apotheken

In vielen Studien wurden die teilnehmenden Apotheken bzw. verantwortlichen Apotheker vor Beginn der Studie geschult [25, 116, 117, 121, 128, 138, 145, 147, 149, 162, 166, 169, 176, 180, 183, 190–194, 200, 205–207]. Die Workshops bzw. Schulungen befassten sich zum einen mit dem Thema der Studie (pharmazeutischen Betreuung, Arzneimittel oder Krankheitsbild) und zum anderen mit Fragen zum Ablauf der Studie, wie z. B. Datenerhebung, Rekrutierung etc. [116, 171]. In der Studie von Sinclair et al. wurde beispielsweise besonderes Augenmerk auf das Vorgehen bei der Rekrutierung gelegt [116]. Um einen Selektionsbias zu vermeiden wurden Apotheker angehalten, möglichst gleichwertig und objektiv zu rekrutieren.

Spezielle Intensivtrainings für teilnehmende Apotheker wurden insbesondere in vergleichenden Untersuchungen zur pharmazeutischen Betreuung durchgeführt [153, 154, 199]. Neben Schulungen wurden die teilnehmenden Apotheken auch durch Informationspakete unterstützt [118, 143, 180] oder sie erhielten spezielle Trainingscards, auf denen der Studienablauf kurz und übersichtlich zusammengefasst wurde [121].

In einigen der veröffentlichten Studien mussten neben Schulungen gesonderte Qualifikationen nachgewiesen werden. Beispielsweise durchliefen die Apotheken in der Studie von Goode et al. zu einem Osteoporose-Screening vorab ein Zertifizierungsprogramm [144]. In einer australischen Studie zur Patientenzufriedenheit mit der Beratung bei Hautproblemen wurden vor Beginn Wissen und Kenntnisse des Apothekers zu Hauterkrankungen abgefragt [161]. Spezielle Nachweise für eine Kompetenz im Bereich Diabetesmanagement wurden in der Studie von Müller et al. verlangt [24, 152]. Hier handelte es sich im Detail um zertifizierte Intensivfortbildungen der Bundesapothekerkammer im Bereich Diabetes oder die Mitarbeit in Diabetes-Qualitätszirkeln.

Ein Nachweis der Qualität und Qualifizierung von Apotheken war fester Bestandteil einiger australischer Studien [135, 165, 183]. Diese Untersuchungen zur pharmazeutischen Betreuung von Patienten mit Asthma, Diabetes oder Depression schlossen Apotheken nur ein, wenn sie im *Quality Care Pharmacy Program* (QCPP) akkreditiert waren. Bei QCPP handelt es sich um ein Programm zur Qualitätssicherung, in dem Standards für pharmazeutische Dienstleistungen festgelegt sind (QCPP, siehe Anhang *Glossar*). Für die Zertifizierung muss die Apotheke ein spezielles Akkreditierungsprogramm inklusive Audits durchlaufen und die Durchführung regelmäßiger Schulungen bzw. Fortbildungen sicherstellen. Ähnlich wurde in einer US-amerikanischen Studie verfahren, bei der nur Apotheken teilnahmen, die am *Outcomes Certified Pharmaceutical Care Network* beteiligt waren [147].

Ein erster Ansatz der Qualitätssicherstellung wird in Deutschland durch das Netzwerk *Hautapotheke* der Gesellschaft für Dermopharmazie hinsichtlich Beratung von Patienten mit Hautproblemen verfolgt. Die Apotheken durchlaufen ein Qualifizierungsverfahren und erklären sich darüber hinaus bereit, Studien der Versorgungsforschung zu unterstützen [208]. Auch in die Studie von Radtke et al. zur Behandlung irritierter Haut mit dexpanthenolhaltiger Salbe war ein spezielles Netzwerk an Versorgungsapotheken eingebunden, das vom

*Competenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm)* koordiniert wurde.

### Finanzierung und Honorierung

Eine Honorierung der Apotheken für ihre Teilnahme an Studien wurde nur in einigen Publikationen explizit aufgeführt [25, 118, 127, 143, 162, 165, 171]. Die Apotheken wurden dabei in der Regel von den Initiatoren der Studie vergütet. Die Höhe der gezahlten Beträge schwankte je nach Aufwand zwischen umgerechnet 5 Euro [127, 143] und 130 Euro [165] pro rekrutiertem Patient, wobei die Zahl der einzubeziehenden Patienten pro Apotheke begrenzt war.

Eine Ausnahme bildete die Untersuchung von Emmerton et al. [162]. Hier schlossen die teilnehmenden Apotheken bezüglich der Vergütung Einzelverträge mit lokalen *Health Funding Authorities*. Auch in einem US-amerikanischen Modellprojekt zum Selbstmanagement von Diabetespatienten wurden zwischen Apotheken und einem lokalen Arbeitgeber Vereinbarungen getroffen, die sowohl für Apotheker als auch Patienten finanzielle Anreize zur Teilnahme boten [205]. Inwieweit eine Honorierung einen Einfluss auf die Rekrutierungsrate besitzt, wurde in einer Studie von Kennedy et al. zur Anwendung von H<sub>2</sub>-Rezeptorenblockern bzw. Alginaten untersucht. Insgesamt betrachtet stieg die Rekrutierungsrate, allerdings wurden neben der Honorierung weitere Faktoren für diesen Effekt verantwortlich gemacht. Die Autoren stellten fest, dass das Interesse der Apotheken an der Studie einen stärkeren Effekt auf die Rekrutierung aufweist, als die Honorierung der Teilnahme [118].

Eine Honorierung der teilnehmenden Patienten wurde in den ausgewerteten Studien kaum beschrieben. Bultman et al. zahlten jedem Patienten US\$ 20 für ihre Teilnahme an einer pharmazeutischen Monitoring-Studie [132]. Darüber hinaus fanden sich einige Modelle bei denen Patienten die Teilnahme am Betreuungsprogramm oder das untersuchte Arzneimittel kostenlos bzw. rabattiert erhielten [118, 134, 136, 145, 189]. In diesem Zusammenhang zeigte eine britische Studie, dass die kostenlose Bereitstellung des untersuchten Arzneimittels unmittelbar einen positiven Effekt auf die Antwortrate hat. Der Effekt nivelliert sich aber bei weiteren Erhebungen zu späteren Zeitpunkten (Follow-up) [118]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch eine Studie von Grewar et al. [139].

Demgegenüber wurde in einigen Publikationen explizit erwähnt, dass weder Patienten [126, 127, 166, 206] noch Apotheken [120, 126, 154, 188, 206] eine Honorierung für ihre Teilnahme erhielten. In einigen der Veröffentlichungen wurde dabei die fehlende Honorierung als Ursache für Probleme in der Durchführung der Studien diskutiert [154, 206].

Interessant in diesem Zusammenhang ist die Studie von Hersberger et al. aus der Schweiz, bei der die Apotheken für die Teilnahme 300 Euro **zahlten**. Insgesamt beteiligten sich die Hälfte aller Apotheken in der Schweiz an dieser Untersuchung zu Schlafstörungen.

### Datenerhebung

Die Daten apothekenbasierter Studien werden häufig direkt durch den Patienten, aber auch mit Unterstützung des Apothekers erhoben. Im Wesentlichen konnten in den ausgewerteten Publikationen drei Modelle unterschieden werden:

1. Es findet keine Datenerhebung in der Apotheke statt. Der Patient füllt den Erhebungsbogen selbstständig außerhalb der Apotheke aus [99, 100, 103, 107, 200].
2. Es findet eine Baseline-Erhebung in der Apotheke statt. Weitere Bögen füllt der Patient selbstständig außerhalb der Apotheke aus [114, 117, 118, 148, 160, 184, 188].
3. Die Datenerhebung erfolgt ausschließlich in der Apotheke. Der Patient sucht die Apotheke zu den Erhebungszeitpunkten auf [145, 147] oder wird telefonisch kontaktiert [126, 132, 144, 146, 160, 176, 207].

Die Daten wurden entweder per Fragebogen [137, 166, 196, 209] oder Interviewtechnik [126, 135, 203, 207] erhoben. Côté et al. nutzten zudem eine computergestützte Datenerfassung in der Apotheke [168]. In einer neuseeländischen Studie wurden die Interviews zudem elektronisch dokumentiert [162]. Für beide Verfahren wurde eine Arbeitserleichterung in den Apotheken postuliert.

Zum Teil wurden die prospektiven Datenerhebungen beim Patienten durch retrospektive Reviews der Medikationsdateien in den Apotheken ergänzt [24, 120, 173, 190–194].

Neben der Erhebung allgemeiner Charakteristika, wie z. B. soziodemographischer Merkmale, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, wurden in den Studien Biomarker, wie z. B. Blutdruck, Lipid-Fettwerte, Knochendichte, und sogenannte *Patient-Reported-Outcomes* (PROs) erfasst. Zum Teil wurden die PROs durch validierte Fragebögen erhoben. Osterhaus et al. setzten beispielsweise in ihrer Studie zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit muskuloskeletalen Erkrankungen den generischen Fragebogen SF-36 ein [147]. Krishnan et al. verwendeten hingegen den krankheitsspezifischen Fragebogen Gastrointestinal-Quality-of-Life Index (GIQLI) zur Erfassung der Lebensqualität [200]. Weiterhin gehörten zu den erfassten Outcomes oftmals auch die Patientenzufriedenheit mit der Behandlung, dem Arzneimittel bzw. der Beratung sowie aufgetretene unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Therapie.

Wie bereits erwähnt wurden in vielen Studien die Daten direkt vom Patienten und nicht vom Apotheker erhoben. Ein Interviewer-Bias wird dadurch vermieden. Der Nachteil liegt aber häufig in einer höheren Fehlerquote bzw. einem höheren Anteil an fehlenden Daten in den Patientenbögen (*Missing data*, siehe Anhang *Glossar*) [164]. Zwar kann das Phänomen *Missing data* in allen epidemiologischen Studienarten auftreten, allerdings besteht gerade in apothekenbasierten Studien mit einer häufig anonymisierten Datenerhebung nicht die Möglichkeit aktiv Daten nachzufordern. Werden z. B. aufgrund von fehlenden Daten einzelne Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt, führt dies je nach Ursache im „Missing data“ Prozess zu verzerrten Studienergebnissen. Die Problematik der Fehlwerte spielt in den ausgewerteten Studien nur vereinzelt eine Rolle [107]. Whitehead et al. stellten in diesem Zusammenhang fest, dass die Beratungsaktivität der Apotheken keinen Einfluss auf die Antwortrate, aber auf die Vollständigkeit der beantworteten Fragen hatte [197].

Demgegenüber kann die Datenerhebung in der Apotheke auch mit Schwierigkeiten verbunden sein, da sie u. a. abhängig von zeitlichen Faktoren ist, wie z. B. Zeiten mit starker Kundenfrequenz, Zeitmangel beim Patienten etc. [171].

## Datenschutz und Ethik

Abhängig von der Art der Datenerhebung wurde im Rahmen der ausgewerteten Studien das Patienteneinverständnis schriftlich [25, 95, 105, 116, 118, 120, 121, 127, 143, 148, 176, 187, 209] oder mündlich eingeholt [126, 159, 180, 185], die Rückgabe des Fragebogens wurde als Einverständnis gewertet [180] bzw. sowohl ein schriftliches als auch ein mündliches Einverständnis mit der Teilnahme wurde akzeptiert [146]. Auf die Erklärung verzichtet wurde in der Studie von Haggerty et al. [172].

Die Mehrzahl der Studien wurde im Vorfeld durch eine Ethikkommission beraten oder genehmigt [95, 116, 120, 126, 127, 132, 146–148, 151, 156, 159, 165, 166, 172–174, 180, 182–185, 189–195, 204, 207, 209].

## 5.3 Exkurs – NIS und Projektmanagement

Jede NIS stellt ein eigenständiges Projekt dar. Daher ist es an dieser Stelle sinnvoll einige zentrale Begriffe des Projektmanagements vorzustellen, die auch für eine effektive Durchführung von nicht-interventionellen Studien relevant sein können.

### Begriffsbestimmung *Projekt*

Im Projektmanagement (nach DIN 69 901/1) wird ein Projekt als ein Vorhaben bezeichnet, das im Wesentlichen durch die Einmaligkeit der Bedingungen in ihrer Gesamtheit gekennzeichnet ist und einen festgelegten Zeitpunkt für Beginn und Ende hat [210, 211]. Bei diesen Bedingungen handelt es sich zum Beispiel um

- Zielvorgaben
- zeitliche, finanzielle, personelle und andere Begrenzungen
- Abgrenzung gegenüber anderen Vorhaben
- projektspezifische Organisation

### Zielvorgaben

Der Erfolg von Projekten wird insgesamt durch drei Zielvorgaben bestimmt: Sachziel, Terminziel und Kostenziel [211]. Alle drei Vorgaben beeinflussen sich wechselseitig. Im Vorfeld der Studie muss man sich daher einen Überblick verschaffen, was mit der Studie untersucht werden soll, was das Projekt insgesamt kosten darf und in welchem Zeitraum die Untersuchung abgeschlossen werden kann. Alle drei Punkte sollten im Projekt- bzw. Beobachtungsplan schriftlich fixiert werden. Während des Projektes sollte dieser Regelkreis ständig überprüft und eventuelle Abweichungen korrigiert werden. Allerdings betrifft eine Korrektur während der Studiendurchführung niemals eine Änderung des Beobachtungsplans, sondern lediglich das die Kontrolle von Terminen, Kosten, Kapazitäten und Umsetzung.

### Phasen der Projektplanung

Ein weiterer wichtiger Punkt in der Projektplanung ist die Strukturierung des Projektes in Phasen (siehe Abbildung 5.11) [202]. Jede Phase bildet eine Einheit und sollte sich nicht mit anderen Phasen überlappen. Insbesondere Planungs- und Durchführungsphase dürfen nicht miteinander vermischt werden. Dieses würde die Aussagekraft einer Studie in Frage stellen. Aufbauend auf die Phasen der Projektplanung muss ein Zeitstrahl zur Durchführung des Projektes festgelegt werden, d. h. es muss ein klarer zeitlicher Rahmen für Beginn und Ende sowie die wichtigsten Etappen (Meilensteine) gelegt werden.

### Projektverantwortliche Personen

In jedem Projekt sollten Zuständigkeiten für einzelne Themen- bzw. Aufgabenbereiche festgelegt werden [202, 211]. Auf diese Weise lässt sich die Zusammenarbeit im Team erleichtern, da Arbeitsschritte themenbezogen zugeordnet werden können (Vermeidung von Dopplungen etc.). Zentrale Themenbereiche für die verantwortliche Personen benannt werden sollten, sind in Abbildung 5.12 dargestellt.

### Standardisierte Arbeitsabläufe

Zur Sicherstellung der einheitlichen Durchführung bestimmter Arbeitsabläufe sollten standardisierte, schriftliche Arbeitsanweisungen (*Standard Operating Procedures*, SOP) formuliert werden. Die Arbeitsanweisungen sind verbindlich für das Projektteam.

### Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung

Die Qualitätskontrolle sollte fester Bestandteil eines Projektes sein [202]. Durch das Projektteam selbst erfolgt eine fortlaufende Überprüfung der Prozesse (Monitoring). Dadurch soll sichergestellt werden, dass Projektziele eingehalten werden. Qualitätskontrollen erfolgen anhand von SOP.

Bei einer Qualitätssicherung erfolgt eine unabhängige Prüfung der Qualität. In der Regel wird die Prüfung einmalig zu Beginn, während, nach der Studie oder anlassbezogen durchgeführt (Audits). Das Ziel der Qualitätssicherung ist die Überprüfung der Wirksamkeit von Qualitätskontrollen (also interner In-Prozess-Kontrollen).

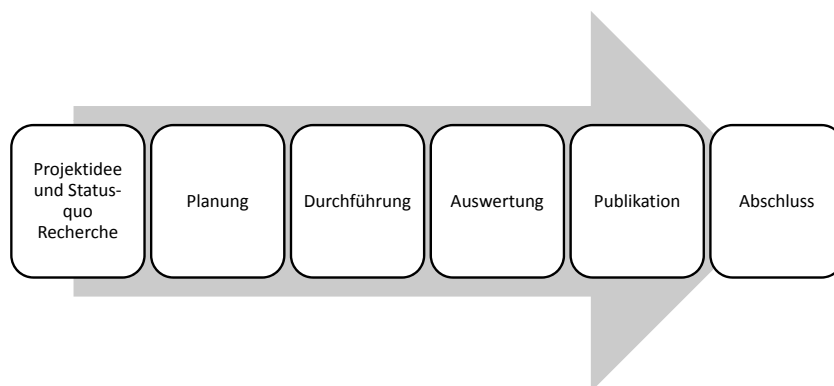


Abbildung 5.11: Projektphasen

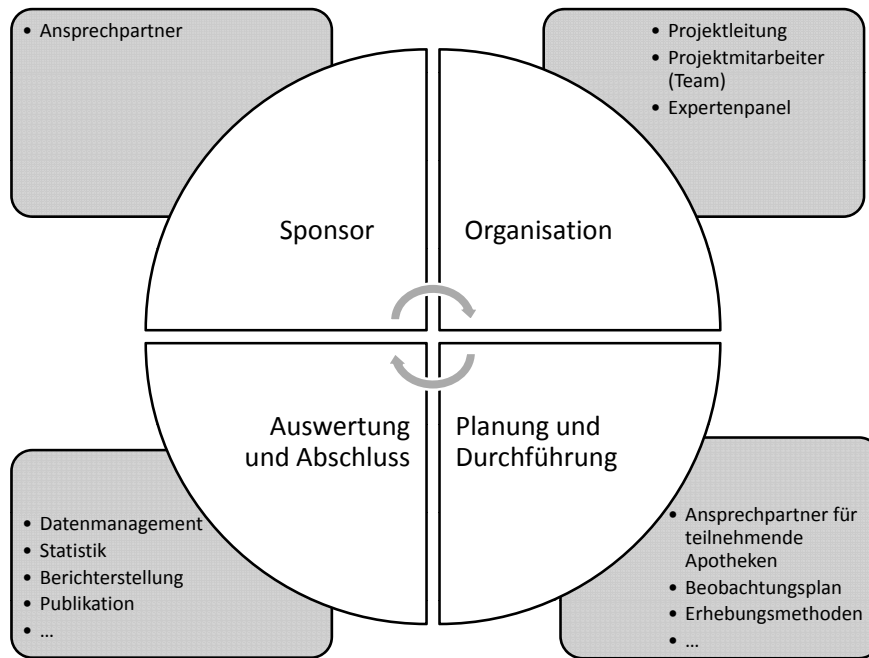


Abbildung 5.12: Verantwortungsbereiche

## 5.4 Kriterienkatalog für einen Leitfaden

Auf der Grundlage der bisherigen allgemeinen Empfehlungen zur Durchführung von AWB/NIS und der Auswertung methodischer Besonderheiten apothekenbasierter Beobachtungsstudien wurden nachfolgende Kriterien für eine adäquate Durchführung nicht-interventioneller Studien in Apotheken aufgestellt.

### Allgemeine und organisatorische Aspekte

- *Nichtintervention* – Der Grundsatz der Nichtintervention muss beachtet werden. Dazu gehört die Umsetzung folgender Inhalte:
  - Keine Vorgaben zur Beratung und Therapie mit einem Arzneimittel
  - Keine Empfehlung für ein Arzneimittel aufgrund der Studie
  - Beratung richtet sich individuell an den Patienten
  - Einsatz und regulärer Bezug zugelassener Arzneimittel
  - Keine Vorgabe was der Patient zu welchem Zeitpunkt erfassen soll
  - Keine Randomisierung von Patienten
  - Keine verblindete Durchführung
  - Keine Untersuchung von Off-label Use

- *Ethik und Datenschutz* – Für jede Studie muss die Einhaltung ethischer und datenrechtlicher Standards zum Schutz der Patienten (Menschenwürde, Menschenrechten) sichergestellt sein:
  - Wissenschaftliche Zweckbindung der Studie
  - Voraussetzung für Teilnahme des Patienten an der Studie: Information, Verstehen und Einverständnis von und mit Studienziel bzw. Studieninhalten und der Verarbeitung (personenbezogener) Daten
  - Patient kann die Teilnahme jederzeit widerrufen
  - Anonymisierte<sup>1</sup> oder pseudonymisierte Erhebung von Daten unter Beachtung der gesetzlichen Vorgaben (Bundesdatenschutzgesetz, Landesdatenschutzgesetze)
- *Organisation* – Für eine effektive Durchführung sind grundlegende organisatorische Aspekte zu beachten:
  - Gliederung des Projektes in Phasen und Erstellung eines Zeitplanes
  - Kritische Auseinandersetzung mit der Realisierbarkeit der Studie
  - Planung personeller Ressourcen unter Beachtung von Wissen und Fähigkeiten in der Arbeitsgruppe (Expertenpanel)
  - Planung der Finanzierung
  - Festlegung von Verantwortlichkeiten im Rahmen des Studienprojektes
  - Festlegung vertraglicher Vereinbarungen
  - Umsetzung der Anzeigepflichten nach dem Arzneimittelgesetz (NIS allgemein nach § 67 Abs. 6 AMG, für UE bzw. Arzneimittelrisiken nach § 29 Abs. 1 und § 63 b AMG)
  - (Registrierung der Studie in öffentlich zugänglichen Registern)
- *Honorierung*
  - (Nach Möglichkeit) Honorierung des zusätzlichen Arbeitsaufwandes in den Apotheken
  - Kein Anreiz zur Teilnahme an der Studie durch die Höhe der Honorierung

#### Planung – Inhalte des Beobachtungsplans

- *Studienfrage* – Die präzise Formulierung der Fragestellung ist wichtiger Teil der Studienplanung. Der Interpretationsspielraum ist möglichst klein zu halten, damit Zielstellung und daraus abgeleitete Methodik nachvollziehbar bleiben. Die Studienfrage sollte deshalb detailliert, klar und verständlich formuliert sein. Der Ausgangspunkt einer NIS

---

1 Das Datenschutzrecht findet keine Anwendung auf anonymisiert erhobene Daten. Erhebung und Verarbeitung unterliegen dennoch einer wissenschaftlichen Zweckbindung.

kann arzneimittellorientiert oder indikationsorientiert sein. Eine Studienfrage sollte Angaben zu folgenden Punkten enthalten:

- Zielpopulation
  - Untersuchte (Arzneimittel-) Therapie
  - Vergleich<sup>1</sup>
  - Untersuchte Outcomes/Erhebungsmerkmale
- *Begründung* – Im Beobachtungsplan sollte begründet werden, warum die NIS die geeignete Methode zur Untersuchung der Fragestellung darstellt.
  - *Pilotierung* – Pilotstudien dienen der Vorbereitung der Hauptstudie. Ihr Ziel ist die Erprobung von Methodik oder Erhebungsinstrumenten. Sofern Pilotstudien durchgeführt wurden, sollten zentrale Ergebnisse und deren Auswirkung auf die Methoden der Hauptstudie diskutiert werden.
  - *Rekrutierung der Apotheken* – Abhängig von der Zielstellung sind folgende Kriterien zu prüfen:
    - Durchführung der Studie als Vollerhebung in allen Apotheken oder als Teilerhebung
    - Bei Teilerhebung: Zufallsstichprobe oder gezielte Auswahl hinsichtlich bestimmter Kriterien (Qualifizierung, Lage, Ausstattung, Umsatz, personelle Ausstattung, Interesse, Netzwerk etc.)
    - Ist bei mehreren Behandlungsarmen eine randomisierte Zuteilung der Apotheken umsetzbar und sinnvoll
    - Wie kann eine hohe Akzeptanz der Studie bei Apotheken sichergestellt werden (Bezug zur Rolle des Apothekers, überschaubarer Dokumentationsaufwand, übersichtlicher Studienablauf, enger Kontakt zum Studienzentrum, Unterstützung durch Apothekerkammern, Vermittlung der Relevanz der Studienziele)
  - *Rekrutierung der Patienten* – Aufgrund der rechtlichen Rahmenbedingungen für NIS ist eine zufällige Auswahl der Patienten nicht möglich. Außerdem dürfen dem Apotheker keine Vorgaben gemacht werden, ob und wie er einen Patienten in die Studie einschließt.
    - Im Vorfeld der Studie nähere Charakterisierung durch Ein- und Ausschlusskriterien (Festlegung vor Studienbeginn, abwägende Auswahl bei Abbildung der Routineversorgung)
    - Auswahl der Patienten obliegt dem Apotheker
    - Vorgaben zum Ablauf der Rekrutierung sind nicht zulässig
    - Verweis auf die Relevanz von Objektivität und umfassender Erläuterung der Studie
    - Kontrolle von Antwortraten, Nonresponse und Nichtteilnahme

---

1 Aus der Studienfrage sollte zumindest ableitbar sein, ob ein Vergleich geplant ist.

- Für spätere Prüfung der Repräsentativität Erfassung von Daten zu Teilnehmern und Nichtteilnehmern in der Apotheke mittels Logbuch oder Abgleich mit vorhandenen repräsentativen Datenquellen (Marktforschung etc.)
- *Studienablauf* – Den Apotheken sollten Informationen zum Ablauf der Studie bzw. Datenerhebung übersichtlich zur Verfügung gestellt werden (Es dürfen durch die Studie keine festen Zeitpunkte für die Datenerhebung vorgegeben werden). Folgende Punkte sollten im Ablaufplan enthalten sein:
  - Dauer der Rekrutierung in den Apotheken (Beginn und Ende)
  - Beschreibung der Zielpopulation
  - Ablauf der Weitergabe von Studiendokumenten an den Patienten
  - Angaben zur Übermittlung von Daten (z. B. Einschicken von Bögen an das Studienzentrum bis zum Stichtag)
  - Verfahrensweise beim Auftreten von UE oder pharmazeutischen Mängeln in der Apotheke
- *Datenerhebung und Erhebungsinstrumente* – Das beabsichtigte Vorgehen bei der Datenerhebung sollte im Beobachtungsplan festgelegt werden.
  - Art der Datenerhebung: Interview, Fragebogen
  - Datenerhebung durch Mitarbeiter der Apotheke oder den Patienten bzw. eine Kombination aus beiden Varianten
  - Beschreibung der Erhebungsinstrumente, z. B. der Erfassungsbögen
- *Erhebungsmerkmale* – In Abhängigkeit zur Studienfrage sollten hier die erhobenen Merkmale aufgeführt und hinsichtlich ihres Zwecks erläutert werden. Im Wesentlichen dürften die Merkmale zu den folgenden Bereichen gehören:
  - Soziodemographische Merkmale
  - Symptomatik bzw. Erkrankung und mögliche Begleiterkrankungen
  - Arzneimittel und Begleitmedikation
  - Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
  - Outcomes (Arzneimittelgebrauch, Zufriedenheit etc.)
- *Patientenzahlen* – Aufgrund des deskriptiven Charakters erfolgt in NIS keine Fallzahlplanung im klassischen Sinne. Dennoch sollte die Zahl der einzuschließenden Patienten im Zusammenhang zum Studienziel abgeschätzt und begründet werden.

- *Teilnehmerquote* – Eine hohe Teilnehmerzahl erhöht die Generalisierbarkeit der Ergebnisse und damit die Aussagekraft der Studie (siehe auch *Total Design Method* nach Dillmann [212]).
  - Aufbau und Prüfung des Fragebogens (Klarheit, Übersichtlichkeit, Anzahl der Fragen, Verständlichkeit)
  - Methoden zur Erhöhung des Rücklaufs bei pseudonymisierter Erhebung (schriftliche Benachrichtigung, telefonische Erinnerung)
  
- *Qualitätssichernde Maßnahmen* – Für eine hohe Aussagekraft der Studie sind Vorgaben zu einem standardisierten Ablauf bei der Datenerhebung und -auswertung wichtig. Ziel ist die Minimierung von Verzerrungen durch unvollständige und unplausible Daten. Aufgrund des Prinzips der Nichtintervention sind Vorgaben zum Einbezug der Patienten und Ablauf der Beratung nicht möglich. Jedoch kann durch Schulung und Qualifizierung der Apotheker zu allgemeinen Aspekten der Datenerhebung eine Erhöhung der Datenqualität erreicht werden.
  - Qualifizierung und Schulung der teilnehmenden Apotheken
  - Erstellung projektbezogener Arbeitsanweisungen
  - Datenkontrolle bei Eingabe (siehe Abschnitt 5.4 *Durchführung – Datenmanagement und Auswertung*)
  - Bei pseudonymisierter Datenerhebung zusätzliches Monitoring in Apotheken möglich

#### Durchführung – Datenmanagement und Auswertung

- *Datenverarbeitung* – Die von den Apotheken oder Patienten erhobenen Daten sollen unmittelbar und exakt verarbeitet werden.
  - Erstellung und Nutzung standardisierter Arbeitsanweisungen (SOP) für Dateneingabe, Datenkodierung und Datenkorrekturen
  - Plausibilitätsprüfungen bei der Dateneingabe, z. B. stichprobenartige Prüfung der eingegebenen Daten oder Zweiteingabe der Daten kombiniert mit einem File-Matching
  - Umgang mit Fehlwerten (*Missing data*)
  
- *Auswertung* – Es sollen alle Vorgänge, die von den Rohdaten zu den fertigen Ergebnissen führen, beschrieben werden. Dies umfasst auch die Beschreibung der genutzten Programme, Methoden und biometrischen Verfahren.

## Abschluss

- *Abschlussbericht* – In angemessener Frist zum Ende der Datenerhebung ist ein Abschlussbericht anzufertigen. Grundlage des Abschlussberichtes ist der Beobachtungsplan. Folgende Punkte sollten berücksichtigt werden:
  - Darstellung und Erläuterung der wesentlichen Ergebnisse
  - Ergebnisinterpretation und kritische Diskussion möglicher Einschränkungen der Studie (Bias, Einflussfaktoren, Repräsentativität)
  - Fazit für die Praxis
  
- *Archivierung* – Daten und Unterlagen der NIS sollten über einen Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt werden.
  
- *Publikation* – Auf Basis des Abschlussberichtes sollten die Ergebnisse der NIS publiziert werden. Neben den Ergebnissen und dem Fazit der Studie für die Praxis sollten auch methodische Besonderheiten und Einschränkungen der Studie diskutiert werden.



# KAPITEL 6

---

## Pilotprojekte

---

In diesem Kapitel werden die beiden nicht-interventionellen Studien beschrieben, die im Rahmen der Dissertation zur Prüfung der Umsetzbarkeit des Kriterienkatalogs für einen Leitfaden durchgeführt wurden (Machbarkeitsstudien). Zentrale Elemente der jeweiligen Beobachtungs-, Datenmanagement- und Auswertungspläne sowie die Abschlussberichte sind nachfolgend zusammengefasst.<sup>1</sup> Der Charakter der Studien ist explorativ, d. h. alle Datenanalysen wurden mit dem Ziel einer Theorie- bzw. Hypothesengenerierung und nicht einer Hypothesentestung durchgeführt. Am Ende des Kapitels werden die Erfahrungen und Ergebnisse beider Pilotprojekte hinsichtlich der vorgeschlagenen Leitfadenskriterien diskutiert.

Bei der Planung und Umsetzung der Studie wurden die gesetzlichen Vorgaben (Nichtintervention nach § 4 Abs. 23 Satz 3, Anzeigepflichten<sup>2</sup> nach § 29 Abs. 1, § 63 b und § 67 Abs. 6 AMG) sowie die Empfehlungen der GMDS und des BfArM für die Durchführung von Anwendungsbeobachtungen bzw. nicht-interventionellen Studien berücksichtigt [59, 61].

Beide Pilotprojekte wurden im Bereich der Selbstmedikation durchgeführt. Das erste Pilotprojekt wurde als Längsschnittstudie konzipiert und beschäftigte sich inhaltlich mit der Anwendung eines homöopathischen Arzneimittels zur Behandlung von Erkältungsbeschwerden. Das zentrale Thema der zweiten Pilotstudie war die Untersuchung der Patientenzufriedenheit mit der Anwendung eines Antacidums zur Behandlung von Sodbrennen und anderen säurebedingten Beschwerden. Dieses Projekt wurde als Querschnittserhebung angelegt. Während zu dem eingesetzten Antacidum bereits mehrere Untersuchungen zur Anwendungssicherheit und Wirksamkeit vorlagen [91, 213–216], waren bei dem Homöopathikum noch keine systematischen Erhebungen verfügbar.

Ein weiterer zentraler Unterschied beider Pilotstudien lag in der Auswahl bzw. Rekrutierung der beteiligten Apotheken. Während in der NIS zu Erkältungsbeschwerden ein Netzwerk aus interessierten Apotheken eingebunden wurde, erfolgte die Auswahl der Apotheken in

---

1 Die Studiendokumente sind insgesamt ausführlicher, enthalten aber zum Teil vertrauliche Daten der jeweiligen Sponsoren und sind daher nicht vollständig in die Dissertation übernommen.

2 Die Studien wurden im Frühjahr 2009 durchgeführt. Es wurden daher die Anzeigepflichten nach dem AMG in der bis zum 22.07.2009 geltenden Fassung berücksichtigt.

der NIS zu Sodbrennen übergeordnet nach geographischen und apothekenspezifischen Merkmalen. Dementsprechend konnten in beiden Studien unterschiedliche methodische Aspekte berücksichtigt bzw. näher untersucht werden. Aufgrund des kleineren Rahmens der NIS zu Erkältungsbeschwerden konnten die Arbeitsabläufe in den Apotheken sowie Schwierigkeiten bei der Rekrutierung genauer erfasst werden. Der Vorteil der NIS zu Sodbrennen lag dagegen in der überregionalen Durchführung und der daraus resultierenden besseren Generalisierbarkeit der Ergebnisse.

Neben den Auswahlverfahren für Apotheken unterschieden sich die Studien vor allem auch in organisatorischen Aspekten. Für beide Studien standen unterschiedliche personelle und finanzielle Ressourcen zur Verfügung. Die Umsetzung der Leitfadenkriterien konnte somit auch vor dem Hintergrund unterschiedlicher organisatorischer Ausgangslagen geprüft werden.

## 6.1 NIS zur Behandlung von Erkältungssymptomen mit einem homöopathischen Komplexmittel

### 6.1.1 Ziel- und Fragestellung

Erkältungskrankheiten zählen in der Regel zu den selbstlimitierenden Erkrankungen [217]. Die Beschwerden beeinträchtigen den Betroffenen in seiner Leistungsfähigkeit und seinem Wohlbefinden, so dass Patienten für eine schnelle Linderung der Symptomatik oft auf rezeptfreie Arzneimittel aus der Apotheke zurückgreifen. Auch aufgrund des bereits erwähnten selbstlimitierenden Charakters der Erkältungsbeschwerden wurde die Selbstmedikation mit dem Homöopathikum Katimun als Modell für die Untersuchung methodischer Aspekte apothekenbasierter nicht-interventioneller Studien genutzt. Zusätzlich wurde der Informationsstand zur Anwendung des Arzneimittels unter Alltagsbedingungen erweitert. Zur Abbildung der Versorgungsrealität wurde dabei auf die Dokumentation der Eigendiagnosestellung, die eigenverantwortliche Anwendung sowie auf den Beschwerdeverlauf fokussiert.

#### 1. Methodische Aspekte

- Welche Schwierigkeiten treten bei der Rekrutierung von Patienten in der Apotheke auf? Was sind die häufigsten Gründe für eine Nichtteilnahme? Wie charakterisieren sich die Rücklaufquoten der einzelnen Apotheken?
- Wird das genannte Ausschlusskriterium bei der Rekrutierung beachtet (siehe Abschnitt 6.1 *Zielpopulation*)?
- Wie gestaltet sich die Charakterisierung von Nichtteilnehmern per Logbuch in der Apotheke (gemessen am zusätzlichen Aufwand)? Welche Unterschiede bestehen zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern hinsichtlich Geschlecht und Altersgruppe?
- Welche Aspekte sind im Datenmanagement zu beachten (Datenprobleme bei Erhebung durch den Patienten, Fehlwerte, Datenabgleich, Datenkorrekturen)
- Kann anhand der Qualitätskriterien für den Leitfaden eine praxistaugliche Umsetzung von NIS in der Apotheke erreicht werden?

## 2. Anwendung des homöopathischen Arzneimittels

- Welche Erkältungsbeschwerden treten auf und wie stark sind diese? Welche dieser Beschwerden möchte der Patient mit dem Arzneimittel behandeln?
- Wie wendet der Patient das Arzneimittel an (Dosierung, Anwendungsdauer)?
- Welche Beschwerden sind zum Zeitpunkt des Absetzens des Arzneimittels noch vorhanden und wie stark sind diese?
- Wie zufrieden sind die Patienten mit dem Arzneimittel in Abhängigkeit von ihrer Zugehörigkeit zu bestimmten Gruppen (Geschlecht, Vorerfahrung mit der Medikation, Erwerbsstatus, Altersgruppe)?

Wichtige Ergebnisse der NIS zur Behandlung von Erkältungsbeschwerden mit Katimun wurden bereits publiziert [218, 219].

### Zielpopulation

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten alle Apothekenkunden eingeschlossen werden, die das homöopathische Komplexmittel zur Behandlung ihrer akuten Erkältungsbeschwerden gekauft hatten und ein Interesse zur Teilnahme an der Studie zeigten. Sofern Apothekenkunden das Medikament für eine dritte Person kauften, konnten diese darum gebeten werden den Bogen an die jeweilige Person auszuhändigen.

Als Ausschlusskriterium wurde die gleichzeitige bzw. bis zu zwei Wochen zurückliegende Einnahme von Antibiotika festgelegt. Das Kriterium wurde unter methodischen Gesichtspunkten gewählt. Es sollte analysiert werden, inwieweit bei der Rekrutierung Ausschlusskriterien Berücksichtigung finden.

### Arzneimittel

Katimun ist ein zugelassenes homöopathisches Arzneimittel. Das Anwendungsgebiet *Erkältungskrankheiten* leitet sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Im Handel sind Tropfen erhältlich. Das Arzneimittel setzt sich zusammen aus den Urtinkturen von *Eupatorium perfoliatum*, *Bryonia*, *Rumex crispus*, *Gelsemium* und *Aconitum*.

Im Regelfall werden bei akuten Erkältungssymptomen alle halbe bis ganze Stunde, höchstens sechsmal täglich, je fünf Tropfen eingenommen. Das Arzneimittel ist zugelassen für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren.

### Beobachtungsdauer

Die Dokumentation durch den Patienten erfolgte über den vom Patienten selbst bestimmten Zeitraum der Einnahme des Arzneimittels.

### 6.1.2 Methodik

#### Studiendesign

Die Untersuchung wurde als prospektive, offene, multizentrische unkontrollierte Längsschnittstudie mit Patienten angelegt, die in der Selbstmedikation ihre Erkältungsbeschwerden mit Katimun behandeln.

#### Datenschutz und Ethik

Alle Datenerhebungen durch Apotheken bzw. Patienten erfolgten anonym. Die Rückgabe des Fragebogens wurde als Patienteneinverständnis zur Teilnahme gewertet [84, 220].

Die teilnehmenden Apotheken wurden gebeten, die interessierten Patienten über die Studieninhalte aufzuklären. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und konnte zu jedem Zeitpunkt beendet werden. Die Notwendigkeit zur Aufklärung über die Studieninhalte und der Hinweis zur Freiwilligkeit der Teilnahme ergibt sich nicht durch eine Vorgabe der Studie, sondern aus dem ethisch-medizinischen Standard bei der Durchführung epidemiologischer Projekte [84, 85, 220, 221]. Zusätzlich wurde in den Studienunterlagen für die Patienten auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen.

#### Rekrutierung

Die Studie wurde als Pilotstudie konzipiert und in Kooperation mit einem Netzwerk von 14 öffentlichen Apotheken<sup>1</sup> durchgeführt. Für das Pilotprojekt war der unmittelbare Kontakt zu den teilnehmenden Apotheken wichtig (z. B. für Schulungen oder Rückfragen), so dass ausschließlich interessierte Apotheken in zwei Regionen auf eine Teilnahme angesprochen wurden. Die Auswahl der Apotheken kann daher nicht als repräsentativ gelten.

In jeder Apotheke sollten mindestens zehn Personen rekrutiert werden. Entsprechend dem nicht-interventionellen Charakter der Studie verlief die Rekrutierung nicht nach vorab festgelegten Kriterien. Das Vorgehen und die Auswahl der Patienten lag im Ermessen des Apothekers. Im Apothekenlogbuch sollten lediglich Charakteristika zu den Personen festhalten werden, die nicht für die Studie rekrutiert wurden.

Aufgrund des Pilotcharakters der Studie war eine Verlängerung der Rekrutierungsphase im Falle ungenügender Patientenzahlen nicht vorgesehen.

#### Ablauf

Im Vorfeld der Studie wurden jeder Apotheke die nummerierten Fragebögen, frankierte Rückumschläge und ein Logbuch zur Dokumentation der Nichtteilnehmer zugeschickt. Standardmäßig erhielten die Apotheken zunächst 10 Patientenfragebögen. Es konnten aber bei Bedarf nochmals Bögen nachgefordert werden. Neben den Dokumentationsunterlagen erhielt jede Apotheke eine Kurzinformation zu den Studieninhalten, einen Ablaufplan für das Projekt

---

<sup>1</sup> Ursprünglich war die Teilnahme von 20 Apotheken vorgesehen. Sechs Apotheken konnten überwiegend aus Zeitmangel nicht teilnehmen.

und einen Berichtsbogen der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) für die Erfassung von UE bzw. pharmazeutischen Mängeln.

Patienten mit Erkältungssymptomen konnten bei Kauf des Arzneimittels in einer der teilnehmenden Apotheken vom pharmazeutischen Personal für die Studie rekrutiert werden. Nach Information über die Ziele und Inhalte der Studie, erhielten die Patienten bei Interesse und Einverständnis einen Fragebogen zur Dokumentation der Arzneimittelanwendung. Sofern der Apothekenkunde das Medikament für eine dritte Person erwarb, konnte er gebeten werden den Bogen an die dritte Person auszuhändigen. Der Bogen sollte außerhalb der Apotheke beantwortet und im Anschluss in einem verschlossenen Briefumschlag in die Apotheken zurückgebracht werden.

Durch die Studie wurde kein Einfluss auf das Vorgehen der Apotheken bei der Rekrutierung oder Beratung ausgeübt. Auch der Patient erhielt durch die Studie oder den Fragebogen keine Vorgaben zur Anwendung des Arzneimittels.

### Datenerhebung

In der Apotheke wurden folgende Charakteristika von Nichtteilnehmern zum Zeitpunkt des Medikamentenkaufs erhoben: Geschlecht, Altersgruppe (unter 18 Jahre, 18 bis 30 Jahre, 31 bis 50 Jahre, über 50 Jahre), gekaufte Packungsgröße (Katimun 20 oder 50 ml). Auch der Grund der Nichtteilnahme wurde durch Ankreuzen einer der vorgegebenen Punkte festgehalten:

- Apotheker spricht Patienten nicht an
- Patient nimmt nicht teil
  - Kein Interesse
  - Kauf des Medikamentes für 3. Person, Weiterleitung der Studiendokumente nicht möglich
  - Keine Zeit
  - Einnahme eines Antibiotikums
  - Angabe des Grundes nicht möglich
  - Sonstiges

Zusätzlich wurde das Apothekenpersonal gebeten, aufgetretene pharmazeutische Mängel zu melden. Das Logbuch wurde einem Pretest in drei Apotheken unterzogen, um die organisatorische Durchführung und die Verständlichkeit der Methode zu prüfen bzw. zu verbessern.

Die Datenerhebung durch den Patienten erfolgte außerhalb der Apotheke mittels eines Fragebogens. Der eingesetzte Bogen enthielt 24 Punkte und gliederte sich in drei Teile (siehe auch Anhang *NIS Erkältungskrankheiten – Erhebungsbogen Patient*). Die Fragebögen wurden im Vorfeld der Studie mit Hilfe von zehn Patienten auf Verständlichkeit geprüft.

Der erste Teil des Fragebogens zielte auf die subjektive Einschätzung des aktuellen Gesundheitszustandes und die vorhandenen Erkältungssymptome vor Beginn der Anwendung des Homöopathikums ab. Der Gesundheitszustand wurde von Patienten mit Hilfe einer

Skala von 1 *sehr gut* bis 5 *sehr schlecht* bewertet. Das Vorhandensein bzw. die Schwere von Symptomen sollte mit Hilfe einer Skala von 0 *nicht vorhanden* bis 3 *stark* eingestuft werden. Die Erkältungssymptome Schnupfen, Halsschmerzen, Husten, Kopf- und Gliederschmerzen, Brustschmerzen beim Husten, Schüttelfrost, Fieber waren vorgegeben. Auf Basis dieser Patientenbeurteilung wurde ein Beschwerdescore abgeleitet (siehe Abschnitt 6.1.5 *Beschwerdescore*).

Im zweiten Teil wurde die Anwendung des Arzneimittels erfasst, wie z. B. Häufigkeit oder Dauer der Einnahme. Zusätzlich wurden die vorhandenen Symptome nach beendeter Einnahme abgefragt. Die Zufriedenheit mit dem Arzneimittel wurde mit Hilfe einer Skala von 1 *ganz und gar unzufrieden* bis 5 *ganz und gar zufrieden* ermittelt. Außerdem wurden Begleiterkrankungen und Begleitmedikation erfasst. Im Zusammenhang mit der Abfrage nach aufgetretenen UE, sollte von den Patienten auch das Aufsuchen eines Arztes/Apothekers angegeben werden.

Im dritten Fragebogenteil wurden Daten zu Alter, Geschlecht, Ausbildungs- und Erwerbsstatus erhoben sowie eine mögliche vorherige Teilnahme an einer apothekenbasierten Studie ermittelt.

### 6.1.3 Administrative Aspekte

#### Honorierung

Eine Honorierung der Apotheker war nicht vorgesehen.

#### Zeitplan

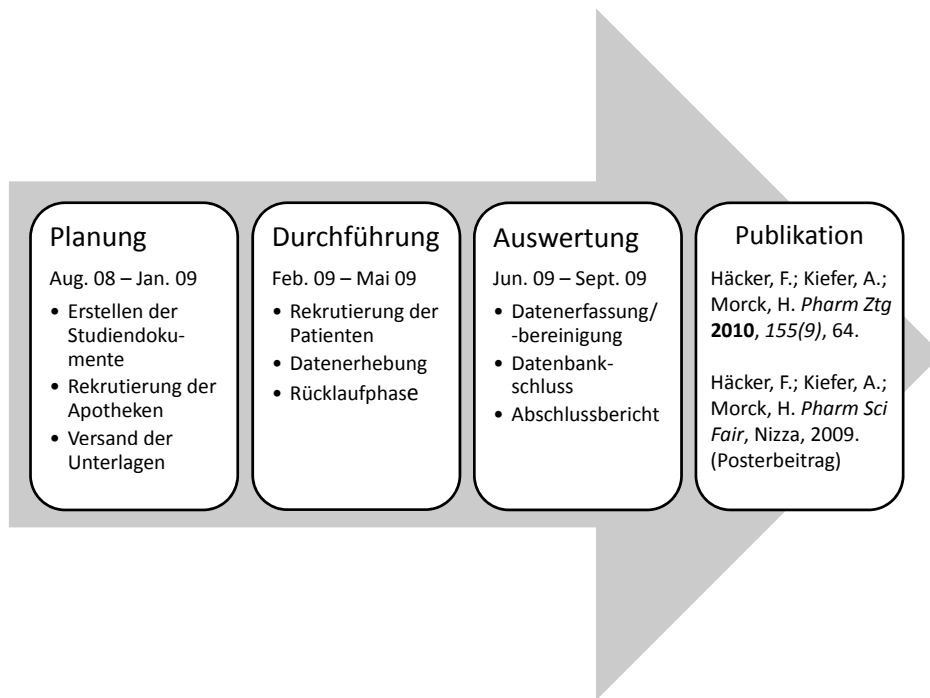
Der Zeitplan der NIS ist in Abbildung 6.1 dargestellt.

### 6.1.4 Datenmanagement

Die von den Apotheken übersandten Fragebögen wurden per standardisierter Verfahrensanweisung unabhängig von zwei Personen erfasst. Als Software zur Dateneingabe, zum Datenmanagement und zur Datenanalyse wurde SPSS Statistics 17 verwendet. Werte- und Variablenlabels wurden in der SPSS Datei vorab festgelegt. Die Dateneingabe erfolgte dementsprechend codiert auf Basis ausführlicher Variablenlisten (Variablenliste Apothekenlogbuch, Variablenliste Patientenfragebogen).

Eine Datenprüfung erfolgte direkt bei Eingabe. Nach Abschluss der Dateneingabe wurden beide Datensätze per *file-matching*-Verfahren abgeglichen. Alle durchgeführten Datenkorrekturen wurden dokumentiert. Fehlende Werte wurden auf *missing* belassen.

Angaben zur Begleitmedikation wurden nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem (Stand 2009) und Angaben zu Nebenwirkungen nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision (ICD-10, Stand 2009) codiert.



**Abbildung 6.1:** Zeitplan zur NIS Behandlung von Erkältungsbeschwerden

Insgesamt wurden folgende Datensätze erstellt:

1. Patientendatensatz: Der Datensatz enthält alle Angaben der Patientenfragebögen
2. Logbuchdatensatz: Der Datensatz enthält alle Angaben aus den Apothekenlogbüchern
3. Zentrumsdatensatz: Der Datensatz enthält alle Informationen zu den teilnehmenden Apotheken (Name, Inhaber, Adresse, Anzahl der ausgegebenen Fragebögen, Anzahl der zurückerhaltenen Fragebögen)
4. Datensatz „Unerwünschte Ereignisse“: Der Datensatz enthält alle Angaben von Patienten und Apotheken zu unerwünschten Ereignissen bzw. zu einer beeinträchtigten pharmazeutischen Qualität im Zusammenhang mit der Anwendung von Katimun

Alle Datensätze wurden nach Abschluss der Auswertung auf einem externen Datenträger gespeichert. Die Unterlagen einschließlich der Patientenfragebögen und Apothekenlogbücher werden für zehn Jahre beim pharmazeutischen Unternehmer aufbewahrt.

### 6.1.5 Statistische Planung und Auswertung

#### Fallzahlplanung

Der Charakter der Studie war rein explorativ; ein konfirmatorischer Signifikanztest war nicht geplant. Bisher existierten keine systematischen Erhebungen zum Arzneimittel Katimun. Eine

Fallzahl von 100 Patienten<sup>1</sup> wurde als ausreichend betrachtet, um die eingesetzten Methoden für eine Hauptstudie prüfen zu können (Erhebungsbogen, Rekrutierung etc.).

### Analysen

Entsprechend dem Studiendesign erfolgte die Auswertung der Daten deskriptiv. Berechnete  $p$ -Werte sind explorativ zu interpretieren.

Für stetige Variablen wurden Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, 1. und 3. Quartil sowie Minimum und Maximum berechnet. Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten bestimmt.

Die Untersuchung von Gruppenunterschieden (Zufriedenheit, Teilnehmer vs. Nichtteilnehmer) erfolgte mittels der in Tabelle 6.1 beschriebenen Methoden.

Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von fünf Prozent festgelegt. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde auf eine Adjustierung des Signifikanzniveaus verzichtet.

### Beschwerdescore

Die Berechnung des Beschwerdescores basierte auf der Auswertung der Einzelsymptome. Der Beschwerdescore wurde jeweils vor und nach beendeter Einnahme des homöopathischen

**Tabelle 6.1:** NIS Erkältungskrankheiten – Statistische Methoden

<b>1</b>		
<b>Zufriedenheit</b>		
Gruppen	Skala	Test
Geschlecht	Dichotom (männlich vs. weiblich)	Mantel-Haenszel-Trend-Test
Alter <sup>1</sup>	Dichotom (<18 bis 30 vs. 31 bis >50 Jahre)	Mantel-Haenszel-Trend-Test
Patienten mit vs. ohne Vorerfahrung	Dichotom (ja vs. nein)	Mantel-Haenszel-Trend-Test
Erwerbsstatus <sup>1</sup>	Dichotom (erwerbstätig vs. nicht erwerbstätig)	Mantel-Haenszel-Trend-Test
<b>2</b>		
<b>Teilnehmer vs. Nichtteilnehmer</b>		
Gruppen	Skala	Test
Geschlecht	Dichotom (männlich vs. weiblich)	Chi-Quadrat-Test <sup>2</sup>
Altersgruppe	Kategorial (<18 bis 30, 31 > 50)	Chi-Quadrat-Test <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Da von einer geringen Fallzahl auszugehen ist, werden für die Analyse zunächst zwei Gruppen gebildet.  
<sup>2</sup> Aufgrund kleiner Fallzahlen erfolgt eine Stetigkeitskorrektur nach Yates.

1 Unter der Voraussetzung, dass in jeder der ursprünglich 20 teilnehmenden Apotheken zehn Patienten rekrutiert werden und eine Rücklaufquote von mindestens 50 Prozent erreicht wird.

Arzneimittels berechnet. Bei der Berechnung des Beschwerdescores wurde aus allen Angaben zu den einzelnen Symptomen (Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, Schnupfen, Halsschmerzen und Heiserkeit, Husten und Brustschmerzen beim Husten) für jeden Patienten ein Summenscore gebildet. Die wertmäßig niedrigste Ausprägung war 0 *keine Symptome vorhanden*; die höchste Ausprägung war 21 *stärkste Ausprägung der Symptome*. Für die Interpretation der Ergebnisse wurden folgende Wertebereiche festgelegt: 0 bis 7 repräsentierten *nicht vorhandene bis milde Symptome*, von 8 bis 14 *milde bis mittelschwere Symptome* und von 15 bis 21 *mittelschwere bis starke Symptome*. Vergleichbare Scores wurden bereits in Studien zur Patientenbewertung von Erkältungssymptomen eingesetzt [217].

### 6.1.6 Auswertung – Methodische Aspekte

#### Rekrutierung und Antwortrate

Pro Apotheke sollten jeweils zehn Personen rekrutiert werden. Im Schnitt forderten die teilnehmenden Apotheken aber mehr als zehn Fragebögen beim Studienzentrum an (durchschnittlich 17 Bögen pro Apotheke). Insgesamt konnten somit 239 Bögen über die Apotheken an Patienten abgegeben werden.

Im Apothekenlogbuch wurden 28 Personen erfasst, die nicht für die Studie rekrutiert werden konnten. Sechs Personen wurden durch den jeweiligen Apothekenmitarbeiter nicht auf eine mögliche Teilnahme am Projekt angesprochen und 22 Personen lehnten eine Teilnahme am Projekt ab. Zu den häufigsten Ablehnungsgründen gehörten *fehlendes Interesse* und *Zeitmangel* (siehe Tabelle 6.2). Schwierigkeiten bei der Rekrutierung ergaben sich für die Apotheken vor allem durch eine fehlende Honorierung, durch den akuten Leidensdruck des Patienten, durch saisonale Effekte, aber auch durch die Tatsache, dass das Arzneimittel bei den Apothekenmitarbeitern und Patienten wenig bekannt war.

Zur Auswertung eingeschickt wurden 64 Fragebögen. Die Rücklaufquote von knapp 30 Prozent fiel damit geringer aus als erwartet. Rückfragen unter den teilnehmenden Apothekenmitarbeitern konkretisierten vor allem folgende beiden Ursachen: Keine finanzielle Honorierung der Teilnahme für den Patienten und mangelnde Bereitschaft zur Rückgabe des Bogens nach kurerter Erkältung. Durchschnittlich wurden aus jeder Apotheke vier Fragebögen eingereicht. Die Zahl der Rückläufe pro Apotheke schwankte zum Teil stark (Spanne 0–22). Eine mögliche

**Tabelle 6.2:** Gründe für Nichtteilnahme

Grund	Anzahl (n)	Prozent
Vom Apotheker nicht angesprochen	6	21
Patient lehnt Teilnahme ab, weil	22	79
- Kein Interesse	7	
- Kauf für 3. Person	3	
- Keine Zeit	6	
- Einnahme Antibiotikum	4	
- Keine Angabe möglich	2	

Ursache ist in der Heterogenität der Rekrutierungsverfahren in den einzelnen Apotheken zu sehen. Möglichkeiten die Verfahren zu vereinheitlichen, müssten mit einer Standardisierung der Abläufe bzw. Vorgaben zu den Abläufen einhergehen. Dies steht aber dem Prinzip der Nichtintervention entgegen.

Als einziges Ausschlusskriterium für Patienten wurde die gleichzeitige Einnahme von Antibiotika festgelegt. Das Kriterium wurde unter methodischen Gesichtspunkten gewählt, um die Beachtung bei der Rekrutierung zu analysieren. Im Apothekenlogbuch wurde in vier Apotheken je ein Patient erfasst, bei dem die gleichzeitige Einnahme von Antibiotika als Grund für die Nichtteilnahme dokumentiert wurde. In den Patientenbögen wurde lediglich durch zwei Patienten eine Begleitmedikation mit Antibiotika angegeben (Patienten wurden in unterschiedlichen Apotheken rekrutiert). Es kann allerdings nicht nachvollzogen werden, ob den Apothekenmitarbeitern die Antibiotika-Einnahme bei Rekrutierung bekannt war. Ein allgemeines Fazit kann aus den Ergebnissen somit nicht abgeleitet werden. Sicherlich spielt die Definition von Ein- und Ausschlusskriterien in NIS eine untergeordnete Rolle, da die Versorgungsrealität abgebildet werden soll. Allerdings könnte mit Unterstützung der Apothekenmitarbeiter die Zielpopulation stärker definiert werden.

### Charakterisierung von Teilnehmern und Nichtteilnehmern

Insgesamt nahmen 64 Patienten am Pilotprojekt teil. Mit 77 Prozent war die Mehrzahl der Studienteilnehmer weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 43,6 Jahre ( $\pm 16$ , Spanne 18–78). Drei Viertel der Teilnehmer waren älter als 30 Jahre. Jeweils 30 Prozent besaßen eine abgeschlossene berufliche Ausbildung oder einen Fach- bzw. Hochschulabschluss. 61 Prozent waren voll erwerbstätig, 19 Prozent Teilzeit erwerbstätig und 20 Prozent nicht erwerbstätig.

Demgegenüber konnten 28 Personen zum Zeitpunkt des Medikamentenkaufs nicht für die Studie rekrutiert werden. Etwa zwei Drittel der Nichtteilnehmer waren älter als 30 Jahre. Wie bei den Teilnehmern waren auch die Nichtteilnehmer in der Mehrzahl weiblich (71 %). Eine Übersicht zu den erhobenen Personencharakteristika enthält Tabelle 6.3.

Teilnehmer und Nichtteilnehmer konnten aufgrund der erfassten Daten hinsichtlich der Merkmale Geschlecht und Altersgruppe verglichen werden. Auffällige Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten sich nicht ( $p > 0,5$ ).

### Besondere Aspekte im Datenmanagement

Die Qualität der von den Patienten erfassten Daten kann, gemessen am Anteil fehlender Daten, insgesamt als gut eingestuft werden. In der Summe traten 32 Datenprobleme in 26 Fragebögen auf. Die Hälfte der Probleme konnte durch vorab definierte Verfahrensanweisungen für Datenkorrekturen behoben werden (z. B. durch Patienten vertauschte Angaben bei Größe und Gewicht oder bei einem offensichtlichen Vergessen des Antwortkreuzes in Zusammenhang mit Freitextangaben). Die Mehrzahl der Fragebögen wurde von den Patienten gewissenhaft ausgefüllt, so dass der Anteil an Fehlwerten, bis auf Angaben im Beschwerdescore (15 %), relativ gering ausfiel (2–8 %).

Bei der Erfassung der Erkältungssymptome für den Beschwerdescore traten die vergleichbar größten Probleme auf. Der Anteil an Fehlwerten betrug hier im Schnitt 15 Prozent. Die

**Tabelle 6.3:** Charakteristika von Teilnehmern (n = 64)\* und Nichtteilnehmern (n = 28)

	Teilnehmer	Nichtteilnehmer
Gesamt	64 (100 %)	28 (100 %)
Geschlecht (weiblich)	49 (77 %)	20 (71 %)
Alter (Jahren)	44 (SD ± 16; Spanne 18–78)	nicht erfasst
Altersgruppen		
< 18 bis 30 Jahre	15 (24 %)	10 (36 %)
31 bis > 50 Jahre	48 (76 %)	18 (64 %)
Keine Angaben	1	0
Gekaufte Packungsgröße		
20 ml	56 (90 %)	24 (86 %)
50 ml	6 (10 %)	4 (14 %)
Keine Angaben	2	0
Erwerbsstatus		
Erwerbstätig	50 (79 %)	nicht erfasst
Nicht erwerbstätig	13 (21 %)	
Keine Angaben	1	
Ersteinnahme des Arzneimittels		
Ja	46 (73 %)	nicht erfasst
Nein	17 (27 %)	
Keine Angaben	1	
Dauer der Symptome vor Anwendung des Homöopathikums		
1 Tag	23 (36 %)	nicht erfasst
2–3 Tage	28 (44 %)	
4 Tage oder länger	13 (20 %)	
Empfehlung durch		
Apotheker	57 (85 %)	nicht erfasst
Arzt	2 (3 %)	
Sonstige	8 (13 %)	

\*Angabe der adjustierten Häufigkeit in Klammern

Symptome Schnupfen, Halsschmerzen, Husten, Kopf- und Gliederschmerzen, Brustschmerzen beim Husten, Schüttelfrost, Fieber sollten hinsichtlich Vorhandensein bzw. Schwere mit Hilfe einer Skala von 0 *nicht vorhanden* bis 3 *stark* eingestuft werden. Wahrscheinlich blieben nicht vorhandene Symptome bei der Einstufung unberücksichtigt (kein Kreuz in der Skala). Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass der Anteil an Fehlwerten bei der Erfassung nach Absetzen des Arzneimittels höher ausfiel. Für die Berechnung des Beschwerdescores standen daher nur 44 vollständige Patientenbögen zur Verfügung. Möglicherweise kann die Anzahl an Fehlwerten durch gezielte Erläuterungen von Apothekenmitarbeitern oder eine Umgestaltung des Fragebogens vermindert werden. Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass eine ausführliche Erläuterung des Bogens in der Apotheke zum Teil erschwert war, da Patienten mit Erkältungssymptomen unter einem hohen Leidensdruck standen und die Aufnahmebereitschaft dadurch erschwert war.

### 6.1.7 Auswertung – Beschwerden und Anwendung des Arzneimittels

#### Erkältungssymptome und Gesundheitszustand

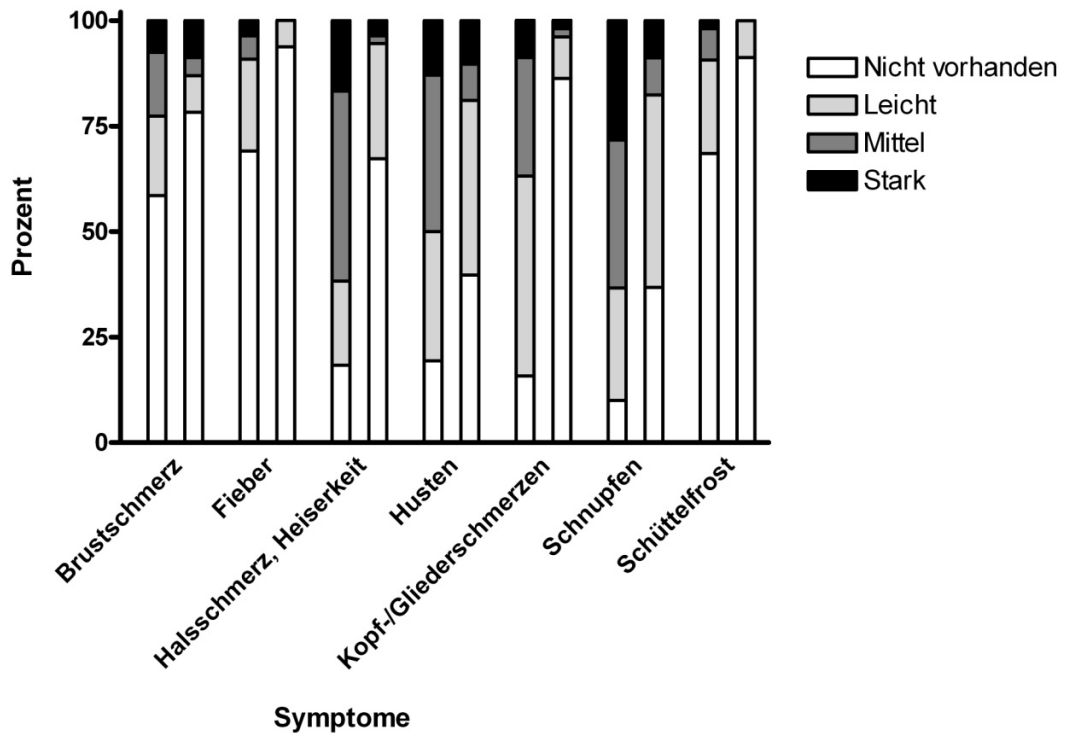
In Abbildung 6.2 sind die von den Patienten genannten Symptome, klassifiziert nach Schweregrad, vor bzw. nach der Anwendung des homöopathischen Arzneimittels dargestellt (Mehrfachnennungen waren möglich). Fasst man Symptome und deren Schweregrad im Beschwerdescore zusammen, zeigt sich, dass 46 Prozent der Patienten vor der Anwendung entweder *keine bis milde Symptome* (Score 0 bis 7) und 50 Prozent *milde bis mittelschwere Symptome* (Score 8 bis 14) angaben (siehe Tabelle 6.4). Zu den am häufigsten genannten Krankheitszeichen gehörten: Schnupfen (27 % *mild*, 35 % *mittel*, 28 % *stark*), Kopf- und Gliederschmerzen (47 % *mild*, 28 % *mittel*, 9 % *stark*), Halsschmerzen/Heiserkeit (20 % *mild*, 45 % *mittel*, 17 % *stark*) (siehe Abbildung 6.2). Die Beschwerden Schnupfen, Halsschmerzen/Heiserkeit und Husten wurden am häufigsten als *mittelschwer* oder *stark* eingestuft.

Nach beendeter Anwendung wiesen die meisten Patienten (84 %) einen Beschwerdescore im Bereich von 0 bis 7 auf, d. h. es waren entweder *keine* oder nur noch *milde* Symptome vorhanden (siehe Tabelle 6.4). Zu den vorhandenen Symptomen bei Einnahmeende gehörten Schnupfen (46 % *mild*, 9 % *mittel*, 9 % *stark*), Husten (41 % *mild*, 9 % *mittel*, 10 % *stark*), *Halsschmerzen/Heiserkeit* (27 % *mild*, 2 % *mittel*, 4 % *stark*) (siehe Abbildung 6.2). Am häufigsten als *mittelschwer* oder *stark* wurden in absteigender Reihenfolge die Symptome Husten, Schnupfen und Brustschmerzen beim Husten bewertet.

**Tabelle 6.4:** Beschwerdescore vor und nach der Einnahme von Katimun (n = 44/64)\*

Score	Schweregrad der Symptome	Vor der Einnahme	Nach der Einnahme
0–7	<i>keine bis milde Symptome</i>	20 (46 %)	37 (84 %)
8–14	<i>milde bis mittelschwere Symptome</i>	22 (50 %)	6 (14 %)
15–21	<i>mittelschwere bis starke Symptome</i>	2 (4 %)	1 (2 %)

\*Angabe der adjustierten Häufigkeit in Klammern

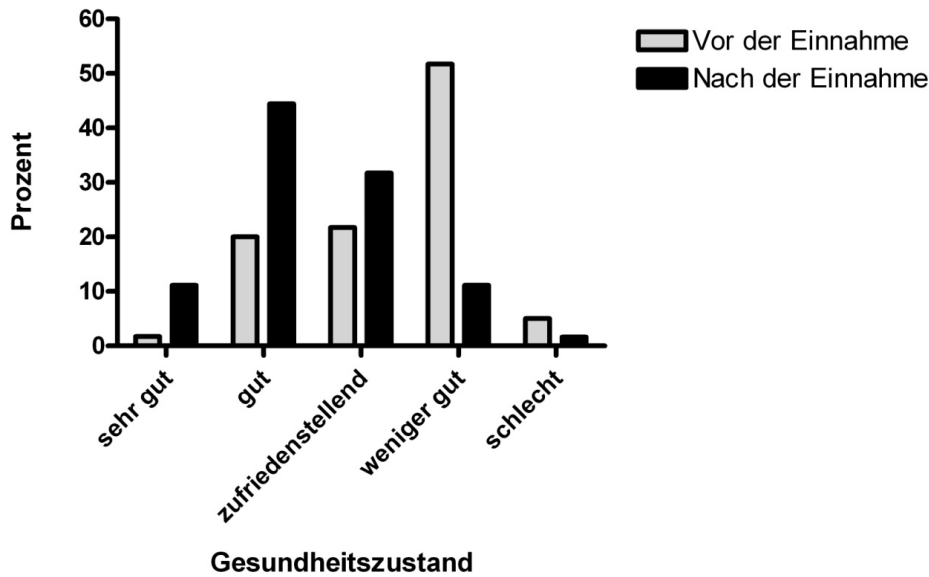


**Abbildung 6.2:** Einstufung der Symptome *vor* (linker Balken) und *nach* (rechter Balken) der Anwendung von Katimun (alle Patientenangaben wurden berücksichtigt)

Die anhand des Beschwerdescores gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass zu den Verwendern des homöopathischen Arzneimittels überwiegend Patienten mit *milder bis mittelschwerer* Symptomatik zählen. Dieser Score basierte auf den subjektiven Einschätzungen der Patienten. Resultate sollten daher nicht überbewertet werden [62, 122]. Die vorliegenden Ergebnisse weisen aber darauf hin, dass Patient und Apotheker bei der Auswahl bzw. Empfehlung des Arzneimittels die Stärke der Symptome berücksichtigt haben. Dies ist ein wichtiges Kriterium der Selbstmedikation.

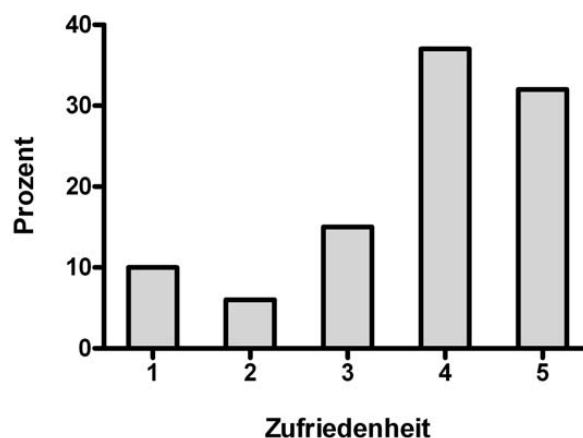
Trotz überwiegend milder Beschwerden rufen die Erkältungssymptome bei vielen Patienten einen hohen Leidensdruck hervor. Dies spiegelt sich deutlich in der Einschätzung des Gesundheitszustandes wider (siehe Abbildung 6.3). Vor Medikationsstart stuften die Anwender ihren Gesundheitszustand mehrheitlich als *weniger gut bis schlecht* ein. Elf Prozent der Patienten gaben eine Beschwerdeverbesserung nach dem ersten Tag der Einnahme an, 47 Prozent vermerkten eine Besserung zwischen dem zweiten und dritten Tag und 32 Prozent nach dem dritten Tag. Zehn Prozent der Patienten stoppten die Einnahme, ohne dass sie eine Beschwerdeverbesserung registrierten. Erkältungserkrankungen heilen oft spontan aus, so dass die Einstufungen der Patienten nicht ursächlich auf das homöopathische Komplexmittel zurückgeführt werden können [62]. Trotzdem steht die Beurteilung der Beschwerdeverbesserung in Zusammenhang mit der Bewertung der Zufriedenheit und sollte deshalb berücksichtigt werden [26, 107].

Mehr als zwei Drittel der Patienten war mit der Anwendung des homöopathischen Komplex-



**Abbildung 6.3:** Subjektiver Gesundheitszustand vor und nach der Einnahme des Homöopathikums ( $n = 60/64$ ; Anwendungsdauer im Durchschnitt  $6 \pm 3,5$  Tage, Spanne 1 bis 20 Tage)

mittels *sehr zufrieden* (37%) bis *ganz und gar zufrieden* (32%) (siehe Abbildung 6.4). Im Rahmen der Untersuchung zeigte sich, dass Patienten, die das Arzneimittel bereits kannten ( $p < 0,01$ ) und Patienten der Altersgruppe 31 bis  $> 50$  Jahre ( $p < 0,05$ ), tendenziell zufriedener mit dem Arzneimittel waren. Die höhere Zufriedenheit bei Patienten, die das Arzneimittel schon kannten, muss bei der Interpretation von Ergebnissen aus NIS berücksichtigt werden. Aufgrund einer positiven Erwartungshaltung sind neben weiteren Punkten, wie z. B. einer fehlenden Randomisierung und Verblindung, keine Wirksamkeitsaussagen in NIS möglich [62, 122].



**Abbildung 6.4:** Zufriedenheit mit Katimun ( $n = 62/64$ ). Die Zufriedenheit wurde mit einer Skala von 1 *ganz und gar unzufrieden* bis 5 *ganz und gar zufrieden* bewertet.

### Arzneimittelanwendung, Begleiterkrankungen und Begleitmedikation

Als Dosierung wird vom Hersteller bei akuten Verlaufsformen alle halbe bis ganze Stunde, maximal sechsmal täglich, die Einnahme von je fünf Tropfen empfohlen. Bei chronischen Verlaufsformen kann die Einnahme bis zu dreimal täglich je fünf Tropfen betragen. Viele Patienten bevorzugten die fünf bis sechsmal tägliche Einnahme (37 %) von je fünf Tropfen (63 %) (siehe Tabelle 6.5). Die maximal sechsmal tägliche Einnahme wurde von den Anwendern mehrheitlich (75 %) befolgt. Die Einnahmedauer betrug durchschnittlich sechs Tage ( $\pm 3,5$ ). Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass sich die meisten Patienten hinsichtlich Dosierung und Anwendungsdauer nach den Vorgaben der Gebrauchsinformation richtet.

Achtunddreißig Prozent ( $n = 24/64$ ) der Patienten dokumentierten im Fragebogen Begleiterkrankungen, die in der Mehrzahl das kardiovaskuläre System, den Stoffwechsel oder das Atmungssystem betrafen (Mehrfachnennungen waren möglich). Weitere Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel nahmen mehr als die Hälfte aller Patienten ( $n = 36/64$ ) ein. Zusätzlich zum Komplexmittel wendete jeder dieser Patienten durchschnittlich 2,7 ( $\pm 1,7$ ) Arzneimittel an. Zu den häufigsten zählten dabei weitere Husten- und Erkältungspräparate ( $n = 31$ ), Antihypertensiva ( $n = 17$ ) und Analgetika/Antiphlogistika ( $n = 9$ ). Von zwei Patienten wurden Nebenwirkungen bzw. unerwünschte Ereignisse beschrieben. Mit hoher Wahrscheinlichkeit waren beide Ereignisse auf die ursächliche Erkältungssymptomatik zurückzuführen. Mängel in der pharmazeutischen Qualität wurden im Studienzeitraum nicht dokumentiert.

**Tabelle 6.5:** Einnahme des Homöopathikums\*

<b>Tägliche Einnahme</b> ( $n = 61/64$ )	Anzahl (n)	Prozent
1–2mal	8	13 %
3–4mal	15	25 %
5–6mal	23	37 %
> 6mal	15	25 %
Keine Angabe	3	
<b>Dosis pro Einnahme</b> ( $n = 63/64$ )		
5 Tropfen	40	63 %
> 5 Tropfen	23	37 %
Keine Angabe	1	

\*Angabe der adjustierten Häufigkeit in Klammern

## 6.2 NIS zur Patientenzufriedenheit mit Hydrotalcit bei säurebedingten Magenbeschwerden

### 6.2.1 Ziel- und Fragestellung

Magensäurebedingte Beschwerden, wie z. B. Sodbrennen, Magendruck, saures Aufstoßen oder Völlegefühl, treten in der Bevölkerung relativ häufig auf [178, 213–216, 222–224]. Als Auslöser können verschiedene Faktoren eine Rolle spielen (Alkohol- bzw. Nikotinkonsum, Übergewicht, ungesunde Ernährung, psychologische Faktoren, Einnahme bestimmter Arzneimittel etc.) [178, 215, 216, 223].

Die Selbstmedikation von magensäurebedingten Beschwerden gilt als sicher, da schwerwiegende Erkrankungen mit dem Auftreten von Alarmsymptomen einhergehen, wie z. B. Dysphagie, unerwarteter Gewichtsverlust, langanhaltendes Erbrechen, Blutungen oder Anämie [225, 226]. Aufgrund dieser Alarmsymptome suchen die meisten Patienten einen Arzt auf [226]. Bei der Beratung in der Apotheke sollte zusätzlich auf die längerfristige Therapie mit bestimmten Arzneimitteln (z. B. Antikoagulantien, Glucocorticoide, nichtsteroidale Antirheumatika), eine familiäre Prädisposition für Magen- oder Ösophaguskrebs oder ein Alter > 50 Jahre geachtet werden [225, 226].

Auch wenn die Beschwerden größtenteils nicht mit Schleimhautschädigungen einhergehen, können sie den Patienten dennoch in seinem Wohlbefinden bzw. bei häufigem Auftreten in seiner Lebensqualität beeinträchtigen [216, 227–232]. Für die Akuttherapie in der Selbstmedikation ist es daher wichtig, eine schnelle und zuverlässige Linderung der Beschwerden durch das Arzneimittel zu erreichen. Der Fokus der Therapiebeurteilung liegt dabei auf dem Patienten.

Eine Möglichkeit zu bewerten inwieweit die Anwendung des Arzneimittels die Erwartungen des Patienten erfüllt, bietet die Erfassung der Patientenzufriedenheit [233–235]. Bei der Patientenzufriedenheit mit der Arzneimittelanwendung (*patient satisfaction with the medication*) handelt es sich um eine Unterklasse der Patientenzufriedenheit, die primär auf die medikamentösen Aspekte einer Behandlung fokussiert. Shikiar et al. definieren den Begriff als „the patient’s evaluation of the process taking the medication and the outcomes associated with the medication“ [236].

Die Patientenbewertung kann folgende Punkte umfassen: Wirkungsgrad des Arzneimittels unter Praxisbedingungen (*effectiveness*), Arzneimittelsicherheit (*safety*) oder Einfachheit der Anwendung (*convenience*) [233, 233, 236–238].

Die Pilotstudie zur Behandlung von Sodbrennen und säurebedingten Magenbeschwerden mit dem Arzneimittel Talcid fokussierte auf die Abbildung der Versorgungsrealität unter Erfassung von Daten zur Eigendiagnosestellung, zum eigenverantwortlichen Arzneimittelgebrauch und zur Patientenzufriedenheit mit der Arzneimittelanwendung.

### 1. Methodische Aspekte

- Wie unterscheiden sich Nichtteilnehmer bei Rekrutierung von Studienteilnehmern hinsichtlich Geschlecht, Altersgruppe, gekaufter Darreichungsform bzw. Dosierung? Welche Gründe für eine Nichtteilnahme liegen vor?
- Wie unterscheidet sich die Studienpopulation von den Anwendern verschreibungsfreier Arzneimittel zur Behandlung säurebedingter Beschwerden allgemein?
- Welche Datenqualität kann in NIS erreicht werden gemessen am Anteil fehlender Daten?
- Kann anhand der Qualitätskriterien für den Leitfaden eine praxistaugliche Umsetzung von NIS in der Apotheke erreicht werden?

### 2. Anwendung des Arzneimittels Talcid

- Wenden die Patienten das Arzneimittel bestimmungsgerecht an? Welche Beschwerden möchten Patienten mit dem Arzneimittel behandeln (Anwendungsgebiete)? Welche Dosierungen wählen Patienten abhängig von der Stärke der Beschwerden?
- Wie stark sind die Beschwerden vor Einnahme des Arzneimittels (*symptom severity*)? Wie bessern sich die Beschwerden nach Einnahme im zeitlichen Verlauf (*symptom relief*)?
- Wie stellt sich die Zufriedenheit der Patienten mit der Anwendung des Arzneimittels dar (*patient satisfaction with the medication*)? Von welchen Faktoren hängt die Zufriedenheit ab? Gibt es Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen (Geschlecht, Partnerschaft, Art der Empfehlung etc.)?

### Zielpopulation

Für die NIS konnten in den Apotheken alle Patienten bzw. Kunden eingeschlossen werden, die Talcid zur Behandlung von Sodbrennen oder magensäurebedingten Beschwerden gekauft hatten und ein Interesse an der Teilnahme zeigten. Sofern Apothekenkunden das Medikament für eine dritte Person kauften, konnten diese darum gebeten werden, den Bogen an die jeweilige Person auszuhändigen. Ausschlusskriterien wurden nicht festgelegt.

### Arzneimittel

Das untersuchte Antacidum Talcid enthält den Wirkstoff Hydrotalcit. Bei Hydrotalcit handelt es sich um ein gemischtes Schichtgitterantacidum. Die Basis bildet Magnesiumhydroxid, wobei teilweise  $\text{Mg}^{2+}$  gegen  $\text{Al}^{3+}$ -Ionen ausgetauscht werden [239]. Die resultierende positive Ladung der Al/Mg/OH-Schicht wird durch eine weitere Ionenschicht ausgeglichen. Dadurch erhält Hydrotalcit eine besondere Stabilität. Die überschüssige Magensäure kann kontrolliert aufgenommen und neutralisiert werden (Freisetzung von  $\text{CO}_3^{2-}$  und hydratisiertem  $\text{Mg}^{2+}$  und  $\text{Al}^{3+}$  aus den Randbereichen des Schichtgitters) [239]. Neben der Neutralisation überschüssiger Säure wird bei der Therapie mit Antacida allgemein auch die Pepsinaktivierung, die Adsorption von Gallensäuren und die Freisetzung von Prostaglandinen genutzt [240].

Talcid ist indiziert zur symptomatischen Behandlung von Erkrankungen, bei denen die Magensäure gebunden werden soll. Dazu gehören zum einen Ulcus ventriculi bzw. Ulcus duodeni und zum anderen Sodbrennen und andere säurebedingte Magenbeschwerden. Bei der

vorliegenden Studie steht die Anwendungsbeobachtung von Patienten mit Sodbrennen und säurebedingten Magenbeschwerden im Vordergrund.

Im Handel sind als OTC-Arzneimittel verfügbar: Talcid Kautabletten (500 mg), Talcid Kautabletten 1000 mg und Talcid Liquid (1000 mg).

Als Nebenwirkungen sind in der Fachinformation beschrieben:

- In hohen Dosierungen kann es zu gastrointestinalen Beschwerden, wie z. B. weichen Stühlen oder Diarrhoen kommen.
- Bei Niereninsuffizienz und bei langfristiger Einnahme hoher Dosen kann es zu Hypermagnesiämie, Aluminiumeinlagerung, vor allem in das Nerven- und Knochengewebe, und zu Phosphatverarmung kommen (Kontrolle des Aluminiumspiegels bei langfristige Gebrauch, Grenzwert 40 µg/l).

### Beobachtungsdauer

Die Erhebung durch den Patienten erfolgte einmalig zu einem von ihm festgelegten Zeitpunkt in Zusammenhang mit der Einnahme des Arzneimittels. Dabei wurde der Beschwerdeverlauf über einen Zeitraum von 90 Minuten erfasst.

## 6.2.2 Methodik

### Studiendesign

Das Projekt wurde als prospektive, offene, multizentrische unkontrollierte Querschnittstudie mit Patienten geplant und durchgeführt, die in der Selbstmedikation ihre säurebedingten Magenbeschwerden mit Talcid behandeln.

### Datenschutz und Ethik

Jegliche Datenerhebung durch Apotheken und Patienten erfolgte anonym. Die Rückgabe des Fragebogens wurde als Patienteneinverständnis zur Teilnahme gewertet [84, 220].

Die teilnehmenden Apotheken wurden gebeten, die interessierten Patienten über die Studieninhalte aufzuklären. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und konnte zu jedem Zeitpunkt beendet werden. Die Notwendigkeit zur Aufklärung über die Studieninhalte und der Hinweis zur Freiwilligkeit der Teilnahme ergibt sich nicht durch eine Vorgabe der Studie, sondern aus dem ethisch-medizinischen Standard bei der Durchführung epidemiologischer Projekte [84, 85, 220, 221]. Zusätzlich wurde in den Studienunterlagen für die Patienten auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen.

### Rekrutierung

Das Pilotprojekt wurde bundesweit in Zusammenarbeit mit öffentlichen Apotheken durchgeführt. Die Auswahl der Apotheken erfolgte nach geographischen Merkmalen (bundesweite und regionale Verteilung) sowie apothekenspezifischen Merkmalen (Lage der Apotheke, Größe der Apotheke). Die Kontaktaufnahme mit den Apotheken erfolgte per Faxanschreiben mit

inhaltlicher Beschreibung von Studie und Zielstellungen. Interessierte Apotheken konnten sich über dieses Anschreiben für eine Teilnahme beim Studienzentrum registrieren lassen.

Pro Apotheke sollten fünf Patienten rekrutiert werden. Aufgrund des nicht-interventionellen Charakters des Pilotprojektes erfolgte die Rekrutierung nicht nach vorab festgelegten Kriterien. Das Vorgehen und die Auswahl der Patienten lag im Ermessen des Apothekers.

Zur Charakterisierung derjenigen Personen, die Talcid in der Apotheke kauften, aber am Pilotprojekt nicht teilnahmen, sollten in einigen ausgewählten Apotheken beim Abgabevorgang Basisinformationen in einem Logbuch anonym erhoben werden. Zur Abschätzung von Nutzen und Aufwand wurde diese Methode im Pilotprojekt nicht in allen Apotheken standardmäßig umgesetzt. Die ersten 50 Apotheken, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt hatten, wurden telefonisch kontaktiert und hinsichtlich ihrer Bereitschaft zum Führen eines Apothekenlogbuchs befragt. Von diesen erklärten sich 14 Apotheken zur Führen eines solchen Logbuchs bereit. Eine Verlängerung der Rekrutierungsphase im Falle ungenügender Teilnehmerzahlen war für das Pilotprojekt nicht vorgesehen.

### Ablauf

Den registrierten Apotheken wurden zeitnah zur Anmeldung die Studienunterlagen (Ablaufplan, fünf Fragebögen, Freiumschläge für Rücksendung) zur Verfügung gestellt.

Die Patienten wurden von den Apothekenmitarbeitern bei Kauf des Produktes über die Studie und eine mögliche Teilnahme informiert. Bei Interesse und Einwilligung wurde den Patienten ein Fragebogen zum Ausfüllen außerhalb der Apotheke ausgehändigt. Aufgrund der anonymen Datenerfassung konnte die Rückgabe des Fragebogens als Einverständnis gewertet werden. Patienten konnten den ausgefüllten Fragebogen entweder in einem verschlossenen Umschlag über die Apotheke oder direkt an das auswertende Institut schicken.

Durch die Studie wurde kein Einfluss auf das Vorgehen der Apotheken bei der Rekrutierung oder Beratung ausgeübt. Auch der Patient erhielt durch das Projekt oder den Fragebogen keine Vorgaben zur Anwendung des Arzneimittels.

### Datenerhebung

In den Logbuch führenden Apotheken wurden bei Abgabe des Arzneimittels folgende Charakteristika von Nichtteilnehmern erhoben: Geschlecht, Altersgruppe (unter 18 Jahre, 18 bis 30 Jahre, 31 bis 50 Jahre, über 50 Jahre), erworbenes Produkt (Talcid Kautabletten, Talcid Kautabletten 1000 mg und Talcid Liquid). Auch der Grund der Nichtteilnahme wurde durch Ankreuzen einer der vorgegebenen Punkte festgehalten:

- Apotheker spricht Patienten nicht an
- Patient lehnt Teilnahme ab
  - Kein Interesse
  - Kauf des Medikamentes für 3. Person, Weiterleitung der Studiendokumente nicht möglich
  - Keine Zeit
  - Angabe des Grundes nicht möglich
  - Sonstiges

Alle weiteren Daten wurden außerhalb der Apotheke mit Hilfe eines Fragebogens direkt vom Patienten erfasst. Der Fragebogen gliederte sich thematisch in vier Abschnitte:

Im ersten Teil wurden Informationen zum allgemeinen Gesundheitszustand, zu möglichen symptomrelevanten Faktoren, wie z. B. Ernährung und Genussmittel, Stress, erworbenem Produkt (Talcid Kautabletten, Talcid Kautabletten 1000 mg und Talcid Liquid) und Begleitmedikation abgefragt.

Mit dem zweiten Teil wurden einerseits vorhandene Symptome sowie ihre Schwere bzw. Häufigkeit und andererseits der Symptomverlauf nach der Einnahme von Talcid erfasst. Als Symptome waren vorgegeben: *Sodbrennen, saures Aufstoßen, Magenschmerzen/Magendruck* und *Völlegefühl*. Weitere säurebedingte Beschwerden konnte der Patient unter *Sonstiges* ergänzen. Die Schwere der Symptome beurteilte der Patient anhand folgender Ausprägungen: 0 *nicht vorhanden*, 1 *leicht*, 2 *mittel* und 3 *stark*. Die Bewertung des Symptomverlaufs sollte vom Patienten zum Einnahmezeitpunkt sowie nach 5, 10, 15, 30, 60 und 90 Minuten erfolgen. Aus den Patientenangaben zu den vorhandenen Symptomen und deren Schwere wurde pro Zeitpunkt ein mittlerer Beschwerdescore über die Einzelsymptome berechnet. Der mittlere Beschwerdescore lag analog zur Wertung der Einzelsymptome zwischen 0 *nicht vorhanden* und 3 *stark*.

Der dritte Abschnitt diente der Erfassung der Patientenzufriedenheit mit der Arzneimittelanwendung. Verwendet wurde der Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) version II (Copyright 2006 Quintiles Transnational Corp.) [233]. Das PRO-Instrument (*Patient Reported Outcome*, siehe Anhang *Glossar*) umfasst vier Skalen mit insgesamt elf unterschiedlichen Fragen:

- Wirkungsgrad des Arzneimittels unter Praxisbedingungen (*effectiveness*)
- Arzneimittelsicherheit (*safety*)
- Praktikabilität der Anwendung bzw. Handhabung (*convenience*)
- Globale Zufriedenheit (*global satisfaction*)

Auf Basis der Antworten wird skalenabhängig ein Gesamtscore abgeleitet (für nähere Informationen siehe [233]). Der Wertebereich des Gesamtscores liegt zwischen 0 und 100 Punkten, wobei höhere Werte eine größere Zufriedenheit des Patienten widerspiegeln. Die Übersetzung in die deutsche Sprache durch Oxford Outcomes Ltd. umfasste eine Vorwärts-/Rückwärts-Übersetzung, einen Review der Rückwärtsübersetzung, einen Verständnistest des übersetzten Fragebogens an einer Gruppe von Patienten (Muttersprachler) sowie einen finalen Review durch einen Muttersprachler. Aufgrund zeitlicher Faktoren wurde im Pilotprojekt auf eine psychometrische Validierung des TSQM in deutscher Übersetzung verzichtet. Ergebnisse sind mit den entsprechenden Einschränkungen zu interpretieren.

Im vierten Fragebogenteil wurden Daten zu Alter, Geschlecht, Ausbildungs- und Erwerbsstatus erhoben.

### 6.2.3 Administrative Aspekte

#### Honorierung

Die teilnehmenden Apotheken erhielten eine Aufwandsentschädigung von 13 Euro pro ausgefüllt vorliegendem Fragebogen (maximal 5 Bögen pro Apotheke). Eine zusätzliche Honorierung für die Erhebung von Basisinformationen bei Abgabe des Medikamentes zu Nichtteilnehmern war nicht vorgesehen.

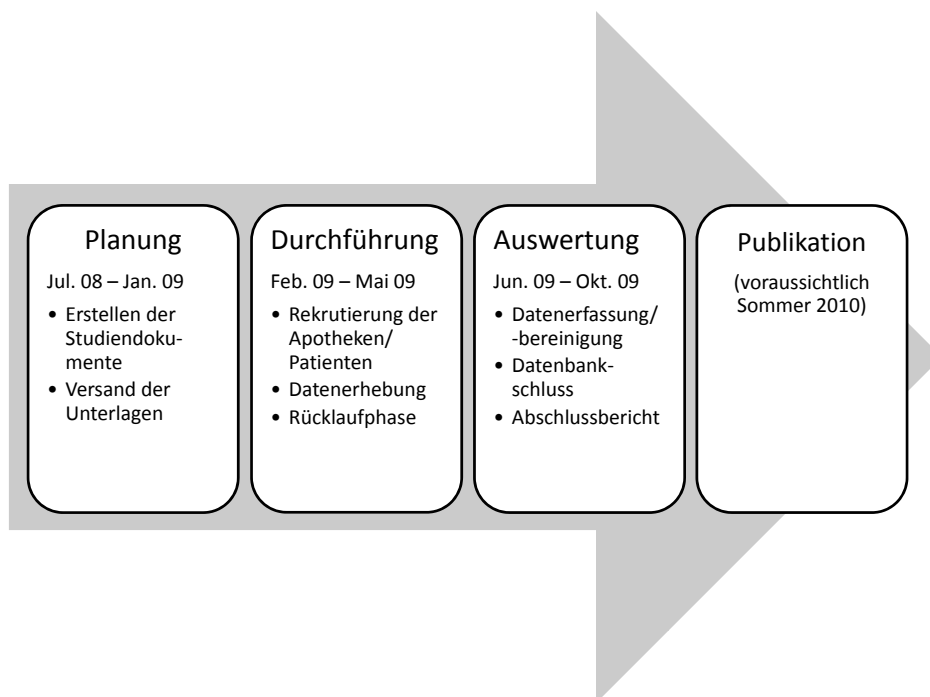
#### Zeitplan

Der Zeitplan der NIS ist in Abbildung 6.5 abgebildet.

### 6.2.4 Datenmanagement

Die Erfassung der Daten, die statistische Planung und biometrische Auswertung erfolgte in einem Auftragsinstitut. Als Software zur Dateneingabe und zum Datenmanagement wurde SAS, Version 8.2 verwendet. Zur Datenerfassung wurde eine studienspezifische Eingabemaske generiert. Die Daten wurden einfach erfasst und einer Plausibilitätsprüfung unterzogen. Lediglich die Patientenangaben zu beobachteten Nebenwirkungen wurden doppelt eingegeben.

Freitextangaben der Patienten wurden wie folgt kodiert: Nebenwirkungen – Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedRA); Begleitmedikation – WHO Drug Dictionary (Version 2008/6).



**Abbildung 6.5:** Zeitplan zur NIS Selbstmedikation von Sodbrennen mit Talcid

Fehlwerte wurden nur im Beschwerdescore mittels Imputation nach der LOCF-Methode ersetzt, d. h. die Fehlwerte wurden durch den letzten vorliegenden Wert fortgeschrieben.

### 6.2.5 Statistische Planung und Auswertung

#### Fallzahlplanung

Im Rahmen der Studie erfolgte kein konfirmatorischer Signifikanztest, so dass auf eine statistische Begründung der Fallzahl verzichtet wurde. Eine Fallzahl von 500 Patienten wurde als ausreichend erachtet, um Ergebnisse verallgemeinern zu können. Die erforderliche Anzahl zu rekrutierender Personen wurde wie folgt abgeschätzt: Insgesamt sollten mindestens 500 Patienten bzw. 500 Fragebögen für die Auswertung verfügbar sein. Unter der Voraussetzung, dass pro Apotheke fünf Patienten rekrutiert werden und mit einer Rücklaufquote von 30 Prozent<sup>1</sup> gerechnet werden kann, war für die Erreichung der Fallzahl eine Teilnahme von mindestens 338 Apotheken notwendig. Um wiederum eine Zahl von 338 Apotheken sicherzustellen, wurden unter der Annahme einer 15 %igen Teilnahmequote insgesamt 2250 Apotheken angeschrieben.

#### Analysen

Entsprechend dem Studiendesign erfolgte die Auswertung der Daten deskriptiv.

Für stetige Variablen wurden Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, 1. und 3. Quartil sowie Minimum und Maximum berechnet. Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten bestimmt.

Die Untersuchung von Gruppenunterschieden (Patientenzufriedenheit, Beschwerdescore) erfolgte mittels der in Tabelle 6.6 beschriebenen Methoden.

Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von fünf Prozent festgelegt. Berechnete *p*-Werte sind explorativ zu interpretieren. Auf eine Adjustierung des Signifikanzniveaus wurde aufgrund des explorativen Studiencharakters verzichtet.

Für die Auswertung wurde das Programm SAS, Version 8.2 verwendet.

### 6.2.6 Auswertung – Methodische Aspekte

#### Rekrutierung von Patienten und Apotheken

Für das Pilotprojekt wurden 2250 Apotheken per Fax kontaktiert. Von diesen erklärten sich 250 Apotheken (11 %) zur Teilnahme bereit.

Aus 137 der insgesamt 250 Apotheken (55 %) wurden 548 ausgefüllte Patientenfragebögen zur Auswertung eingesandt. Damit konnte trotz Unterschreitung der geplanten Anzahl teilnehmender Apotheken die notwendige Patientenzahl erreicht werden. Im Schnitt wurden vier

---

1 Die Zahl basiert auf vorangegangenen AWB zum Arzneimittel Talcid [241].

**Tabelle 6.6:** NIS Sodbrennen und säurebedingte Magenbeschwerden – Statistische Methoden

<b>1</b>		
<b>Patientenzufriedenheit</b>		
Gruppen	Skala	Test
Geschlecht	Dichotom	t-Test
Alter	Stetig	Regressionsanalyse
Patienten mit vs. ohne Vorerfahrung	Dichotom	t-Test
Erwerbsstatus	Kategorial	Chi-Quadrat-Test
Gesundheitszustand	Kategorial	Chi-Quadrat-Test
Empfehlung	Dichotome Gruppen	t-Test pro Gruppe
Partnerschaft	Dichotom	t-Test
Response vs. Non-Response	Dichotom	t-Test
<b>2</b>		
<b>Beschwerdescore</b>		
Gruppen	Skala	Test
Geschlecht	Dichotom	t-Test
Alter	Stetig	Regressionsanalyse
Gesamtdosis	500 mg, 1000 mg, $\geq 1500$ mg	Varianzanalyse
Patienten mit vs. ohne Vorerfahrung	Dichotom	t-Test
Erwerbsstatus	Kategorial	Chi-Quadrat-Test
Partnerschaft	Dichotom	t-Test
Veränderung von Lebensgewohnheiten	Dichotom	t-Test
Vermutete Ursachen der Beschwerden	Dichotome Gruppen	t-Test pro Gruppe

Patienten pro Apotheke rekrutiert (Spanne 1–5). Eine vergleichbare Rücklaufquote wurde in einer apothekenbasierten finnischen Studie zur Selbstmedikation von Oberbauchbeschwerden erreicht [178, 179].

### Logbuch, Charakterisierung von Teilnehmern und Nichtteilnehmern

Vierzehn teilnehmende Apotheken hatten sich zum Führen eines Logbuchs bereit erklärt. Im Logbuch sollten Charakteristika zu Personen anonym erfasst werden, die Talcid in der Apotheke erworben, aber zum Zeitpunkt der Rekrutierung an der Studie nicht teilgenommen hatten. Aus drei Apotheken wurden Logbücher zur Auswertung eingeschickt (21 %). Die Apotheken, die kein Logbuch eingeschickt hatten, wurden telefonisch zu den Gründen befragt. Folgende Punkte wurden genannt: Dokumentationsumfang erschien als unbezahlte Aufgabe zu umfangreich, personelle Engpässe wegen Krankheit oder Urlaub, wirtschaftliche Umstände.

In den drei Apotheken mit Logbuch wurden insgesamt 90 Nichtteilnehmer erfasst (jeweils 30 Nichtteilnehmer pro Apotheke). Die meisten Nichtteilnehmer waren männlich (61 %). Im

Unterschied dazu waren mit 59 Prozent die Mehrzahl der Teilnehmer Frauen. Weingärtner et al. berichteten in ihrer Anwendungsbeobachtung zu Talcid von einem Frauenanteil von 53 Prozent [91]. In einer bevölkerungsrepräsentativen Studie wurden Personen hinsichtlich der Anwendung verschreibungsfreier Arzneimittel zur Behandlung säurebedingter Beschwerden befragt (Stichprobe  $n = 6001$ , Anteil Männer 47 % und Frauen 53 %) [242]. In der Subgruppe der OTC-Anwender waren 60 Prozent Frauen und 40 Prozent Männer. Das Geschlechterverhältnis der Teilnehmer der Pilotstudie stimmt mit dem der repräsentativen Befragung überein. Damit erwerben Frauen nicht nur allgemein bei Beschwerden häufiger verschreibungsfreie Präparate [223], sondern sie greifen auch bei säurebedingten Symptomen häufiger auf rezeptfreie Präparate zurück. In anderen europäischen Beobachtungsstudien zur Selbstmedikation von Sodbrennen, dyspeptischen bzw. säurebedingten Beschwerden lag der Anteil weiblicher Teilnehmer ebenfalls zwischen 50 und 60 Prozent [178, 179, 181, 243].

Bei den Nichtteilnehmern gehörten die meisten Patienten zur Altersgruppe *31 bis 50 Jahre* (37 %). Der Anteil an dieser Altersgruppe war unter den Teilnehmern mit 48 Prozent etwas höher. Eine genaue Aufstellung zu den Anteilen in den entsprechenden Altersgruppen enthält Tabelle 6.7. Die Ergebnisse der Logbucherhebung deuten darauf hin, dass die Personen, die nicht an der Studie teilnahmen, eher männlich waren ( $p = 0,001$ ) und zu einer jüngeren Altersgruppe gehörten ( $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse sind als erster Hinweis zu interpretieren, da die Erhebungen nur in drei Apotheken stattgefunden haben. Die OTC-Anwender der repräsentativen Befragung waren etwa gleichmäßig auf die Altersgruppen *31 bis 50 Jahre* (49 %) und *> 50 Jahre* (46 %) verteilt.

**Tabelle 6.7:** Charakteristika\* von Teilnehmern ( $n = 548$ ) und Nichtteilnehmern ( $n = 90$ )

	Teilnehmer	Nichtteilnehmer
Gesamt	548 (100 %)	90 (100 %)
Geschlecht (weiblich)	320 (58,4 %)	35 (39,3 %)
Alter (Jahren)	46,3 (SD $\pm$ 15; Spanne 18–92)	nicht erfasst
Altersgruppen		
< 18	0 (0 %)	10 (12 %)
18 bis 30 Jahre	89 (16 %)	24 (28 %)
31 bis 50 Jahre	260 (48 %)	32 (37 %)
> 50 Jahre	193 (36 %)	20 (23 %)
Keine Angaben	6	4
Erworbenes Produkt		
Talcid KTA 500 mg	357 (65 %)	56 (62 %)
Talcid KTA 1000 mg	33 (6 %)	7 (8 %)
Talcid Liquid 1000 mg	156 (29 %)	27 (30 %)
Keine Angaben	2	0

\*Angabe der adjustierten Häufigkeit in Klammern

Sowohl bei Teilnehmern als auch bei Nichtteilnehmern wurde am häufigsten das Produkt Talcid Kautabletten (KTA) erworben (siehe auch Tabelle 6.7). Danach folgten in beiden Gruppen Talcid Liquid und Talcid Kautabletten 1000 mg.

Die Gründe für eine Nichtteilnahme am Projekt sind in Tabelle 6.8 aufgeführt. Bei 77 Prozent erfolgte eine Ablehnung der Teilnahme von Seiten der Patienten. Die restlichen Personen wurden von den Apothekenmitarbeitern nicht hinsichtlich einer Teilnahme angesprochen. Zu den häufigsten Ablehnungsgründen der Patienten gehörten *Zeitmangel*, *fehlendes Interesse* und *Kauf für eine 3. Person*.

### Datenqualität

Anhand der Anzahl an Fehlwerten sollte für das Pilotprojekt die Qualität der Daten beurteilt werden. Mit Ausnahme der Erfassung des Beschwerdeverlaufs (27 % bei *Sodbrennen* zum Zeitpunkt 0 Minuten und 93 % bei *Sonstige Beschwerden* zum Zeitpunkt 30 Minuten) war der Anteil an fehlenden Daten insgesamt gering und lag zwischen 0,2 (Frage 3 – Häufigkeit der Beschwerden) und 7,3 Prozent (Frage 9 – Einnahmeprofil). Die hohe Zahl an Fehlwerten in der Erfassung des Beschwerdeverlaufs ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Patienten keine Dokumentation *nicht vorhandener Beschwerden* vornahmen.

Tabelle 6.9 enthält eine Übersicht zum Anteil fehlender Daten im TSQM.

Möglicherweise kann über eine gezielte Erklärung des Fragebogens durch Apotheker in zukünftigen Studien der Anteil an fehlenden Daten verringert werden.

### 6.2.7 Auswertung – Beschwerden und Anwendung des Arzneimittels

#### Allgemeiner Gesundheitszustand, Art und Häufigkeit der Beschwerden

Für die Studie beurteilten die Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand mittels einer fünfstufigen Skala. Die Hälfte der Patienten bewertete ihren Gesundheitszustand mit *sehr gut* bis *gut* (siehe Tabelle 6.10). 35 Prozent der Patienten stuften ihre Gesundheit als *befriedigend* und 15 Prozent als *schlecht* bzw. *sehr schlecht* ein. Im Vergleich dazu schätzten bei

**Tabelle 6.8:** Gründe für Nichtteilnahme

Grund	Häufigkeit	Prozent
Kunde konnte nicht auf die Teilnahme angesprochen werden	21	23
Kunde/Kundin lehnt die Teilnahme ab, weil	69	77
- Kein Interesse	19	
- Kauf für 3. Person	18	
- Keine Zeit	19	
- Keine Angabe möglich	10	
- Sonstiges	4	

**Tabelle 6.9:** Anteil der Fehlwerte im TSQM (n = 548)

TSQM-Item	Fehlwerte	
	Anzahl (n)	Prozent
01 Eignung des Medikaments	9	1,6
02 Linderung der Beschwerden	9	1,6
03 Auftreten von Nebenwirkungen	5	0,9
04 Beeinträchtigung – körperliche Gesundheit	32	5,8
05 Beeinträchtigung – geistige Fähigkeiten	19	3,5
06 Beeinträchtigung – Gefühlslage	19	3,5
07 Handhabung	5	0,9
08 Einnahmeplanung	15	2,7
09 Häufigkeit der Einnahme	10	1,8
10 Positive versus negative Effekte	18	3,3
11 Gesamtbewertung	7	1,3

einer Befragung der Normalbevölkerung im Rahmen des Bundesgesundheits surveys mehr als 70 Prozent der Personen ihren Gesundheitszustand als *sehr gut* bis *gut* ein [244]. Der Anteil an Personen mit einer *schlechten* bis *sehr schlechten* Beurteilung des gegenwärtigen Gesundheitszustandes lag deutlich unter 10 Prozent. Der erste Vergleich zeigt, dass die Studienpopulation des Pilotprojektes ihren aktuellen Gesundheitszustand niedriger einstuft als die Normalbevölkerung. Verantwortlich dafür könnten die aktuell vorhandenen Beschwerden sein, wie z. B. Sodbrennen, saures Aufstoßen oder Magendruck/Magenschmerzen. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von säurebedingten Magenbeschwerden und vermindertem Wohlbefinden bzw. reduzierter Lebensqualität, der mit einem Verlust an Vitalität und Arbeitsplatzproduktivität einhergehen kann, wurde bereits in zahlreichen Arbeiten beschrieben [224, 225, 231, 245–247].

Zu den am häufigsten genannten Symptomen im Pilotprojekt gehörte *Sodbrennen* (65%). Danach folgten die Symptome *saures Aufstoßen* (37%), *Magendruck/Magenschmerzen* (31%) und *Völlegefühl* (27%). Angaben unter *Sonstiges* wurden nur von 3 Prozent der Patienten gemacht, so dass von einer indikationsgerechten Anwendung des Arzneimittels ausgegangen werden kann.

In einer bevölkerungsrepräsentativen Befragung von Anwendern verschreibungsfreier Arzneimittel bei säurebedingten Magenbeschwerden in Deutschland wurden die Beschwerden *Sodbrennen* (80%) und *Völlegefühl* (51%) im Verhältnis häufiger genannt [242]. Der Anteil der Beschwerden *saures Aufstoßen* und *Magendruck/Magenschmerzen* waren in der Befragung und im Pilotprojekt etwa gleich. Sowohl im Pilotprojekt als auch in der Bevölkerungsbefragung wurde *Sodbrennen* als häufigstes und damit zentrales Symptom benannt. Ähnliches zeigten zwei andere europäische Beobachtungsstudien, in denen ebenfalls das Auftreten von *Sodbrennen* als häufigster Grund für die Einnahme von Antacida festgestellt wurde [178, 179, 222].

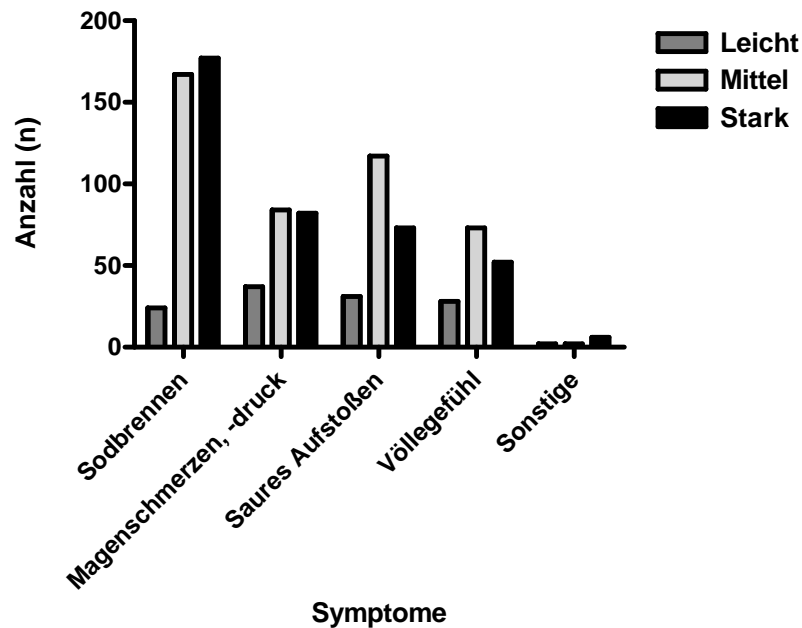
**Tabelle 6.10:** Patientencharakteristika\* (n = 548)

Alter (Jahre)	46,3 (SD ± 15,0; Spanne 18–92)
Geschlecht (weiblich)	320 (58,4 %)
Größe (cm)	173,1 (SD ± 9,1; Spanne 150,0–200,0)
Gewicht (kg)	75,5 (SD ± 16,3; Spanne 44,5–135,0)
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	25,0 (SD ± 4,2; Spanne 17,2–41,7)
Untergewicht (< 19)	20 (3,9 %)
Normalgewicht (19 bis < 25)	266 (51,3 %)
Übergewicht (25 bis < 30)	171 (33,0 %)
Fettleibigkeit (> 30)	61 (11,8 %)
Keine Angaben	30
Erwerbsstatus	
Erwerbstätig	335 (61,7 %)
Teilzeit	105 (19,3 %)
Arbeitslos	103 (19,0 %)
Keine Angaben	5
Gesundheitsstatus	
Sehr gut	44 (8,1 %)
Gut	230 (42,3 %)
Befriedigend	190 (34,9 %)
Schlecht	65 (11,9 %)
Sehr schlecht	15 (2,8 %)
Keine Angaben	4

\*Angabe der adjustierten Häufigkeit in Klammern

Bei der Hälfte der Patienten trat lediglich ein Symptom auf. Siebenunddreißig Prozent litten unter zwei und 12 Prozent unter mehr als zwei Symptomen. Sofern Patienten mehr als eine Beschwerde angaben, konnte als häufigste Symptomkombination *Sodbrennen und saures Aufstoßen* festgestellt werden. In Abbildung 6.6 sind die von den Patienten genannten Symptome einschließlich der Einstufung der Schwere der Symptome dargestellt. *Sodbrennen* wird von allen Beschwerden am häufigsten mit *mittel* oder *stark* eingestuft.

Magensäurebedingte Beschwerden traten bei den meisten Patienten (42%) *gelegentlich* auf, d. h. 2–4mal in 14 Tagen (siehe auch Abbildung 6.7). *Häufig* bzw. mehr als 2mal pro Woche litten 26 Prozent der Patienten unter Symptomen. Bei 32 Prozent der Patienten traten die Beschwerden nur *selten* (ca. 1mal im Monat) oder *sehr selten* (ca. 1mal in 3 Monaten) auf. In der bevölkerungsrepräsentativen Erhebung zu OTC-Anwendern mit säurebedingten Beschwerden wurden folgende Symptommhäufigkeiten genannt: 11 Prozent – *häufig*, 27 Prozent – *gelegentlich*, 33 Prozent – *selten* und 29 Prozent – *sehr selten* [242]. Mehr als zwei Drittel der Talcid-Anwender leiden *gelegentlich* bis *häufig* an Beschwerden. Demgegenüber sind es bei der



**Abbildung 6.6:** Erfasste Symptome einschließlich Einstufung der Symptomschwere (n = 542/548), Mehrfachnennungen waren möglich

Gruppe der OTC-Anwender etwa nur 40 Prozent, die *gelegentliche* bis *häufige* Beschwerden angaben. Dies würde bedeuten, dass die Talcid-Anwender im Pilotprojekt von der Frequenz her öfter unter säurebedingten Beschwerden leiden als die Gruppe der OTC-Anwender. Es besteht aber die Möglichkeit, dass die Patienten im Pilotprojekt sich aufgrund der akuten Symptomatik anders an die zurückliegende Beschwerdebhäufigkeit erinnern als Personen, die ohne aktuellen Bezug telefonisch zur Beschwerdebhäufigkeit befragt werden (Recall-Bias).

Die Patienten führten im Pilotprojekt ihre Beschwerden auf folgende Faktoren zurück (Mehrfachnennungen waren möglich): Ernährungsgewohnheiten (63%), Stress in Beruf und/oder Privatleben (56%), Alkoholgenuss (19%), Medikamenteneinnahme (17%) oder Nikotinkonsum (16%). Über die Hälfte der Patienten änderte nichts an den Ernährungs- oder Lebensgewohnheiten, die sie als Ursache für ihre Magenbeschwerden vermuteten. Patienten, die etwas an den Lebensgewohnheiten änderten, stellten am häufigsten ihre Ernährung um (34%). Stress in Beruf und/oder Privatleben versuchten 10 Prozent der Betroffenen zu reduzieren und 6 bzw. 4 Prozent schränkten ihren Alkohol- bzw. Nikotinkonsum ein. Zwei Prozent änderten ihre Medikation, um Symptome zu vermeiden.

#### Arzneimittelanwendung und Begleitmedikation

Etwa ein Drittel der Teilnehmer wendete Talcid erstmalig an. Patienten, die Talcid bereits kannten, nahmen das Arzneimittel in der Vergangenheit wie folgt ein: 27 Prozent – *häufig* (mehr als 2mal pro Woche), 43 Prozent – *gelegentlich* (2–4mal in 14 Tagen), 18 Prozent – *selten* (1mal im Monat) und 12 Prozent – *sehr selten* (1mal in 3 Monaten). Die Häufigkeit der Einnahme stimmt in etwa mit der Häufigkeit des Auftretens der Symptome überein (siehe auch Abbildung 6.7).

Die meisten Patienten wendeten Talcid bei Bedarf an (64%). 16 Prozent nahmen Talcid

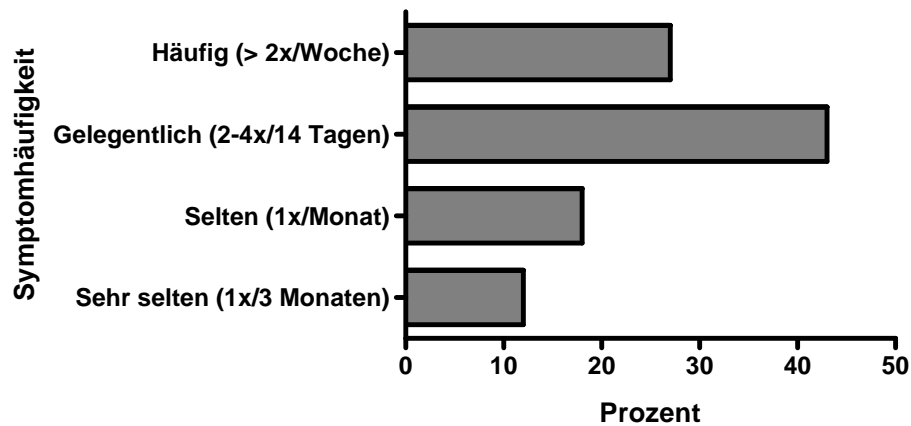


Abbildung 6.7: Häufigkeit der Beschwerden (n = 547/548)

überwiegend nach der Mahlzeit, 11 Prozent vor dem Schlafengehen und 9 Prozent in der Nacht ein. Dies stimmt mit Angaben aus der Literatur überein, wonach Patienten Sodbrennen und säurebedingte Beschwerden überwiegend bedarfsorientiert bzw. zielgerichtet therapieren, wenn z. B. nach dem Essen oder in der Nacht Beschwerden auftreten [215, 225, 248].

Zur Charakterisierung des Zusammenhangs zwischen gewählter Dosierung und Stärke der Symptome wurden die Patienten gebeten, die Zahl der Kautabletten oder Beutel (Gesamtdosis) anzugeben, die sie vor Beantwortung des Fragebogens eingenommen hatten. Zur Bewertung der Symptomstärke wurde der mittlere Beschwerdescore zum Zeitpunkt der Einnahme herangezogen. Hinsichtlich der Beschwerdestärke bildeten mit 46 Prozent Patienten mit *mittlerer bis starker* Symptomatik (Score 1,5 bis < 2,5) die anteilmäßig größte Gruppe, gefolgt von Patienten mit *starken* (Score  $\geq 2,5$ ), *leichten bis mittleren* (Score 0,5 bis < 1,5) und *nicht vorhandenen bis leichten* Beschwerden (Score < 0,5). Die Angaben sind in Tabelle 6.11 zusammengefasst.

Insgesamt wurden folgende Dosierungen von den Patienten gewählt: 500 mg (27%), 1000 mg (45%) und mehr als 1000 mg (28%). Für die Auswertung wurde dann die Verteilung der Beschwerdescores innerhalb der drei Dosierungsgruppen verglichen (siehe auch Tabelle 6.11). Dosierungen von mehr als 1000 mg wurden zu 49 Prozent von Patienten mit *starken* Beschwerden (Score  $\geq 2,5$ ) und zu 37 Prozent von Patienten mit *mittleren bis starken* Symptomen (Score 1,5 bis < 2,5) eingenommen. Auf einen Beschwerdescore von < 1,5 entfallen dagegen nur 9 Prozent. Dosierungen von 1000 mg wählten in erster Linie Patienten mit *mittleren bis starken* Symptomen (46%), gefolgt von Patienten mit *starken* (34%) und *leichten bis mittleren* Beschwerden (19%). In der Gruppe, die eine 500 mg Dosis wählten, gab die Mehrzahl der Patienten wiederum eine *mittlere bis starke* Symptomatik an (55%). Danach folgten Patienten mit *starker* Symptomatik (22%) und erst an dritter Stelle Patienten mit *leichten bis mittleren* Beschwerden (21%).

Betrachtet man die Gruppe der Patienten mit *starken* Beschwerden, so steigt deren Anteil innerhalb der drei Dosierungsgruppen kontinuierlich von 22 Prozent (500 mg) auf 49 Prozent (> 1000 mg) an. Den umgekehrten Trend beobachtet man für Patienten mit *mittlerer bis starker* Symptomatik, deren Anteil von 55 (500 mg) auf 37 Prozent (> 1000 mg) absinkt. Bei einer *leichten bis mittleren* Symptomatik werden 500 und 1000 mg etwa gleich häufig

angewendet (21 bzw. 19 %). Eine Gesamtdosis  $> 1000$  mg verwenden dagegen innerhalb dieser Gruppe nur 9 Prozent der Patienten. *Leichte* Beschwerden (Score  $< 0,5$ ) werden etwa gleich häufig mit 500, 1000 oder  $> 1000$  mg Hydrotalcit behandelt (2,3, 1,4 bzw. 5,1 %).

Es lässt sich erkennen, dass vordergründig Patienten mit *mittleren bis starken* und *starken* Beschwerden eine Dosis von 1000 mg ( $46 + 34 = 80$  %) oder mehr als 1000 mg ( $37 + 49 = 86$  %) wählten (Tabelle 6.11). Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass die 500 mg Dosierung zu 77 Prozent ( $55 + 22$  %) von diesen beiden Patientengruppen eingenommen wurde. Möglicherweise war diese Einnahmemenge an Hydrotalcit zu gering, um eine ausreichende Säureneutralisation und effektive Linderung der *mittleren bis starken* Beschwerden erreichen zu können. Ohne eine weitergehende Differenzierung der Symptome bzw. der Symptomschwere in zukünftigen Studien kann hierzu allerdings keine endgültige Aussage getroffen werden. In diesem Zusammenhang wäre auch die Betrachtung des Einflusses der gewählten Dosierung auf die Patientenzufriedenheit in der Subskala *effectiveness* des TSQM interessant. Aufgrund der Datenstruktur konnte diese Auswertung im Pilotprojekt nicht umgesetzt werden.

Die Einnahme weiterer Medikamente gaben 198 Patienten an (36 %). Die meisten der aufgeführten Arzneimittel konnten dem kardiovaskulären System (16 %), dem Verdauungstrakt (16 %) oder dem metabolischen System (15 %) zugeordnet werden. Weitere Arzneimittelgruppen wurden von weniger als 10 % der Patienten genannt. Zwei Prozent ( $n = 4/198$ ) der Patienten nahmen zusätzlich zu Talcid Arzneimittel zur Behandlung säurebedingter Beschwerden ein. Entzündungshemmende oder antirheumatische Präparate wurden von 8 Prozent ( $n = 16/198$ ) und Analgetika von 2 Prozent ( $n = 4/198$ ) der Patienten eingenommen.

### Beschwerdeverlauf

Für die Abbildung des Beschwerdeverlaufs sollten die Patienten die Stärke der Symptome zum Einnahmezeitpunkt sowie nach 5, 10, 15, 30, 60 und 90 Minuten beurteilen. Aus den Patientenangaben zu den vorhandenen Symptomen und deren Schwere wurde pro Zeitpunkt ein mittlerer Beschwerdescore über die Einzelsymptome abgeleitet. Der mittlere Beschwerdescore lag analog zur Wertung der Einzelsymptome zwischen 0 *nicht vorhanden* und 3 *stark*. Für die sieben definierten Zeitpunkte ist in Abbildung 6.8 der mittlere Beschwerdescore dargestellt. Wie die Abbildung verdeutlicht, kann die Mehrzahl der Patienten einen schnellen Rückgang der Symptomatik beobachten. Nach 15 Minuten reduzierte sich der durchschnittliche Beschwerdescore um  $1,3 \pm 0,9$  Punkte (43 %) und nach 90 Minuten um  $1,7 \pm 1,0$  Punkte (57 %).

Ein stärkerer Rückgang der Symptomatik konnte bei den Patienten beobachtet werden, die Talcid von einem Apotheker empfohlen bekommen hatten. Im Vergleich zu anderen Arten der Empfehlung betrug der Rückgang des mittleren Beschwerdescores für diese Patienten nach 15 Minuten  $1,3 \pm 0,9$  im Vergleich zu  $1,1 \pm 0,9$  ( $p = 0,010$ ) und nach 90 Minuten  $1,8 \pm 0,9$  im Vergleich zu  $1,5 \pm 1,0$  ( $p = < 0,001$ ). Unterschiede in den nachfolgenden Gruppenvergleichen konnten nicht festgestellt werden: Patienten mit versus ohne Vorerfahrung, Geschlecht, Alter, Erwerbsstatus, gegenwärtiger Gesundheitszustand, Patienten mit versus ohne Partnerschaft.

Die beobachtete schnelle Besserung der Symptomatik unter Hydrotalcit, die sich aus der

**Tabelle 6.11:** Gesamtdosis Hydrotalcit in Relation zum mittleren Beschwerdescore (0–3) bei Einnahme (n = 485/548)

Gesamtdosis	Mittlerer Beschwerdescore bei Einnahme				Gesamt
	< 0,5 (nicht vorhanden – leicht)	0,5 bis < 1,5 (leicht – mittel)	1,5 bis < 2,5 (mittel – stark)	≥ 2,5 (stark)	
500 mg	2,3 %	20,8 %	55,4 %	21,5 %	100 %
1000 mg	1,4 %	18,9 %	45,9 %	33,8 %	100 %
> 1000 mg	5,1 %	9,4 %	37,0 %	48,6 %	100 %
<b>Gesamt</b>	<b>2,7 %</b>	<b>16,7 %</b>	<b>45,9 %</b>	<b>34,7 %</b>	<b>100 %</b>

direkten Wirkweise<sup>1</sup> ergibt, wurde bereits durch klinische Untersuchungen bestätigt [215, 216]. Da das Pilotprojekt als nicht-interventionelle Studie ein offenes Studiendesign aufweist, können die Ergebnisse der kontrollierten Studien unter Praxisbedingungen zwar nachvollzogen werden, allerdings besitzen sie eine geringere Aussagekraft als die Resultate der klinischen Untersuchungen.

### Verträglichkeit

Im Rahmen der Studie berichteten 17 Patienten insgesamt 21 UE (Prävalenz 3,1, 95 %-CI: 1,8–4,9 %). Die meisten UE betrafen den Gastrointestinaltrakt, wobei im Detail folgende UE genannt wurden: Diarrhöe (n = 7), Übelkeit (n = 4), abdominale Beschwerden (n = 2), unregelmäßiger Stuhlgang (n = 1), Verstopfung (n = 1), Magenverstimmung (n = 1), Erbrechen (n = 1). Zudem wurden folgende UE je einmal von Patienten erwähnt: Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, nachlassende Leistungsfähigkeit und Müdigkeit. Die unspezifischen UE, wie nachlassende Leistungsfähigkeit und Müdigkeit, sind wahrscheinlich nicht ursächlich auf das Arzneimittel, sondern auf andere Faktoren zurückzuführen, wie z. B. Erwartungen und Erfahrungen des Patienten [241]. Bei einem Patienten traten nach eigenen Angaben die UE Übelkeit und Erbrechen infolge einer versehentlichen Überdosierung auf.<sup>2</sup>

Außer dem UE *Erbrechen*, das in Zusammenhang mit einer versehentlichen Überdosierung stand, entsprachen die aufgetretenen UE nach Art und Häufigkeit den Ergebnissen der Anwendungsbeobachtung von Weingärtner et al. (Häufigkeit für UE 2,4 %, Stichprobengröße n = 4163 Patienten) [91, 241].

1 Hydrotalcit wirkt als Antacidum direkt im Magen durch Neutralisation der Magensäure. Wirkstoffe zur Hemmung der Säureproduktion, wie z. B. Protonenpumpeninhibitoren oder H<sub>2</sub>-Blocker können erst nach systemischer Aufnahme wirken.

2 Einnahme von sechs Tabletten; keine Angabe zum Produkt (500 oder 1000 mg Hydrotalcit), daher liegt mögliche Dosis zwischen 3000 und 6000 mg, maximale Tagesdosis bei 6000 mg.

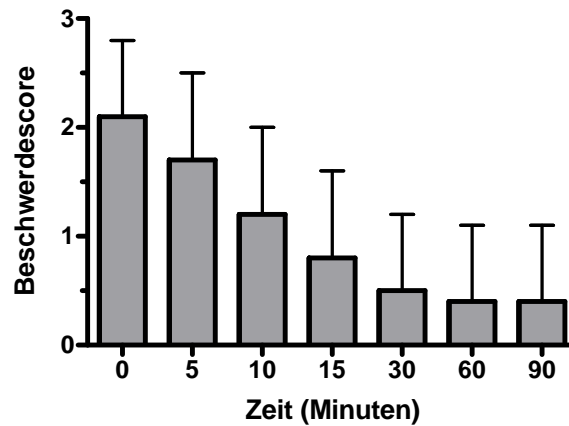


Abbildung 6.8: Verlauf des mittleren Beschwerdescores

### Patientenzufriedenheit mit der Arzneimittelanwendung

Die Zufriedenheit der Patienten mit der Anwendung des Arzneimittels wurde mit Hilfe des *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM) erfasst. Mit dem TSQM kann die Zufriedenheit in vier unterschiedlichen Bereichen (Skalen) abgebildet werden: Wirkungsgrad des Arzneimittels unter Praxisbedingungen (*effectiveness*), Arzneimittelsicherheit (*safety*), Praktikabilität der Anwendung (*convenience*) und globale Zufriedenheit (*global satisfaction*). Der aus den Fragen abgeleitete Score weist Werte zwischen 0 und 100 auf, wobei höhere Werte eine größere Zufriedenheit widerspiegeln. Im Folgenden sollte beachtet werden, dass die psychometrischen Eigenschaften der deutschen Version des TSQM im Vorfeld der Studie nicht nochmals geprüft wurden.

In Abbildung 6.9 sind die durchschnittlichen Zufriedenheitswerte für die einzelnen TSQM-Skalenbereiche dargestellt. Im Schnitt konnten in allen Subskalen des Fragebogens hohe Zufriedenheitswerte erzielt werden. Der höchste Score wurde im Bereich *side effects* ( $99,6 \pm 3,9$ ) erreicht, d. h. mit der Verträglichkeit von Talcid waren nahezu alle Patienten sehr zufrieden. Auch hinsichtlich Handhabung (*convenience*) und Wirkungsgrad (*effectiveness*) wurde das Arzneimittel in der Zufriedenheit mit durchschnittlich 78 bzw. 71 Punkten sehr gut bewertet. Gemeinsam mit der Verträglichkeit spiegelt sich dies auch in der Beurteilung der *global satisfaction* (78 Punkte) wieder. Die Beurteilungen der Patienten zu den einzelnen Fragen können Abbildung 6.10 entnommen werden. Für die Subskala der *global satisfaction* wurden weitere Auswertungen zu Gruppenunterschieden durchgeführt. Die einzelnen Effekte sind in Tabelle 6.12 zusammengefasst. Ein leichter Unterschied in der *global satisfaction* zeigte sich zwischen Patienten, die Talcid bereits kannten, und Patienten, die Talcid zum ersten Mal anwendeten. Erstere Gruppe bewertete Talcid im Schnitt mit einem höheren Scorewert ( $p < 0,05$ ). Ebenfalls etwas höhere Werte in dieser Subskala wiesen Patienten auf, die in einer festen Partnerschaft lebten ( $p < 0,05$ ) und die in Voll- oder Teilzeit erwerbstätig waren ( $p < 0,05$ ).

Bei Patienten mit UE ( $n = 17$ ) im Vergleich zu Patienten ohne UE ( $n = 531$ ) zeigten sich erwartungsgemäß niedrigere Scorewerte in der Subskala *side effects* ( $p < 0,001$ ; siehe auch Tabelle 6.13). Auch die Werte für den Bereich *global satisfaction* fielen niedriger aus ( $p = 0,001$ ). Demgegenüber konnten keine relevanten Unterschiede in den Subskalen *convenience* und *effectiveness* festgestellt werden ( $p > 0,05$ ). Das Auftreten von UE reduziert die Zufriedenheit

mit der Verträglichkeit des Arzneimittels und die globale Zufriedenheit, aber scheinbar nicht die Zufriedenheit mit der Handhabung und dem Wirkungsgrad des Arzneimittels.

Deutliche Unterschiede in der *global satisfaction* zeigten sich in Abhängigkeit zur Bewertung des aktuellen Gesundheitszustandes (Tabelle 6.14). Je besser Patienten ihren eigenen Gesundheitszustand beurteilten, desto höher war ihr Scorewert für die globale Zufriedenheit mit der Anwendung von Talcid ( $p = 0,001$ ). Dieser Sachverhalt stimmt mit den Ergebnissen von Atkinson et al. überein, die in ihrer Studie mittels TSQM die Patientenzufriedenheit in der Arzneimittelanwendung bei chronischen Erkrankungen untersuchten. Als Ursache für eine geringere Zufriedenheit bei schlechterem Gesundheitszustand vermuteten die Autoren, dass diese Patienten bei akzeptabler Nebenwirkungsrate nur eine ungenügende Symptomlinderung verspürten. Aufgrund der geringen Nebenwirkungsrate im Pilotprojekt scheint diese Erklärung nur teilweise zutreffend.

Wie bereits erwähnt wurden in der Studie von Atkinson et al. primär Arzneimittel zu chronischen Erkrankungen untersucht, wie z. B. Depression, Psoriasis, Arthritis, Bluthochdruck oder Diabetes. Diese Erkrankungen werden in erster Linie mit Arzneimitteln behandelt, die aufgrund ihres Nutzen-Risiko-Profiles (höhere Wahrscheinlichkeit schwerer Nebenwirkungen) nicht in den Bereich der Selbstmedikation fallen. Möglicherweise haben im Bereich der Selbstmedikation mit Talcid Art und Schwere der vorhandenen Symptome sowie die Stärke der Symptomlinderung einen größeren Einfluss auf den Bereich der *global satisfaction* als die (geringe) Nebenwirkungsrate. Zur Absicherung der Hypothese sind allerdings weiterführende Untersuchungen notwendig.

In den nachfolgenden Gruppenvergleichen zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede in der globalen Zufriedenheit: Alter, Geschlecht, Erwerbsstatus, Partnerschaft. Im Unterschied zum Beschwerdeverlauf hatte die Art der Empfehlung offensichtlich keinen Effekt auf die globale Zufriedenheit.

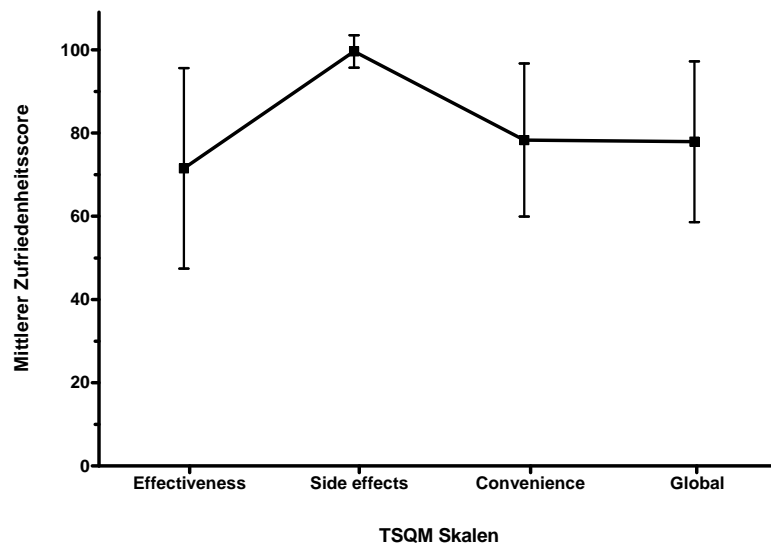
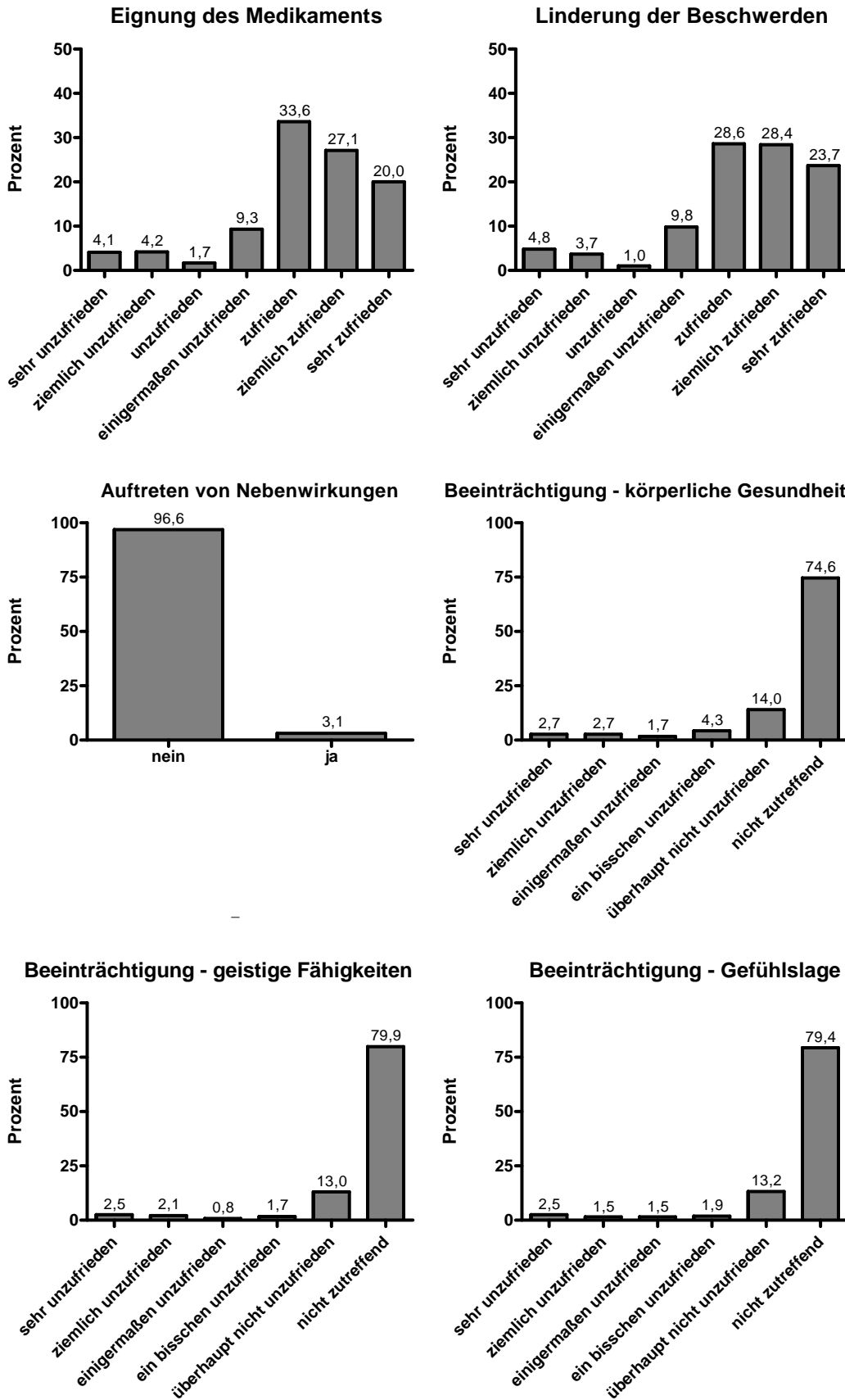
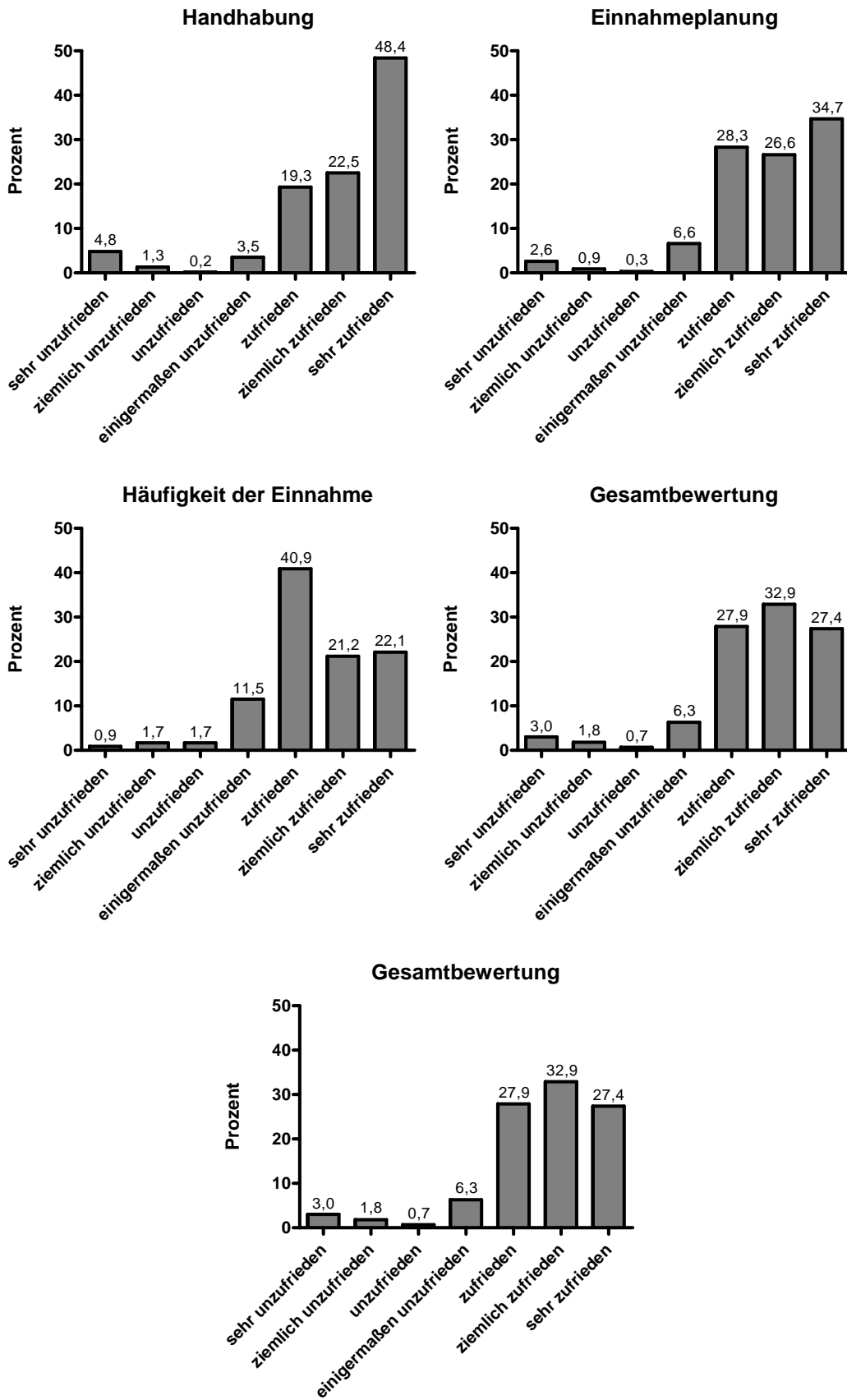


Abbildung 6.9: TSQM – Durchschnittliche Zufriedenheitswerte nach Skalenbereich



(a)

Abbildung 6.10: TSQM – Patientenbewertungen nach Einzelitems



(b)

Abbildung 6.10: TSQM – Patientenbewertungen nach Einzelitems

**Tabelle 6.12:** Zusammenfassung möglicher Einflüsse auf die Dimension *global satisfaction* des TSQM

<b>Merkmal</b>	<b>Effekt auf <i>global satisfaction</i></b>
Aktueller Gesundheitszustand	↑↑
Auftreten von UE	↑
Vorerfahrung	↑
Erwerbsstatus	↑
Partnerschaft	↑
Alter	↑↓
Geschlecht	↑↓
Art der Empfehlung	↑↓

↑↑ – deutlicher Effekt; ↑ – leichter Effekt; ↑↓ – kein Effekt

**Tabelle 6.13:** Patientenzufriedenheit mit der Arzneimitteltherapie in Abhängigkeit zu den Dimensionen des TSQM Fragebogens

<b>TSQM Skala</b>	<b>Gesamt (n = 486)</b>	<b>Patienten mit UE (n = 17)</b>	<b>Patienten ohne UE (n = 531)</b>	<b>p-Wert</b>
Effectiveness	71,5 ± 24,1	62,3 ± 22,8	71,8 ± 24,1	0,106
Side effects	99,6 ± 3,9	84,2 ± 22,0	99,9 ± 1,5	< 0,001
Convenience	78,3 ± 18,4	70,6 ± 10,7	78,6 ± 18,5	0,079
Global satisfaction	77,9 ± 19,3	62,3 ± 24,5	78,4 ± 18,3	0,001

**Tabelle 6.14:** Globale Zufriedenheit

	<b>Aktueller Gesundheitszustand</b>				
	<b>sehr gut</b>	<b>gut</b>	<b>zufrieden- stellend</b>	<b>weniger gut</b>	<b>schlecht</b>
<b>Globale Zufriedenheit</b>					
Anzahl (n)	43	221	182	64	14
Mittelwert	84,3	80,1	76,0	74,7	63,1
SD	21,1	17,4	21,3	15,0	21,1

## 6.3 Diskussion der Pilotprojekte und Fazit zur Umsetzung des Kriterienkatalogs

Die Erfahrungen und Resultate der Pilotprojekte zeigen, dass die Kriterien für einen Leitfadens zur Planung und Durchführung apothekenbasierter NIS umsetzbar sind. Im Folgenden sollen die Kriterien vor dem Hintergrund der Projektergebnisse diskutiert werden. Analog zur späteren Gliederung des Leitfadens wurden die Kriterien vier unterschiedlichen thematischen Bereichen zugeordnet: Allgemeine und organisatorische Aspekte, Planung (Inhalte des Beobachtungsplans), Datenmanagement sowie Auswertung und Abschluss.

### 6.3.1 Allgemeine und organisatorische Aspekte

#### Nichtintervention

In beiden Pilotstudien wurde großer Wert auf die Einhaltung des nicht-interventionellen Charakters gelegt. Studienspezifische Vorgaben zu Empfehlung, Beratung oder Rekrutierung wurden nicht definiert. Apotheker konnten interessierten Patienten bzw. Teilnehmern den Fragebogen aushändigen oder bei Nichtrekrutierung Personencharakteristika anonym im Logbuch dokumentieren.

Aufgrund des Prinzips der Nichtintervention sind Vorgaben zur Standardisierung der Abläufe in der Apotheke nicht möglich. Daher kann die Rekrutierung in den einzelnen Apotheken sehr unterschiedlich ablaufen. In den Pilotprojekten spiegelte sich diese Heterogenität in den Abläufen zum Beispiel in der Zahl der rekrutierten Personen pro Apotheke wider. In der NIS zu Erkältungsbeschwerden lag die Spanne zwischen 0 und 22, in der NIS zu Sodbrennen zwischen 0 und 5 Patienten.<sup>1</sup> In diesem Zusammenhang äußerten einige der am Pilotprojekt zu Erkältungsbeschwerden beteiligten Apotheken im Nachgang zur Studie den Wunsch, bezüglich Rekrutierungstechniken oder Patientenmotivation geschult zu werden. Sofern dies als allgemeine Qualifizierungsmaßnahme und nicht spezifisch auf das Arzneimittel zugeschnitten ist, dürfte dadurch auch das Prinzip der Nichtintervention nicht berührt werden.

Ein weiterer Punkt, der im Zusammenhang mit der Nichtintervention diskutiert werden sollte, ist die Tatsache, dass in apothekenbasierten Studien Beratung und Einschluss der Patienten zeitlich nicht trennbar sind. In einigen AWB/NIS wurden daher ausschließlich Patienten mit Produktwunsch eingeschlossen [90, 101, 104, 113]. Dieses Vorgehen wird aber der Rolle und Beteiligung des Apothekers an wissenschaftlichen Studien nicht gerecht und führt zu einer einseitig selektierten Patientenpopulation mit einer positiven Erwartungshaltung [62]. Ähnlich Studien zur pharmazeutischen Betreuung sollte der Apotheker auch in arzneimittelbasierten NIS aktiv eingebunden sein und die Möglichkeit haben, in der Beratung sein pharmazeutisches Wissen, seine Erfahrung und seine heilberufliche Motivation einzubringen. In den Studienunterlagen oder Schulungen muss aber deutlich hervorgehoben werden, dass aufgrund der Teilnahme an der Studie keine Empfehlung zu einem Arzneimittel erfolgen darf (siehe auch Tabelle 5.1). Die Honorierung der Apotheker sollte daher kein Anreiz zur

---

1 Zahl der rekrutierbaren Patienten pro Apotheke war auf fünf begrenzt.

Teilnahme an der Studie sein und die Höhe einer Aufwandsentschädigung nicht überschreiten. In apothekenbasierten NIS zu verschreibungspflichtigen Arzneimitteln könnte das Prinzip der Nichtintervention noch leichter umgesetzt werden, da Verordnung und Abgabe des Arzneimittels getrennt erfolgen würden. Zusätzlich könnte durch die apothekenbasierte Methode der Patientenrekrutierung ein Missbrauch der AWB/NIS als Marketingmethode bei Ärzten vermieden werden [119].

Das Prinzip der Nichtintervention beschränkt sich aber nicht nur auf Abläufe in der Apotheke, sondern umfasst auch die Datenerhebung durch den Patienten. Insbesondere in Längsschnittstudien ist es nicht möglich dem Patienten eine feste Zeitspanne zur Dokumentation vorzugeben. Im Pilotprojekt zu Erkältungsbeschwerden wurde daher die Beobachtungs- und Dokumentationsdauer vom Patienten selbst über den Zeitraum der Einnahme bestimmt. Diese weniger verbindliche Methode geht aber möglicherweise mit einer verminderten Rücklaufquote einher, da den Patienten bis auf den letztmöglichen Abgabetermin keine festen Zeitpunkte zur Rückgabe des Bogens gesetzt werden, wie z. B. nach einer Woche oder nach 14 Tagen. Die Nichtintervention in Bezug auf Vorgaben zur Dokumentation geht damit eindeutig zu Lasten der in NIS erreichbaren Studienqualität [42, 73]. Dieser Punkt ist auch vor dem Hintergrund der BfArM-Empfehlungen (Entwurfassung) zu NIS bzw. AWB interessant. Darin wird zum einen angeführt, dass Vorgaben zur Überwachung nicht zulässig sind, zum anderen wird für NIS das Design der Kohortenstudie als ideal angesehen. Im Rahmen von Kohortenstudien sind aber Vorgaben zur Datenerhebung und Überwachung zwingend notwendig (siehe auch Kapitel 4).

### 6.3.2 Ethik und Datenschutz

In den Pilotprojekten wurde sowohl auf die wissenschaftliche Zweckbindung als auch auf die Freiwilligkeit der Teilnahme geachtet. Da aber in beiden Studien nur anonymisierte Daten erhoben wurden, konnten weiterführende Konzepte zum Datenschutz nicht geprüft werden. Sofern in den Apotheken pseudonymisierte Daten erhoben werden, empfiehlt sich die Beratung durch einen Datenschutzbeauftragten und die Erarbeitung eines Datenschutzkonzeptes für die Studie. Zusätzlich muss der Mehraufwand pseudonymisierter Erhebungen auch bei der Planung personeller und finanzieller Ressourcen beachtet werden.

### 6.3.3 Honorierung

Hinsichtlich der Honorierung wurde in den beiden Pilotprojekten ein unterschiedliches Vorgehen gewählt. In der NIS zu Sodbrennen erhielten die Apotheker pro eingesandtem Fragebogen eine Aufwandsentschädigung von 13 Euro. Die Dokumentation von Nichtteilnehmern in 15 ausgewählten Apotheken wurde dagegen nicht vergütet. In der NIS zu Erkältungsbeschwerden erhielten die teilnehmenden Apotheken weder eine Honorierung für die Rekrutierung von Patienten noch für das Führen des Logbuchs. Patienten, die an der Studie teilnahmen, erhielten in beiden Studien keine Vergütung. In der fehlenden Patientenvergütung sahen Apothekenmitarbeiter zum Teil eine Ursache für Schwierigkeiten bei der Rekrutierung. Möglicherweise besitzt die fehlende Honorierung auch einen Einfluss auf die Rücklaufquote der

Patientenbögen. Allerdings sind die Literaturangaben zu diesem Thema nicht eindeutig (siehe auch Abschnitt 5.2.2 *Finanzierung und Honorierung*).

Eindeutig stellt sich aber die Erfahrung aus den Pilotprojekten hinsichtlich der Aufwandsentschädigung für die beteiligten Apotheken dar. In beiden Projekten entstand in den Apotheken ein zusätzlicher Dokumentationsaufwand durch das Führen eines Logbuchs. Die Rückmeldungen aus den Apotheken lassen den Schluss zu, dass dieser Mehraufwand gern übernommen wurde, aber zukünftig mit einer finanziellen Vergütung verbunden werden sollte. Hierbei ist anzumerken, dass insbesondere bei universitärer Forschung oftmals notwendige Gelder fehlen. Vielleicht könnte die Anerkennung des Mehraufwandes hier nicht finanziell vergütet, sondern beispielsweise in Form von Teilnahmezertifikaten für Qualifizierungsmaßnahmen erfolgen. Hierbei wäre zum Beispiel an Kooperationen mit Apothekerkammern zu denken.

#### 6.3.4 Planung

##### Studienfrage

In beiden Pilotprojekten lag der Fokus neben der Untersuchung methodischer Fragestellungen auf der systematischen Erfassung der Arzneimittelanwendung unter Routinebedingungen. Gerade in der Untersuchung von Fragen der Arzneimittelutilisation oder der Akzeptanz pharmazeutischer Dienstleistungen aus Sicht der Patienten liegt der Vorteil von apothekenbasierten NIS. Nicht geeignet sind NIS für den Nachweis von Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit. Dies sollte bei der Formulierung von Zielstellungen immer berücksichtigt werden. Zusammengefasst bedeutet dies: Der Nutzen von NIS liegt nicht im Nachweis, *dass etwas in der Praxis funktioniert*, sondern in der Untersuchung *wie etwas in der Praxis funktioniert*. In AWB/NIS sollte dieser Aspekt bereits über die Fragestellungen kommuniziert werden, um mögliche Über- oder Fehlinterpretation von Ergebnissen zu vermeiden [13, 62, 63].

##### Pilotierung

Die Pilotierung von apothekenbasierten Studien hat sich für beide Projekte als ausgesprochen nützlich erwiesen. Insbesondere für Studien zu Arzneimitteln über die nur geringe Informationen zur Anwendung unter Routinebedingungen vorliegen, können auf diese Weise erste Erfahrungen gesammelt werden. Für die direkte Kommunikation mit Apotheken ist die regionale Begrenzung des Pilotprojektes von Vorteil. Abläufe in den Apotheken können effektiv durchgespielt und aufgetretene Schwierigkeiten unmittelbar kommuniziert werden. Für überregionale, multizentrische Pilotprojekte spricht der Vorteil, dass lokale Einflussfaktoren, wie z. B. das soziale Umfeld, keinen zu starken Effekt auf die Resultate und somit auf die spätere Durchführung gewinnen können.

Neben der Prüfung von Abläufen bei Rekrutierung oder Datenerhebung (Erläuterung des Fragebogens, Prüfung der Verständlichkeit des Fragebogens etc.), spielt die Pilotierung insbesondere eine Rolle für die generelle Umsetzung der geplanten Hauptstudie. In den Pilotprojekten zeigte sich, dass sich Planung und Durchführung der Studien abhängig vom untersuchten Arzneimittel und Indikationsgebiet unterscheiden. In der NIS zum Homöopathikum Katimun ergaben sich bei der Rekrutierung insbesondere Probleme durch den akuten

Leidensdruck der Patienten. Bei starken Erkältungsbeschwerden zeigten sich Patienten wenig motiviert zur Teilnahme an einer Studie bzw. wenig aufnahmebereit für Erläuterungen zum Fragebogen. Beides spiegelte sich vermutlich in einer geringen Rücklaufquote und einem höheren Anteil fehlender Daten bei der Dokumentation des Beschwerdeverlaufs wider.

Zusätzlich kann in der Pilotstudie die Eignung des Fragebogens geprüft werden. Liegt der Anteil an fehlenden Daten in bestimmten Bereichen des Fragebogens sehr hoch, kann daraus der Rückschluss gezogen werden, dass Fragen von Patienten oder Apothekern nicht richtig verstanden wurden. In beiden Pilotprojekten traten beispielsweise Schwierigkeiten in der Beurteilung des Beschwerdeverlaufs auf.

### Rekrutierung der Apotheken und Teilnahmequote

Die Auswahl und Rekrutierung der Apotheken wurde in beiden Pilotprojekten unterschiedlich umgesetzt. Während in der Studie zu Erkältungsbeschwerden ein Netzwerk aus interessierten Apotheken eingebunden wurde, erfolgte die Auswahl in der Studie zu Sodbrennen nach geographischen und apothekenspezifischen Merkmalen. Im Netzwerk wurden die Apotheken persönlich und per Anschreiben rekrutiert. Im anderen Pilotprojekt wurden die Apotheken per Faxanschreiben kontaktiert. Beide Verfahren resultierten in unterschiedlichen Teilnahmequoten der Apotheken. In der NIS zu Erkältungsbeschwerden beteiligten sich 70 Prozent der angesprochenen Apotheken an der Rekrutierung von Patienten oder der Dokumentation von Nichtteilnehmern zum Zeitpunkt der Rekrutierung (Achtung: kleine Fallzahlen!). Demgegenüber erklärten sich in der NIS zu Sodbrennen nur elf Prozent der kontaktierten Apotheken zur Teilnahme bereit.

Übereinstimmend mit Angaben aus der Literatur kann aus den Resultaten der Pilotprojekte geschlossen werden, dass durch persönlichen Kontakt bzw. die persönliche Ansprache die Teilnahmequote erhöht werden kann [53, 131, 212]. Es muss allerdings beachtet werden, dass bei einer bundesweiten Dimension des Projektes ein persönlicher Kontakt nicht realisierbar ist. Möglicherweise könnte im Rahmen regionaler Schwerpunktfortbildungen (bei bundesweiter Verteilung) auf die konkrete Teilnahme an Projekten aufmerksam gemacht werden und somit ein konkreter Bezug zum Projekt hergestellt werden. Unter diesem Gesichtspunkt wurde beispielsweise in Anknüpfung an das Pilotprojekt Sodbrennen eine erste Fortbildungsveranstaltung in Zusammenarbeit mit der Apothekerkammer Saarbrücken durchgeführt (Verbesserung der Kommunikation, siehe auch Kapitel 1 *Pharmacy Practice Research*).

In Bezug auf die Teilnahme der Apotheken an Forschungsprojekten sollte auch nicht vergessen werden, dass in den letzten Jahren sowohl der Arbeitsaufwand als auch der wirtschaftliche Druck in den Apotheken deutlich gestiegen ist [1]. Im Ergebnis können Apotheken unter Umständen die notwendigen personellen Ressourcen zur Teilnahme an Studien nicht mehr aufbringen. In Übereinstimmung mit Untersuchungen auf dem Gebiet *Pharmacy Practice Research* (PPR) können mangelnde finanzielle und personelle Ressourcen einen wesentlichen Hinderungsgrund zur Teilnahme an Studien darstellen (siehe Kapitel 1 *Pharmacy Practice Research*). Dieser Situation könnte entgegengewirkt werden, indem der Nutzen der Studien für Patienten und damit auch Apotheken als pharmazeutische Dienstleistung stärker herausgestellt und zum anderen die Durchführung von apothekenbasierten Studien

unterstützt bzw. gefördert wird (z. B. gezielte Unterstützung der teilnehmenden Apotheken durch Pharmaziepraktikanten, Aufwandsentschädigung für Teilnahme, Anerkennung der Teilnahme für Weiterqualifizierung). Wiederum wichtig wäre auch hier die verstärkte Einbindung von Apothekerkammern, Apothekerverbänden oder anderen pharmazeutischen Interessensgruppen.

Für die weiterführende Forschung zum Studiensetting *öffentliche Apotheke* und die Beurteilung der Repräsentativität ist es wichtig, Charakteristika der teilnehmenden Apotheken eingehender zu betrachten. Insgesamt gibt es wenig frei verfügbare Daten zu Apothekencharakteristika in Deutschland. Es sollte in zukünftigen Studien daher zumindest versucht werden, Basisangaben der teilnehmenden Apotheken zu erheben (Lage, Umsatz, Möglichkeit der vertraulichen Beratung etc.). So kann beispielsweise beurteilt werden, ob sich überwiegend Apotheken mit Stamm- oder Laufkundschaft oder Apotheken in städtischen oder ländlichen Gebieten beteiligen.

#### Rekrutierung der Patienten, Teilnahme- und Rücklaufquote

Im idealen Fall würde der Apotheker bei der Rekrutierung für die Studie jeden Patienten hinsichtlich der Teilnahme ansprechen. Aufgrund des nicht-interventionellen Charakters sind derartige Vorgaben zur Rekrutierung allerdings nicht möglich (siehe Abschnitt 6.3.1 *Nichtintervention*), so dass sich die Abläufe in den Apotheken zum Teil stark unterscheiden. Die Auswahl der Patienten trifft letztendlich der Apotheker. Umso wichtiger erscheint in diesem Zusammenhang der Einsatz eines Logbuchs zur Dokumentation von Nichtteilnehmern zum Zeitpunkt der Rekrutierung.

Wie die Ergebnisse der Pilotprojekte zeigen, ist der Einsatz eines Logbuchs in Apotheken realisierbar. Durch die Erfassung von Nichtteilnehmern kann abgeschätzt werden, ob sich diese von den Studienteilnehmern in wichtigen Merkmalen unterscheiden. Im Rahmen des Projektes konnten nur kleine Fallzahlen erreicht werden, dennoch geben die Logbücher erste Hinweise zur Grundgesamtheit der Anwender. Es zeigte sich beispielsweise in der NIS zu Sodbrennen, dass die Teilnehmer im Unterschied zu den Nichtteilnehmern tendenziell eher männlich waren und aus jüngeren Altersgruppen stammten. Demgegenüber waren in der NIS zu Erkältungsbeschwerden keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellbar (Achtung: kleine Fallzahlen!). Generell konnte aber anhand der Logbuchdaten nachvollzogen werden, dass zu den Verwendern des homöopathischen Arzneimittels überwiegend Frauen gehören (Mehrzahl der Teilnehmer und Nichtteilnehmer war weiblich).<sup>1</sup>

Gleichzeitig geben die Logbücher Aufschluss zum Rekrutierungsaufwand der Apotheken und den Ursachen der Nichtteilnahme. In beiden Pilotstudien lag der Anteil an Patienten, die vom Apotheker auf eine Teilnahme nicht angesprochen wurden, gleich hoch bei etwa 20 Prozent. Auch die häufigsten Ablehnungsgründe waren in beiden Studien gleich: Fehlendes Interesse, mangelnde Zeit. Aufgrund dieser Resultate könnten für zukünftige Studien Ansatzpunkte dahingehend entwickelt werden, unter den Patienten das Interesse für Forschung in der Apotheke zu erhöhen.

---

1 Basisdaten zu Nonrespondern wurden nicht erfasst. Unter Umständen unterscheiden diese sich von den Nichtteilnehmern bei Rekrutierung und den Teilnehmern.

In zukünftigen Studien sollte zudem anhand externer Methoden die Validität der Dokumentation per Logbuch in den Apotheken überprüft werden, z. B. anhand von Verkaufszahlen der untersuchten Produkte oder einer stichprobenartigen Prüfung der Erfassung in der Apotheke durch externe Personen.

Aus praktikablen Gründen wurde im Pilotprojekt zunächst auf die generelle Erhebung von Basisinformationen zum Zeitpunkt der Rekrutierung verzichtet. Daher können keine Aussagen zu Nonrespondern getroffen werden, also Personen, die in der Apotheke mit einer Teilnahme einverstanden waren, einen Fragebogen erhielten, aber diesen nicht zur Auswertung einschickten. Positive Rückmeldungen der teilnehmenden Apotheken zum Dokumentationsaufwand lassen aber für zukünftige Projekte die durchgängige Erfassung von Basisinformationen in den Apotheken umsetzbar erscheinen.

Der Rücklauf an Fragebögen lag in den einzelnen Pilotprojekten unterschiedlich hoch. In der NIS zu Erkältungsbeschwerden wurden 30 Prozent der Fragebögen zur Auswertung eingeschickt. Dagegen lag die Rücklaufquote bei der NIS zu Sodbrennen etwas höher bei 44 Prozent. Eine mögliche Ursache der unterschiedlichen Rücklaufquoten ist in der Konzeption der Studien zu sehen: Bei der NIS zu Sodbrennen war ein Erhebungszeitpunkt vorgesehen, in der NIS zu Erkältungsbeschwerden erfolgte eine zweimalige Erhebung. Insgesamt betrachtet sinkt bei mehrmaligen Erhebungen zu verschiedenen Zeitpunkten die Zahl der Rückläufe [53, 116, 121].

Maßnahmen zur Erhöhung des Rücklaufs, wie z. B. Erinnerungsschreiben oder wiederholte telefonische Nachfragen, sind nur bei pseudonymisierter Datenerhebung möglich, da die Kontaktdaten der Patienten dem Studienzentrum vorliegen. Sowohl unter Datenschutzaspekten als auch im Hinblick auf personelle und finanzielle Ressourcen, muss die Erhebung pseudonymisierter Daten und die Kontaktaufnahme über ein Studienzentrum von Projekt zu Projekt individuell abgewogen werden.

### Datenerhebung

In beiden Studien erfolgte die Datenerhebung in erster Linie durch den Patienten und außerhalb der Apotheke. Dadurch konnte eine unverfälschte Abbildung der Arzneimittelanwendung aus Patientensicht sichergestellt werden (kein Interviewer Bias). Die Pilotprojekte zeigen, dass die Erhebung von Daten durch den Patienten hinsichtlich der Datenqualität gute bis sehr gute Resultate liefert. Dieser Sachverhalt stimmt mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen in diesem Setting überein [83, 105, 107, 113].

Allerdings unterliegt die Erhebung von Daten durch Patienten auch Einschränkungen. Beispielsweise ist die Einstufung der Beschwerden nicht ärztlich abgesichert, so dass eine diagnostische Unsicherheit besteht [107]. Dies trifft auch auf die Erfassung und Interpretation genannter UE zu. Zum anderen stellt die Datenerhebung durch Patienten besondere Anforderungen an Aufbau, Inhalt und Verständlichkeit des Fragebogens. Die im Rahmen der Pilotprojekte verwendeten Instrumente zur Erfassung des Beschwerdeverlaufs waren möglicherweise nicht verständlich genug aufgebaut, wodurch der im Gegensatz zu allen anderen Fragen erhöhte Anteil an Fehlwerten erklärt werden könnte. Unabhängig davon, könnten die schwierigeren Teile eines Fragebogens gezielt durch Apotheker erläutert werden. Voraussetzung dafür ist wiederum eine Schulung der Apotheker zum Ablauf der Datenerhebung.

Zentraler Punkt der Datenerhebung in der Apotheke war die anonymisierte Erfassung einiger Charakteristika von Nichtteilnehmern zum Zeitpunkt der Rekrutierung. Für zukünftige Studien sollten neben der Dokumentation von Nichtteilnehmern generell Basisinformationen zu Teilnehmern anonym erhoben werden. Dadurch werden spätere Analysen zu Respondern und Nonrespondern ermöglicht.

### 6.3.5 Qualitätssichernde Maßnahmen, Datenmanagement und Auswertung

Der Einsatz qualitätssichernder Maßnahmen in apothekenbasierten NIS ist u. a. abhängig von der Art der Datenerhebung. Monitoring als Element der Qualitätskontrolle ist nur bei pseudonymisierten Datenerhebungen durchführbar und für apothekenbasierte Studien in erster Linie sinnvoll, wenn die Datenerhebung in der Apotheke erfolgt. Bei anonymisierter Datenerfassung beschränkt sich die Qualitätskontrolle auf die Dateneingabe, z. B. durch die doppelte Erfassung von Daten und anschließendem File-Abgleich. Aus den Erfahrungen im Pilotprojekt zu Erkältungsbeschwerden lässt sich ableiten, dass die ausführliche Erläuterung des Fragebogens durch die Apothekenmitarbeiter zur Verbesserung der Datenqualität beitragen kann. Dies setzt wiederum eine Schulung und Qualifizierung der Apothekenmitarbeiter zu diesem Punkt voraus.

### 6.3.6 Fazit aus den Pilotprojekten

Das Ziel der Pilotprojekte war die Prüfung der Umsetzbarkeit und Praktikabilität der vorgeschlagenen Kriterien für einen Leitfaden zur Durchführung von NIS in Apotheken. Ausgehend von unterschiedlichen Verfahren zur Auswahl und Beteiligung der Apotheken konnten unterschiedliche methodische Aspekte bei der Prüfung berücksichtigt werden.

Anhand der Erfahrungen und Ergebnisse aus den Pilotprojekten zeigte sich, dass durch die vorab definierten Kriterien eine methodisch qualitative Durchführung von NIS erreicht werden konnte. Gleichzeitig erwies sich die Umsetzung als praktikabel auch im Hinblick auf begrenzte Ressourcen in apothekenbasierten Projekten.

Wie alle empirischen Forschungsprojekte unterliegen auch die durchgeführten Studien methodischen Einschränkungen, die zum einen die Prüfung der Umsetzbarkeit und zum anderen die mit Hilfe der Projekte gewonnenen Resultate zur Arzneimittelanwendung beeinflussen. Einschränkungen ergeben sich in erster Linie aus einer fehlenden Randomisierung und Verblindung. Beide methodische Aspekte sind aber in NIS per Definition nicht umsetzbar. Hinsichtlich ihrer Aussagekraft sind Ergebnisse aus NIS denen aus klinischen Studien unterlegen. Demgegenüber kann mit klinischen Studien nicht die Versorgungsrealität abgebildet werden. Beide Studiendesigns sollten daher nicht konkurrierend, sondern ergänzend verstanden werden. Klinische Studien und insbesondere randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) dienen dem Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit einer therapeutischen oder medizinischen Intervention. NIS können die Ergebnisse aus RCT um Daten aus der Anwendungs- bzw. Versorgungspraxis ergänzen [77, 105, 202, 249].

Weitere Grenzen können in der Datenerfassung durch den Patienten und der daraus resultierenden Unsicherheit in der Einstufung von Beschwerden oder der Beurteilung von UE liegen.

Demgegenüber steht wiederum der Vorteil einer ungefilterten Bewertung durch den Patienten (kein Interviewer Bias) [107]. Limitationen für die Aussagekraft des Pilotprojektes zu Erkältungsbeschwerden können primär in der kleinen Anzahl beteiligter Apotheken gesehen werden. Dieser Effekt war aber gewollt, um dadurch eine engere Kooperation mit den beteiligten Apotheken zu erreichen. Die fehlende Kontrollgruppe schränkt die Aussagekraft der Studien hinsichtlich der Beurteilung des Beschwerdeverlaufs und der Einstufung aufgetretener UE ein. In zukünftigen Projekten sollte daher auch die Implementierung einer Kontrollgruppe geprüft werden.

Generell sollte in apothekenbasierten NIS beachtet werden, dass eine eventuelle Vorerfahrung mit dem Medikament Auswirkungen auf die untersuchten Endpunkte haben kann. So hatte beispielsweise die Vorerfahrung mit dem Arzneimittel in der NIS zu Sodbrennen einen Einfluss auf die Zufriedenheit, nicht aber auf den Beschwerdeverlauf. Auch ist es unter Umständen möglich, dass die Art der Empfehlung Auswirkung auf bestimmte Outcomes hat.

Beide Pilotprojekte wurden arzneimittellorientiert durchgeführt. Unter Umständen weisen Untersuchungen zu pharmazeutischen Dienstleistungen andere oder zusätzliche methodische Besonderheiten auf, die im Hinblick auf den Leitfaden nicht überprüft und diskutiert werden konnten. Der Leitfaden fokussiert daher primär auf der Durchführung arzneimittellorientierter Studien. Prinzipiell wurden aber methodische Aspekte zu Studien über pharmazeutische Dienstleistungen in der Literatursuche, im Kriterienkatalog und damit auch im Leitfaden berücksichtigt.

# KAPITEL 7

---

## Leitfaden zur Durchführung nicht-interventioneller Studien in Apotheken

---

### 7.1 Ausgangspunkt der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ausgehend von der methodischen Auswertung apothekenbasierter AWB/NIS in Deutschland erstmalig einen Leitfaden für die Planung und Durchführung von AWB/NIS in Apotheken zu formulieren, der wissenschaftliche Standards für das Studienfeld der öffentlichen Apotheke festschreibt. Dazu wurden regulatorische Anforderungen und Empfehlungen analysiert sowie eine systematische Literaturrecherche zu nationalen und internationalen apothekenbasierten Beobachtungsstudien durchgeführt. Im Anschluss wurden die Vor- und Nachteile apothekenbasierter, arzneimittellorientierter AWB/NIS in Deutschland herausgearbeitet. Die festgestellten Defizite verdeutlichten die Notwendigkeit Qualitätsanforderungen in einem Leitfaden zu definieren. Zusätzlich wurden methodische Aspekte internationaler Beobachtungsstudien in Apotheken ausgewertet, um internationale Standards, aber auch Problemfelder auf dem Gebiet der praxisorientierten Forschung in öffentlichen Apotheken in der Entwicklung des Leitfadens berücksichtigen zu können. Darauf aufbauend wurden Qualitätsanforderungen in einem Kriterienkatalog zusammengestellt, in zwei Pilotprojekten hinsichtlich Praktikabilität und Umsetzbarkeit überprüft und schließlich im Leitfaden zusammengefasst und beschrieben.

Der Leitfaden enthält zentrale Kriterien, die eine qualitative und praktikable Umsetzung von apothekenbasierten NIS ermöglichen sollen. Er versteht sich als Ergänzung zu bereits existierenden Handlungsempfehlungen in der epidemiologischen Forschung [61, 84, 85, 220] sowie als Hilfestellung für Apotheker, die Interesse an einer praxisorientierten Forschung zeigen. Hinsichtlich der Praktikabilität und Übersichtlichkeit sollte der Leitfaden eine kurze Wiedergabe der für NIS zentralen Kriterien enthalten. Weiterführende Erläuterungen sind den einzelnen Kapiteln zu entnehmen (siehe vor allem Kapitel 4, 5 und 6).

Nicht-interventionelle Studien sind eine Methode der Versorgungsforschung, die sich in Apotheken abhängig vom Ausgangspunkt mit der Anwendung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Dienstleistungen beschäftigen kann. Allgemein betrachtet unterliegen die Resultate aus NIS einer Reihe von Einflüssen und Verzerrungen. Ihr Vorteil liegt aber in der Möglichkeit

zur Abbildung der Versorgungsrealität aus Sicht von Patienten und praktisch tätigen Apothekern. Rahmenbedingungen und Einflussfaktoren auf eine Therapie bzw. pharmazeutische Dienstleistung können berücksichtigt werden, wie z. B. durch Einbezug einer unselektierten, heterogenen Patientenpopulation, der Erwartungshaltung des Patienten oder Apothekers oder der Einfluss der Beziehung von Apotheker und Patient. Zusammenfassend betrachtet können AWB/NIS einen wertvollen Beitrag zur praxisorientierten Forschung in Apotheken leisten und zur Erweiterung von Daten aus der Versorgungsrealität beitragen, sofern sie sorgfältig geplant und durchgeführt werden.

Für einige Punkte besteht über den Leitfaden hinaus noch Klärungsbedarf. Da es sich hierbei um Grundsatzfragen handelt, ist eine übergreifende Diskussion durch den Gesetzgeber und Fachgesellschaften notwendig. Einer dieser Punkte betrifft beispielsweise den Einbezug von Ethikkommissionen bei der epidemiologischen Forschung mit personenbezogenen Daten in apothekenbasierten NIS. Es bedarf hierbei der Klärung, ob Ethikkommissionen eine Zuständigkeit für Studien in Apotheken sehen. Auf europäischer Ebene wird für NIS als PASS die Beratung durch eine Ethikkommission empfohlen, wenn pseudonymisierte Daten erhoben werden [80]. Vollständig anonymisierte Untersuchungen sind auch hier ausgenommen. Allerdings gibt es auch im Hinblick auf die Beratung von arztgestützten NIS unter den Ethikkommissionen keine einheitliche Auffassung [250].

Einen anderen Punkt betrifft die Definition des Begriffs *Nichtintervention* in Bezug auf Vorgaben zur Überwachung und Dokumentation. Im AMG und in den Empfehlungen des BfArM zur Durchführung von NIS wird angeführt, dass Vorgaben zur Überwachung nicht zulässig sind. Demgegenüber wird in den BfArM-Empfehlungen aber auch das Design der Kohortenstudie für AWB/NIS bevorzugt, welches per Definition Vorgaben zur Datenerhebung und Überwachung erforderlich macht. Ein Verzicht auf Vorgaben zur Datenerhebung schränkt Standardisierungsmöglichkeiten ein (wie z. B. in Kohortenstudien) und mindert dadurch die Aussagekraft der Studie. Im Allgemeinen erscheint daher die Definition des nicht-interventionellen Charakters nach Sträter treffender [74]. Danach ist primär die Klärung der Frage wichtig, ob durch die Studie für den Patienten ein zusätzliches, wenn auch geringes, therapeutisches Risiko entsteht, das über die reguläre Praxis hinausreicht. Ist dies nicht der Fall, dann liegt keine Interventionsstudie vor. Diese Interpretation würde die methodische Durchführung von NIS weniger einschränken, ohne dabei den Schutz des Patienten zu vernachlässigen.

Auch der folgende Aspekt bedarf einer weiterführenden Diskussion: Apothekenbasierte NIS haben ihren Schwerpunkt momentan im Bereich der Selbstmedikation. Studien zu verschreibungspflichtigen Arzneimitteln werden praktisch nicht durchgeführt (siehe auch Abschnitt 6.3.1). Unabhängig von der besonderen Eignung von Apotheken für Untersuchungen zur Selbstmedikation, könnten Studien zu verschreibungsfreien Arzneimitteln um Erhebungen zu verschreibungspflichtigen Medikamenten ergänzt werden. Aufgrund der Trennung von Verordnung des Arzneimittels durch den Arzt und Rekrutierung der Patienten in der Apotheke wäre zudem ein möglicher Fehlgebrauch von AWB/NIS als Marketingstudien deutlich erschwert. Allerdings sollte dann keine Honorierung anhand der Zahl einzubeziehender Patienten erfolgen, da ansonsten die Präparate bestimmter Firmen in der Apotheke bei der Abgabe bevorzugt werden könnten (Substitution). Es wäre daher von Vorteil diese NIS wirkstoffbezogen und nicht arzneimittelbezogen durchzuführen.

## 7.2 Leitfaden

Bei nicht-interventionellen Studien (NIS) handelt es sich immer um Nachzulassungsstudien. Der Begriff der NIS besitzt aber unter epidemiologischer und arzneimittelrechtlicher Betrachtungsweise verschiedene Bedeutungen. Im epidemiologischen Sinne versteht man unter einer NIS eine Studie, bei der in die Therapie oder Behandlung des Patienten nicht durch Vorgaben eines Studienplans eingegriffen wird. Es wird lediglich die routinemäßige Versorgung der Patienten beobachtet und dokumentiert. Vorgaben zur Beobachtung werden nicht als Intervention eingestuft, sondern sind notwendige Bedingungen einer qualitativen Durchführung. Eine NIS unter epidemiologischen Gesichtspunkten kann therapie- bzw. arzneimittelorientiert oder krankheitsorientiert ablaufen.

Eine NIS fällt unter das Arzneimittelgesetz, wenn der Ausgangspunkt der Studie ein Arzneimittel ist. Ist dies der Fall, dann handelt es sich nach § 4 Abs. 23 AMG um „[...] eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden [...]“. Eine NIS ist keine klinische Prüfung und deshalb von den Regelungen der §§ 40, 41, 42 und 42 a ausgenommen. Im Unterschied zu klinischen Prüfungen zeichnet sich eine NIS durch das Prinzip der Nichtintervention aus, das durch folgende Punkte charakterisiert ist: Behandlung, Diagnostik und Beobachtung richten sich nach der ärztlichen Praxis, Einsatz und Anwendung des Arzneimittels erfolgen nach den Bedingungen der Zulassung, bei der Auswertung werden epidemiologische Methoden angewendet. Anders als in epidemiologischen Studien sind Vorgaben zur Beobachtung, Dokumentation und Überwachung nicht erlaubt.

Einen hilfreichen Algorithmus zur Abgrenzung der Frage, ob die geplante Studie unter das Arzneimittelgesetz fällt und dann als klinische Studie oder nicht-interventionelle Studie durchzuführen ist, enthält das EudraLex Volume 10 (Guidance Documents Applying to Clinical Trials – Questions and Answers).

Werden NIS durch pharmazeutische Unternehmen finanziert oder teilfinanziert handelt es sich um Untersuchungen nach § 67 AMG (Anwendungsbeobachtungen).

### **Allgemeine und organisatorische Aspekte**

#### Grundprinzip Nichtintervention

Für alle NIS gilt der Grundsatz der Nichtintervention. Bei der Umsetzung der Studie in Apotheken müssen daher folgende Punkte beachtet werden:

##### 1. Allgemein

- Keine Vorgaben zur Beratung und Therapie
- Beratung in Apotheken richtet sich individuell an den Patienten
- Keine Randomisierung von Patienten
- Keine verblindete Durchführung

## 2. Spezifisch für arzneimittelorientierte NIS

- Keine Vorgaben zur Beratung und Therapie mit einem Arzneimittel
- Keine Empfehlung für ein Arzneimittel aufgrund der Studie
- Einsatz und regulärer Bezug zugelassener Arzneimittel
- Keine Vorgabe dahingehend was der Patient zu welchem Zeitpunkt erfassen soll
- Keine Untersuchung von Off-label Use

## Ziele

Der Vorteil apothekenbasierter NIS liegt vor allem in der Möglichkeit zur Generierung von Daten aus der Versorgungsrealität. Hinsichtlich ihrer Aussagekraft sind Ergebnisse aus NIS denen aus klinischen Studien unterlegen und daher für den **Nachweis** von Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie, eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Dienstleistung nicht geeignet. Der Nutzen von NIS also liegt nicht im Nachweis, *dass etwas in der Praxis funktioniert*, sondern in der Untersuchung *wie etwas in der Praxis funktioniert*. Dies zeigt sich insbesondere in der Untersuchung folgender Zielstellungen: Arzneimittelutilisation, Akzeptanz von Arzneimitteln oder pharmazeutischer Dienstleistungen, Patientenzufriedenheit mit der Anwendung des Arzneimittels, Erfassung von Arzneimittelrisiken (unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Mängel in der pharmazeutischen Qualität), Beurteilung des Beschwerde- oder Therapieverlaufs aus Patientensicht, bestimmungsgemäßer Gebrauch etc.

Zur Abschätzung (nicht Nachweis) von Zusammenhängen, z. B. bei aufgetretenen UE, sollte eine vergleichende Studie durchgeführt werden.

## Ethik und Datenschutz

Für jede NIS gelten ethische und datenschutzrechtliche Standards, die den Schutz und die Achtung jeder einzelnen Person und ihr Recht auf informationelle Selbstbestimmung sicherstellen (Menschenwürde, Menschenrechte). Zu diesen Standards gehören zum einen die wissenschaftliche Zweckbindung der Studie und zum anderen das Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an der Studie.

Die Patientenaufklärung setzt sich aus den Komponenten Information, Verstehen und Einverständnis zusammen („informed consent“). Außerdem muss der Patient darüber informiert werden, dass seine Teilnahme freiwillig erfolgt und er diese jederzeit widerrufen kann. Ob das Patienteneinverständnis schriftlich oder mündlich erfolgen sollte, hängt mit der Art der Datenerhebung zusammen. Bei der ausschließlichen Erfassung primär anonymisierter Daten, kann die Rückgabe des Fragebogens als Einverständnis gewertet werden. Ein Rückschluss auf die einzelne Person ist nicht möglich (allerdings auch keine Verifizierung der Daten). Werden personenbezogene (pseudonymisierte) Daten verwendet, müssen Patientenaufklärung bzw. -einwilligung schriftlich erfolgen und zudem durch eine Datenschutzerklärung ergänzt werden. Entsprechende Mustertexte für Datenschutzerklärungen wurden beispielsweise von der Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Ethikkommissionen erstellt.

Generell sollte vor jedem Projekt geprüft werden, ob für die Untersuchung die Erhebung anonymisierter Daten ausreichend ist. Werden personenbezogene Daten (pseudonymisiert) benötigt, dann sind die entsprechenden datenschutzrechtlichen Bestimmungen zu beachten (Bundesdatenschutzgesetz und die jeweiligen Landesdatenschutzgesetze). Im Allgemeinen sollten für einzelne Projekte spezifische Vorgaben zum Datenschutz aufgestellt und in einem Datenschutzkonzept fixiert werden. Darin sollten auch die Berufsordnungen für Apotheker einfließen (Entbindung von der Schweigepflicht). Hilfreich für die Einstufung des Projektes ist die Checkliste zur ethischen Begutachtung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie.

### Organisation

Für eine effektive Durchführung von NIS sind grundlegende organisatorische Aspekte zu beachten. Dazu gehört zunächst die Gliederung des Projektes in Phasen und die Erstellung eines detaillierten Zeitplans. Planung und Kontrolle des zeitlichen Ablaufs kann durch den Einsatz von Projektplanungssoftware unterstützt werden. Darüber hinaus muss eine kritische Auseinandersetzung mit der Realisierbarkeit der Studie erfolgen. Dies schließt eine ausführliche Hintergrundrecherche, die Konzeption personeller Ressourcen unter Beachtung von Wissen und Fähigkeiten in der Arbeitsgruppe und die Planung der Finanzierung ein.

Ferner müssen Verantwortlichkeiten im Rahmen des Studienprojekts und vertragliche Vereinbarungen vorab getroffen werden. Dazu gehört einerseits die Klärung der Verantwortlichkeiten in der Projektgruppe, insbesondere wenn hier verschiedene Organisationen einbezogen werden (z. B. Universität, pharmazeutischer Unternehmer, Auftragsforschungsinstitut) und andererseits die Abstimmung mit den teilnehmenden Apotheken. Für die optimale Umsetzung der Studie empfiehlt es sich, einen festen Ansprechpartner von jeder Apotheke benennen zu lassen (eventuell auch einen Vertreter). Diese Person sollte den Ablauf der Studie in der Apotheke und die Kommunikation im Team koordinieren.

Zusätzlich zu diesen allgemeinen Planungspunkten müssen die Anzeigepflichten nach dem Arzneimittelgesetz (NIS, die von pharmazeutischen Unternehmen gesponsert werden nach § 67 Abs. 6 AMG und allgemein für unerwünschte Ereignisse bzw. Arzneimittelrisiken nach § 29 Abs. 1 und § 63 b AMG) beachtet werden.

Zur Erhöhung der Transparenz empfiehlt sich außerdem eine Registrierung der Studie in öffentlich zugänglichen Registern, wie zum Beispiel im Register nicht-interventioneller Studien des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller.

### Honorierung

Die Honorierung darf keinen Anreiz zur Teilnahme an der Studie darstellen. Jedoch sollte sich die Höhe der Vergütung an einer angemessenen Aufwandsentschädigung für die Apotheken orientieren. Unter Umständen kann der in den Apotheken entstandene Mehraufwand auch alternativ in Form von Anerkennungsmöglichkeiten für Qualifizierungsmaßnahmen erfolgen.

## Planung – Inhalte des Beobachtungsplans

### Studienfrage

Die präzise Formulierung der Fragestellung ist ein wichtiger Bestandteil der Studienplanung. Der Interpretationsspielraum ist möglichst klein zu halten, damit Zielstellung und daraus abgeleitete Methodik nachvollziehbar bleiben. Die Studienfrage sollte deshalb detailliert, klar und verständlich formuliert sein. Der Ausgangspunkt einer NIS kann arzneimittelorientiert oder indikationsorientiert sein. Eine Studienfrage sollte Angaben zu folgenden Punkten enthalten:

- Zielpopulation
- Untersuchte (Arzneimittel-) Therapie
- Vergleich<sup>1</sup>
- Untersuchte Outcomes/Erhebungsmerkmale

Im Beobachtungsplan sollte außerdem begründet werden, warum die NIS zur Untersuchung der Fragestellung geeignet ist.

### Pilotierung

Pilotstudien dienen der Vorbereitung der Hauptstudie. Ihr Ziel ist die Erprobung von Methodik und Erhebungsinstrumenten. So kann beispielsweise das Auftreten hoher Fehlwerte in bestimmten Bereichen des Fragebogens darauf hindeuten, dass Patienten Fragen eventuell nicht verstanden haben oder nicht beantworten möchten. Nach erfolgter Pilotierung kann das Erhebungsinstrument nochmals geprüft und abgeändert werden. Die Ergebnisse von Pilotstudien und deren Auswirkung auf die Methoden der Hauptstudie sollten ausführlich diskutiert werden.

### Auswahl und Rekrutierung der Apotheken

Für die Auswahl der öffentlichen Apotheken ist zunächst zu klären, ob die Studie als Voll- oder Teilerhebung durchgeführt werden soll, d. h. sollen beispielsweise alle Apotheken in Deutschland bzw. in einem bestimmten Bundesland oder nur eine Auswahl an Apotheken eingeschlossen werden. Im Falle einer Teilerhebung, können die Apotheken in Form einer Zufallsstichprobe (auch geschichtete Stichproben) oder durch gezielte Auswahl hinsichtlich bestimmter Kriterien rekrutiert werden (Qualifizierung, Lage, räumliche Ausstattung, Umsatz, personelle Ausstattung, Interesse, Netzwerk etc.). Da nicht alle kontaktierten Apotheken an einer Untersuchung teilnehmen werden, empfiehlt es sich einige Basisangaben bei den Apotheken abzufragen. Insgesamt gibt es wenig Daten, um die Repräsentativität der einbezogenen Apotheken zu beurteilen. Es kann aber zumindest betrachtet werden, ob sich beispielsweise überwiegend Apotheken mit Stamm- oder Laufkundschaft beteiligen.

---

1 Aus der Studienfrage sollte zumindest ableitbar sein, ob ein Vergleich geplant ist.

Zur Erreichung einer möglichst hohen Teilnehmerquote sollte eine gute Akzeptanz der Studie durch Apotheken sichergestellt werden. Dies kann erreicht werden, indem ein Bezug zur Rolle des Apothekers hergestellt, ein überschaubarer Dokumentationsaufwand und übersichtlicher Studienablauf gewährleistet sowie ein enger Kontakt zum Studienzentrum ermöglicht wird. Ebenfalls hilfreich kann die Unterstützung des Projektes durch Apothekerkammern sein, z. B. bei der Vermittlung der Relevanz der Studienziele.

### Auswahl und Rekrutierung der Patienten

Aufgrund der rechtlichen Rahmenbedingungen für NIS ist eine zufällige Auswahl der Patienten nicht möglich. Dem Apotheker dürfen keine Vorgaben gemacht werden, ob und wie er einen Patienten in die Studie einschließt. Unter Umständen kann im Vorfeld der Studie eine nähere Charakterisierung der Studienpopulation durch Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen werden. Es sollte dabei eine abwägende Auswahl getroffen werden, da in NIS in der Regel die Routineversorgung abgebildet werden soll. Zur Verbesserung der Transparenz und späteren Prüfung der Repräsentativität empfiehlt sich die Erfassung von Basisinformationen zum Zeitpunkt der Rekrutierung in der Apotheke (Logbuch-Methode). Es sollte aber beachtet werden, dass nicht zu viele Charakteristika erhoben werden, damit die Umsetzung in der Apotheke praktikabel bleibt. Außerdem müssen die Persönlichkeitsrechte des Patienten gewahrt bleiben. Zur Qualitätssicherung wäre eine stichprobenartige Prüfung der Datenerhebung in den Apotheken denkbar.

Eine hohe Anzahl teilnehmender Patienten erhöht die Generalisierbarkeit der Ergebnisse und damit die Aussagekraft der Studie. Zur Erhöhung der Akzeptanz trägt neben einem übersichtlichen und transparenten Studienablauf auch eine leicht nachvollziehbare Form der Datenerhebung bei. Methoden zur Erhöhung des Rücklaufs können in pseudonymisierten Erhebungen umgesetzt werden (schriftliche Benachrichtigung, telefonische Erinnerung). Allgemein können folgende Punkte die Rücklaufquote beeinflussen: Aufbau des Fragebogens (Zahl der Fragen, Klarheit, Übersichtlichkeit, Verständlichkeit), Thema der Studie bzw. wahrgenommene Relevanz der Thematik, persönliches Anschreiben, frankierter Rückumschlag, Art der Einrichtung, an die die Bögen zurückgeschickt werden.

### Studienablauf

Den Apotheken sollten Informationen zum Ablauf der Studie bzw. zur Datenerhebung übersichtlich zur Verfügung gestellt werden. Es muss darauf geachtet werden, dass durch die Studie keine Vorgaben zum Zeitpunkt der Datenerhebung gemacht werden. Der Ablaufplan sollte folgende Punkte enthalten:

- Dauer der Rekrutierung in den Apotheken (Beginn und Ende)
- Beschreibung der Zielpopulation
- Beschreibung des untersuchten Arzneimittels
- Art und Ablauf der Datenerhebung in der Apotheke
- Ablauf der Weitergabe von Studiendokumenten an den Patienten

- Angaben zur Übermittlung von Daten (z. B. Einschicken von Bögen an das Studienzentrum bis zum Stichtag)
- Verfahrensweise beim Auftreten von UE oder pharmazeutischen Mängeln in der Apotheke

Ziel der Beschreibung des Studienablaufs ist die Erhöhung der Transparenz bei den teilnehmenden Apotheken.

### Datenerhebung

Das beabsichtigte Vorgehen bei der Datenerhebung sowie die Erhebungsinstrumente und -merkmale sollten im Beobachtungsplan festgelegt und beschrieben werden. Hinsichtlich der Datenerhebung ist die gewählte Methode (Interview, Fragebogen) sowie die Person festzuschreiben, welche die Daten erheben soll (Apotheker, Patient bzw. Kombination aus beiden Varianten). Für die Erhebung in der Apotheke ist es wichtig, dass Art und Ablauf der Datenerhebung im Team klar kommuniziert werden (siehe auch *Organisation*). Insgesamt betrachtet sollte die Datenerhebung in Apotheken möglichst einfach gehalten werden, da der Arbeitsablauf unterschiedlich starken Schwankungen unterliegen kann. Ein wesentlicher Faktor ist die tageszeitabhängige Kundenfrequenz, die wiederum vom Apothekentyp abhängen kann (Lage, Lauf- oder Stammkundschaft, OTC- oder rezeptstarke Apotheke etc.). Eine Entlastung in den Apotheken könnte z. B. durch die Unterstützung der Projekte durch Pharmaziepraktikanten erreicht werden.

Die in Abhängigkeit von der Studienfrage erhobenen Merkmale sollen im Beobachtungsplan aufgeführt und hinsichtlich ihres Zwecks erläutert werden. Die Merkmale können in der Regel folgenden Bereichen zugeordnet werden: Soziodemographische Merkmale, Symptomatik bzw. Erkrankung und mögliche Begleiterkrankungen, Arzneimittel und Begleitmedikation, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Outcomes (Arzneimittelgebrauch, Zufriedenheit etc.).

Bei den Erhebungsinstrumenten ist auf einen klaren und übersichtlichen Aufbau zu achten. Nach Möglichkeit sind vorab geprüfte bzw. validierte Methoden anzuwenden. Beim Aufbau und Layout des Fragebogens sind folgende Aspekte relevant: Ausreichend große Schrift, übersichtliche Gliederung, Abstand zwischen den einzelnen Fragen, optische Hervorhebung wichtiger Punkte, einfache und kurze Sätze. Für den inhaltlichen Aufbau von Fragebögen empfiehlt sich weiterführende Literatur aus dem Bereich der empirischen Forschung und Evaluation (z. B. Fachgebiete der Soziologie oder Psychologie).

### Qualitätssichernde Maßnahmen

Bei der Rekrutierung sind aufgrund des Prinzips der Nichtintervention keine Vorgaben zum Ablauf möglich. Insgesamt betrachtet hängt die Datenqualität aber entscheidend von der Zahl plausibler und vollständiger Angaben ab. Dies wiederum wird dadurch beeinflusst, wie gut die Fragen von Apotheker und Patient verstanden und beantwortet werden. Zur Verbesserung der Aussagekraft der Studie ist eine Schulung der Apotheken zum grundsätzlichen Vorgehen bei der Datenerhebung sinnvoll. Sofern dies als allgemeine Qualifizierungsmaßnahme durchgeführt wird und nicht spezifisch auf ein bestimmtes Arzneimittel zugeschnitten ist, dürfte dadurch

der nicht-interventionelle Charakter gewahrt bleiben. Inhalte der Schulungen könnten zum Beispiel sein: Allgemeine Aspekte der Methodik von NIS, der Datenerhebung im Projekt oder die Erfassung von Arzneimittelrisiken im Projekt. Zu beachten ist aber, dass diese Schulungen sehr zeit- und kostenintensiv sein können. Es bietet sich daher an, teilnehmende Apotheken für die Qualifizierung in regionale Gruppen zusammenzufassen.

Qualitätssichernde Maßnahmen in Form eines Monitorings können bei pseudonymisierter Datenerhebung in der Apotheke durchgeführt werden. Ferner könnte die Umsetzung der Logbuchmethode stichprobenartig in den Apotheken geprüft werden (siehe auch *Datenerhebung*).

### Arzneimittelsicherheit

Viele Präparate der Selbstmedikation werden bereits seit langem angewendet, so dass durch NIS nur wenig neue Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen generiert werden können. Die Erfassung der Arzneimittelsicherheit im Rahmen von NIS ist daher in erster Linie für Wirkstoffe relevant, die erst kürzlich aus der Verschreibungspflicht entlassen wurden. Generell basiert eine Freistellung aus der Verschreibungspflicht auf einer kritischen Nutzen-Risiko-Abwägung. Es existieren aber in der Regel keine Informationen zum bestimmungsgemäßen Gebrauch des Arzneimittels durch Patienten. Unter Umständen resultiert aus einem Fehlgebrauch ein anderes Neben- oder Wechselwirkungsspektrum als für das verschreibungspflichtige Arzneimittel (z. B. Überdosierung zur Erreichung „verschreibungspflichtiger“ Wirkstärken oder Unterdosierung aus Angst vor Nebenwirkungen). NIS können aber auch die Informationsbasis zu pflanzlichen oder homöopathischen Arzneimitteln erweitern, da hierzu oftmals nur wenig Erkenntnismaterial vorhanden ist. Die Untersuchung der Arzneimittelsicherheit betrifft somit nicht nur die Erfassung aufgetretener unerwünschter Arzneimittelwirkungen, sondern vor allem auch die Betrachtung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs. Insofern können Daten aus der Versorgungsrealität auch für ältere Präparate relevant sein. Ein zusätzlicher Vorteil der NIS in Apotheken liegt in der Möglichkeit zur systematischen Erfassung pharmazeutischer Mängel. Es empfiehlt sich in apothekenbasierten NIS den speziellen Erhebungsbogen der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) zu verwenden, der direkt an die AMK und in Kopie an das Studienzentrum geschickt werden kann.

### Fallzahlen

Aufgrund des deskriptiven Charakters von NIS erfolgt keine Fallzahlplanung im klassischen Sinne. Dennoch sollte die Zahl der einzuschließenden Apotheken und Patienten im Zusammenhang zum Studienziel abgeschätzt und begründet werden.

## Durchführung – Datenmanagement und Auswertung

### Dateneingabe und -verarbeitung

Die von den Apotheken oder Patienten erhobenen Daten sollten unmittelbar und exakt verarbeitet werden. Dies kann durch die Erstellung und Nutzung standardisierter Arbeitsanweisungen (SOP) für Dateneingabe, Datenkodierung und Datenkorrekturen und Umgang mit Fehlwerten unterstützt werden. Die Qualitätskontrolle beschränkt sich bei anonymisierten

Daten auf die Plausibilitätschecks bei der Dateneingabe, wie z. B. stichprobenartige Prüfung der eingegebenen Daten oder Zweiteingabe der Daten kombiniert mit einem File-Matching. Bei pseudonymisierten Daten sind Rückfragen über die teilnehmende Apotheke möglich.

### **Auswertung**

Für die Auswertung sollen alle Vorgänge, die von den Rohdaten zu den fertigen Ergebnissen führen, beschrieben werden. Dies umfasst auch die Beschreibung der genutzten Programme, Methoden und biometrischen Verfahren.

### **Abschluss**

#### **Abschlussbericht**

In angemessener Frist zum Ende der Datenerhebung ist ein Abschlussbericht zu erstellen. Grundlage des Abschlussberichtes ist der Beobachtungsplan. Im Abschlussbericht sollten folgende Punkte enthalten sein: Darstellung und Erläuterung der wesentlichen Ergebnisse, Ergebnisinterpretation und kritische Diskussion möglicher Einschränkungen der Studie (Bias, Einflussfaktoren, Repräsentativität) und Fazit für die Praxis.

#### **Archivierung**

Daten und Unterlagen der NIS sollten über einen Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt werden (elektronisch, Papierform).

#### **Publikation**

Auf Basis des Abschlussberichtes sollte die nicht-interventionelle Studie publiziert werden. Neben den Ergebnissen und dem Fazit für die Praxis sollten darin auch methodische Besonderheiten und Einschränkungen der Studie diskutiert werden.

---

## Literaturverzeichnis

---

- [1] Resch, K. Weniger Apotheken, mehr Arbeitsplätze, höhere Belastungen. *Pharm Ztg* **2010**, *155(17)*, 16–23.
- [2] Hughes, C.; McElnay, J.; Fleming, G. Benefits and risks of self medication. *Drug Saf* **2001**, *24*, 1027–1037.
- [3] Bradley, C.; Bond, C. Increasing the number of drugs available over the counter: arguments for and against. *Br J Gen Pract* **1995**, *45*, 553–556.
- [4] Bradley, C.; Riaz, A.; Tobias, R.; Kenkre, J.; Dassu, D. Patient attitudes to over-the-counter drugs and possible professional responses to self-medication. *Fam Pract* **1998**, *15*, 44–50.
- [5] Bradley, C.; Blenkinsopp, A. Over the counter drugs. The future for self medication. *Br Med J* **1996**, *312*, 835–837.
- [6] Klusen, N.; Fließgarten, A.; Nebling, T. *Informiert und selbstbestimmt*; Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden, 2009.
- [7] May, U. *Selbstmedikation in Deutschland: Eine ökonomische und gesundheitspolitische Analyse*; Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2002.
- [8] Puteanus, U. Initiative Apotheken und Public Health. *Zeitschrift BApÖD* **2008**, *1*, 15–16.
- [9] Jannung, M. Gesundheitsförderung – Der Apotheker sieht alle. *Pharm Ztg* **2009**, *154(51/52)*, 14.
- [10] Schaefer, M. Gesundheitsförderung als Chance für die Apotheken. *DAZ* **2009**, *149(24)*, 85–87.
- [11] Hersberger, K.; Tüller, N. Forschungslücke OTC. *Schweiz Apothekerztg* **2002**, *23*, 838–842.
- [12] Raspe, H. *Die Rolle nicht-interventioneller Studien im Rahmen der evidenz-basierten Medizin*; Das BfArM im Dialog. Bonn, 2006.
- [13] Dietrich, E. S.; Zierold, F. Neue rechtliche Grundlagen für Anwendungsbeobachtungen - Wandel in der Arzneimittelforschung? *KliFoRe* **2007**, *2(4)*, 103–109.

- [14] Gothe, H.; Schiffner-Rohe, J. Herausforderung der Anwendungsforschung für die Nutzenbewertung. *DZKF* **2006**, 50–53.
- [15] Rychlik, R. *Strategies in Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; The Haworth Press Inc., New York, 2002.
- [16] Dietrich, E. S.; Zierold, F. Nicht-interventionelle Studien - Wem nützen sie wirklich? *Gesundh Ökon Qual manag* **2007**, *12*, 213–214.
- [17] Freemantle, N.; Blonde, L.; Bolinder, B.; Gerber, R. A.; Hobbs, R.; Martinez, L.; Ross, S. Real-world trials to answer real-world questions. *Pharmacoeconomics* **2005**, *23*, 747–754.
- [18] *Verkehrsfähige Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des BfArM*; Bundesinstitut für Arzneimittel and Medizinprodukte, 2010; www.bfarm.de; letzter Zugriff: 2010-05-01.
- [19] Rücker, D. Kooperationen – Nicht jedermanns Sache. *Pharm Ztg* **2008**, *153(24)*, 40–42.
- [20] Roberts, A. S.; Benrimoj, S.; Chen, T.; Williams, K.; Aslani, P. Implementing cognitive services in community pharmacy: a review of facilitators used in practice change. *Int J Pharm Pract* **2006**, *14*, 163–170.
- [21] Roberts, A. S.; Benrimoj, S. I.; Chen, T. F.; Williams, K. A.; Aslani, P. Practice change in community pharmacy: quantification of facilitators. *Ann Pharmacother* **2008**, *42*, 861–868.
- [22] Hämmerlein, A.; Griese, N.; Schulz, M. Survey of drug-related problems identified by community pharmacies. *Ann Pharmacother* **2007**, *41*, 1825–1832.
- [23] Lewinski, D.; Wind, S.; Belgardt, C.; Plate, V.; Behles, C.; Schweim, H. G. Prevalence and safety-relevance of drug-related problems in German community pharmacies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **2010**, *19*, 141–149.
- [24] Müller, U.; Hämmerlein, A.; Casper, A.; Schulz, M. Community pharmacy-based intervention to improve self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetic patients. *Pharm Pract* **2006**, *4(4)*, 195–203.
- [25] Mangiapane, S.; Schulz, M.; Mühlig, S.; Ihle, P.; Schubert, I.; Waldmann, H. C. Community pharmacy-based pharmaceutical care for asthma patients. *Ann Pharmacother* **2005**, *39*, 1817–1822.
- [26] Radtke, M.; Lee-Seifert, C.; Rustenbach, S.; Schäfer, I.; Augustin, M. Patientennutzen und Anwendungsmerkmale der Behandlung irritierter Haut mit dexpanthenolhaltiger Salbe. *Hautarzt* **2009**, *60*, 414–419.
- [27] BAH: Versandhandel und OTC. *Pharm Ztg* **2010**, *155(16)*, 14.
- [28] Schweim, J.; Schweim, H. Das Ausmaß der Arzneimittel-Pick-ups. *DAZ* **2008**, *148(45)*, 62–64.
- [29] Roberts, R.; Kennington, E. Pharmacy practice research has an impact on each and every pharmacist. *Pharm J* **2010**, *284*, 267–268.

- [30] Mays, N. *A new age for pharmacy practice research: promoting evidence-based practice in pharmacy*; Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1997.
- [31] Roberts, R.; Kennington, E. What are the benefits for pharmacists of engaging in practice research? *Pharm J* **2010**, *284*, 291–292.
- [32] Roberts, R.; Kennington, E. Getting involved in pharmacy research. *Pharm J* **2010**, *284*, 365–367.
- [33] Feletto, E.; Wilson, L. K.; Roberts, A. S.; Benrimoj, S. I. Flexibility in community pharmacy: a qualitative study of business models and cognitive services. *Pharm World Sci* **2010**, *32*, 130–138.
- [34] Armour, C.; Brilliant, M.; Krass, I. Pharmacists' views on involvement in pharmacy practice research: strategies for facilitating participation. *Pharm Pract* **2007**, *5*, 59–66.
- [35] Feletto, E.; Roberts, A.; Benrimoj, S. *Barriers and change management*; Pharmaceutical Care Network Europe Conference, Göteborg (Vortrag), 2007.
- [36] Behles, C.; Schweim, H. AWB zwischen Forschung und Marketing – Vorschläge zur Verbesserung der Rahmenbedingungen von Anwendungsbeobachtungen. *DAZ* **2009**, *149(47)*, 70–74.
- [37] de Mey, C. Sinn und Unsinn von Anwendungsbeobachtungen. *Med Klin* **2000**, *95(1)*, 56–62.
- [38] Hasford, J.; Lamprecht, T. Company observational post-marketing studies: drug risk assessment and drug research in special populations – a study based analysis. *Eur J Clin Pharmacol* **1998**, *53*, 369–371.
- [39] Middeke, M. Nicht nur beobachten, auch publizieren – Neues Potential für die alte AWB. *Dtsch med Wschr* **2003**, *128*, 857–858.
- [40] Müller, C. Notwendig: mehr Transparenz und Wissenschaftlichkeit. *Dtsch Arztebl* **2009**, *106(42)*, A2042–2044.
- [41] Pigeot, I.; Windeler, J. Klinische Prüfungen nach der Zulassung. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* **2005**, *48*, 580–585.
- [42] Zierold, F. *Evaluation der wissenschaftlichen Qualität von Anwendungsbeobachtungen*; Masterarbeit. Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2007.
- [43] Kunz, R.; Ollenschläger, B.; Raspe, H.; Jonitz, G.; Donner-Banzhoff, N. *Lehrbuch der evidenzbasierten Medizin in Klinik und Praxis*; Deutscher Ärzteverlag, Berlin, 2007.
- [44] Günther, J. *Anleitung zur Bewertung klinischer Studien*; Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2001.
- [45] Müllner, M. *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik*; Springer Verlag, Wien New York, 2005.
- [46] Trampisch, H.; Windeler, J. *Medizinische Statistik*; Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2000.

- [47] *Glossary of Terms in The Cochrane Collaboration Version 4.2.5*; The Cochrane Collaboration, 2005.
- [48] Gordis, L. *Epidemiologie*; Verlag im Kilian, Marburg, 2001.
- [49] Hennekens, C. H.; Buring, J. E. *Epidemiology in Medicine*; Little, Brown and Company, Boston Toronto, 1987.
- [50] Hasford, J.; Irl, C. Assessing the safety of drugs in Pregnancy. *Drug Saf* **2000**, *22*, 169–177.
- [51] Kienle, G.; Kiene, H. Kriterien für die Erstellung therapeutischer Einzelfallberichte. *Mercurstab* **2003**, *56*, 2–5.
- [52] Ahrens, W.; Pigeot, I. *Handbook of Epidemiology*; Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2005.
- [53] Bortz, J.; Doering, N. *Forschungsmethoden und Evaluation*; Spinger Verlag, Heidelberg, 2005.
- [54] Bertelsmann, A. *Methoden und Anwendungsgebiete der Pharmakoepidemiologie*; Dissertation. Humboldt-Universität Berlin, 1994.
- [55] *Introduction to Drug Utilization Research*; World Health Organization, 2003.
- [56] Bestehorn, K. Medizinische Register: ein Beitrag zur Versorgungsforschung. *Med Klin* **2005**, *100(11)*, 722–728.
- [57] Wegscheider, K. Medizinische Register. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* **2004**, *47*, 416–421.
- [58] Porta, M.; Greenland, S.; Last, J. *Dictionary of Epidemiology*; Oxford University Press Inc., New York, 2008.
- [59] Victor, N.; Windeler, J.; Hasford, J.; Köpck, W.; Linden, M.; Michaelis, J.; Röhmel, J.; Schäfer, H. Empfehlungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen. *Inform Biom Epidemiol Med Biol* **1997**, *28*, 247–252.
- [60] Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. *Bundesanzeiger* **1998**, *229*, 16884.
- [61] *Gemeinsame Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen (Entwurfassung)*; Bundesinstitut für Arzneimittel and Medizinprodukte and Paul-Ehrlich Institut, 09.05.2007; [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de); letzter Zugriff: 2010-05-01.
- [62] Nieber, K.; Lehmacher, W. Anwendungsbeobachtungen in der Apotheke – Möglichkeiten und Grenzen. *MMP* **2009**, *32*, 301–306.
- [63] Windeler, J. Verharren in der Schmutzedecke. *Dtsch Arztebl* **2000**, *97(42)*, A2756–2757.
- [64] Johne, A.; Gerloff, T.; Mai, I. [Clinical drug investigations – Definition of terms]. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* **2005**, *48*, 397–400.

- [65] Dietrich, E. S. *Grundlagen der Pharmakoepidemiologie und Pharmakökonomie*; Govi Verlag, Eschborn, 2002.
- [66] Wadepuhl, M. *Can postmarketing surveillance studies (Anwendungsbeobachtungen) give meaningful answers to important questions? A critical discussion of 5 examples*; Proceedings of the International Conference on Nonrandomized Comparative Clinical Studies. Heidelberg, 1997.
- [67] Grimes, D. A.; Schulz, K. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* **2002**, *359*, 341–344.
- [68] Gray, M. *Evidence-based Healthcare - How to make Health Policy and Management Decisions*, 2nd ed.; Harcourt Publishers Limited, London, 2001.
- [69] *DIRECTIVE 2001/20/EC – on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use*; The European Parliament and the Council of the European Union, 2001.
- [70] *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 10 (EudraLex) – Guidance Documents Applying to Clinical Trials - Questions & Answers (Version 4.0)*; European Commission, 2009.
- [71] Linden, M. Leitlinien zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen (AWB) in der Psychopharmakotherapie. *Nervenarzt* **1994**, *65*, 638–644.
- [72] Kraft, K.; Loew, D.; Schneider, B.; Kemper, F. Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen – Empfehlungen der Gesellschaft für Phytotherapie. *Drug Res* **1997**, *47*, 990–994.
- [73] Koch, A.; Windeler, J.; Abel, U. Anwendungsbeobachtungen: zu Begriff und Nutzen. *Med Klin* **1996**, *91(2)*, 103–105.
- [74] de la Haye, R.; Herbold, M. *Anwendungsbeobachtungen – Leitfaden für die praktische Durchführung*; Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2006.
- [75] Schriever, J.; Schwarz, G.; Steffen, C.; Krafft, H. [The authorization of clinical trials by the federal authorities]. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* **2009**, *52*, 377–386.
- [76] Kloesel, A.; Cyran, W. *Arzneimittelrecht – Kommentar*; Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2010.
- [77] Wink, K. *Anwendungsbeobachtung in der ärztlichen Praxis*; Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, 2003.
- [78] Wachenhausen, H.; Sträter, B. Post-Authorisation Safety Studies (PASS): Neue Anforderungen an Anwendungsbeobachtungen? *Pharma Recht* **2008**, *4*, 177–81.
- [79] *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 9 a (EudraLex) – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*; European Commission, 2004.

- [80] *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 9 a (EudraLex) – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*; European Commission, 2008.
- [81] McCully, S. *Non-Interventional Studies - Considerations when Managing and Conducting Non-Interventional Studies in Europe (Part 1)*; Compliance Healthcheck Consulting UK Ltd., Contin, 2009.
- [82] Sudhop, T. Nicht-interventionelle Studien: Leistungsfähige Alternativen für den Erkenntnisgewinn? *Forum Seminar – Nicht-interventionelle Studien, Bonn*, 2008.
- [83] Weingärtner, U. *Die Anwendungsbeobachtung in der Apotheke - Methodik und Evaluierung*; Govi Verlag, Eschborn, 2005.
- [84] *Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP)*; International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE), 2007.
- [85] Kurth, B.; Hense, H.; Hoffmann, W.; Latza, U.; Terschüren, C. *Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischen Praxis (GEP)*; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie, 2008.
- [86] Kraft, K.; Loew, D.; Schneider, B.; Kemper, F. Empfehlungen der Gesellschaft für Phytotherapie (GPHY) zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. *Klin Pharmakol akt* **1996**, *7*, 76–83.
- [87] Windeler, J.; Victor, N. Kommentar zur Veröffentlichung im Bundesanzeiger aus der Ad hoc-Kommission der GMDS – Empfehlung zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. *DZKF* **1999**, *2*, 44–45.
- [88] Schalla, W.; Engels, A. Soventol HydroCort 0,5 % – Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie. *Pharm Ztg* **2009**, *154(40)*, 106–109.
- [89] Tietz, H.-J.; Becker, N. Akute Vaginalmykose: Vergleichende Untersuchung der 1- und 3-Tage-Therapie mit Clotrimazol. *Pharm Ztg* **2009**, *154(16)*, 58–62.
- [90] Petersen-Braun, M.; Gessner, U. OTC-Arzneimittel – Was wir von Feldstudien lernen können. *Pharm Ztg* **2000**, *145(1) Suppl*, 1–8.
- [91] Weingärtner, U.; Petersen-Braun, M. Verantwortungsvoller Umgang mit Antacida. *Pharm Ztg* **2001**, *146(50)*, 4376–81.
- [92] Becker, N. Bifonazol-Creme in der Selbstmedikation. *Pharm Ztg* **2002**, *147(44)*, 16–21.
- [93] Birnbaum, U.; Schaefer, M.; Verheyen, F.; Schulz, M.; Mast, O.; Evers, T. Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit Fettstoffwechselstörungen. *Pharm Ztg* **2003**, *148(43)*, 3848–3853.
- [94] Bode-Böger, S.; Petersen-Braun, M.; Havertz, B.; Yekrangi-Hartmann, C. Sachgerechter Umgang mit Schmerzmitteln. *Pharm Ztg* **2003**, *148(34)*, 14–16.
- [95] Hasford, J.; Fagerstrom, K.; Haustein, K. A naturalistic cohort study on effectiveness, safety and usage pattern of an over-the-counter nicotine patch. *Eur J Clin Pharmacol* **2003**, *59*, 443–447.

- [96] Petersen-Braun, M.; Becker, N. Bifonazol-Gel – Selbstmedikation bei Fußpilz. *Pharm Ztg* **2003**, *148(30)*, 16–18.
- [97] Riebeling, A.; Unkauf, M. Rhino-Studie: Schnupfenbehandlung in der Selbstmedikation. *DAZ* **2004**, *144(4)*, 109–11.
- [98] Weingärtner, U.; Petersen-Braun, M. Simethicon bei Säuglingskoliken wirksam und verträglich. *Pharm Ztg* **2004**, *149(28)*, 34–39.
- [99] Weingärtner, U.; Petersen-Braun, M. Kombination von Pankreatin und Simecicon ist wirksam und gut verträglich. *Pharm Ztg* **2004**, *149(51)*, 21–25.
- [100] Gessner, U.; Petersen-Braun, M. AWB Aspirin Complex – Bewährt gegen Halsweh, Schnupfen und erkältungsbedingte Schmerzen. *Pharm Ztg* **2005**, *150(28)*, 35–40.
- [101] Gillissen, A.; Hinkel, U. Behandlung von Halsschmerzen mit Ambroxol-haltigen Lutschtabletten. *MMP* **2005**, *28(11)*, 399–403.
- [102] Schröder, H. Selbstmedikation mit Acetylsalicylsäure wirksam und gut verträglich. *Pharm Ztg* **2005**, *150(21)*, 36–44.
- [103] Gessner, U.; Petersen-Braun, M.; Krauss, C. Anwendungsbeobachtung zu Aspirin – Tablette versus Brausetablette. *Pharm Ztg* **2006**, *151(35)*, 26–37.
- [104] Korting, H.; Burkard, T.; Unkauf, M.; Schaffrik, M. Fußpilzerkrankung: Therapie mit Terbinafin-Creme. *DAZ* **2006**, *146(25)*, 75–78.
- [105] Schulz, M.; Hämmerlein, A.; Hinkel, U.; Weis, G.; Gillissen, A. Safety and usage pattern of an over-the-counter ambroxol cough syrup: a community pharmacy-based cohort study. *Int J Clin Pharmacol Ther* **2006**, *44*, 409–421.
- [106] Belgardt, C.; Fintelmann, V.; Schubert-Zsilavec, M.; Funk, P.; Niestroj, M. Crataegus in der Empfehlung des Apothekers. *DAZ* **2007**, *31*, 3489–3494.
- [107] Göbel, H.; Gessner, U.; Petersen-Braun, M.; Weingärtner, U. Acetylsalicylsäure bei der Selbstmedikation von Migränekopfschmerzen: Eine apothekenbasierte Analyse. *Schmerz* **2007**, *21*, 49–56.
- [108] Korting, H.; Unkauf, M. Apothekenbasierte Befragung zu Fenistil Hydrocort. *Pharm Ztg* **2007**, *152(12)*, 68–71.
- [109] Krall, B. Apotheken Patientenbefragung zu Ibuprofen-Lysinat. *Pharm Ztg* **2007**, *152(20)*, 86–89.
- [110] Laven, A. Wertvolle Daten aus der Apotheke. *Pharm Ztg* **2007**, *152(38)*, 20–30.
- [111] Tietz, H.-J.; Becker, N.-H. Bifonazol in der Selbstmedikation bei Nagelmykosen. *Pharm Ztg* **2007**, *152(42)*, 30–36.
- [112] Grunthal, S.; Gessner, U. Symptomatische Therapie von Erkältungskrankheiten mit Kombinationspräparaten. *Pharm Ztg* **2008**, *153(4)*, 230–240.

- [113] Hinkel, U.; Schuijt, C.; Erckenbrecht, J. OTC laxative use of sodium picosulfate a results of a pharmacy-based patient survey (cohort study). *Int J Clin Pharmacol Ther* **2008**, *46*, 89–95.
- [114] Linden, M.; Wurzenhof, K.; Ploch, M.; Schaefer, M. Self medication with St. John's wort in depressive disorders: an observational study in community pharmacies. *J Affect Disord* **2008**, *107*, 205–210.
- [115] Knopf, H.; Melchert, H. U. *Bundes-Gesundheitssurvey: Arzneimittelgebrauch – Konsumverhalten in Deutschland*; Robert-Koch-Institut, 2003.
- [116] Sinclair, H.; Bond, C.; Hannaford, P. Long term follow-up studies of users of nonprescription medicines purchased from community pharmacies: some methodological issues. *Drug Saf* **2001**, *24*, 929–938.
- [117] Krska, J.; John, D.; Hansford, D.; Kennedy, E. Drug utilization evaluation of nonprescription H<sub>2</sub>-receptor antagonists and alginate-containing preparations for dyspepsia. *Br J Clin Pharmacol* **2000**, *49*, 363–368.
- [118] Kennedy, E.; Krska, J.; John, D.; Hansford, D. Effect of incentives on recruitment and response rate in a community-based pharmacy practice study. *Int J Pharm Pract* **1999**, *7*, 80–85.
- [119] Willison, D. J.; Gaebel, K. A.; Borden, E. K.; Levine, M. A.; Poston, J. W.; Goldsmith, C. H.; Wong, B. Experience in the development of a postmarketing surveillance network: the pharmacy medication monitoring program. *Ann Pharmacother* **1995**, *29*, 1208–1213.
- [120] Mehuys, E.; Van Bortel, L.; Annemans, L.; Remon, J. P.; Van Tongelen, I.; Van Ganse, E.; Laforest, L.; Chamba, G.; Brusselle, G. Medication use and disease control of asthmatic patients in Flanders: a cross-sectional community pharmacy study. *Respir Med* **2006**, *100*, 1407–1414.
- [121] Sinclair, H.; Bond, C.; Hannaford, P. Pharmacovigilance of over-the-counter products based in community pharmacy: a feasible option? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **1999**, *8*, 479–491.
- [122] Haag, G.; Diener, H.; May, A.; Meyer, C.; Morck, H.; Straube, A.; Wessely, P.; Evers, S. Selbstmedikation bei Migräne- und beim Kopfschmerz vom Spannungstyp – Evidenzbasierte Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft und der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft. *Pharm Ztg* **2009**, *154(21) Suppl.*, 3–22.
- [123] Nieber, K. Mehr Glaubwürdigkeit bei AWBs. *Pharm Ztg* **2007**, *152(32)*, 62.
- [124] Emmerton, L.; Shaw, J.; Gauld, N.; Tucker, I.; Pethica, D. A Pharmacy-Based Survey on the Usage of Cataflam: Methodological Issues. *J Pharm Mark Manage* **2000**, *13(3)*, 85–99.
- [125] Shaw, J.; Gauld, N.; Emmerton, L.; Tucker, I.; Pethicas, B. Usage of diclofenac potassium (Catflam) when purchased as a non-prescription medicine in New Zealand. *J Soc Adm Pharm* **2000**, *17*, 169–175.

- [126] Shaw, J.; Ferry, D.; Pethica, D.; Brenner, D.; Tucker, I. Usage patterns of transdermal nicotine when purchased as a non-prescription medicine from pharmacies. *Tob Control* **1998**, *7*, 161–167.
- [127] Gauld, N.; Shaw, J.; Emmerton, L.; Pethica, B. Surveillance of a recently switched non-prescription medicine (diclofenac) using a pharmacy-based approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **2000**, *9*, 207–214.
- [128] Lantéri-Minet, M.; Auray, J. P.; El Hasnaoui, A.; Dartigues, J. F.; Duru, G.; Henry, P.; Lucas, C.; Pradalier, A.; Chazot, G.; Gaudin, A. F. Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* **2003**, *102*, 143–149.
- [129] Hersberger, K. E.; Renggli, V. P.; Nirikko, A. C.; Mathis, J.; Schwegler, K.; Bloch, K. E. Screening for sleep disorders in community pharmacies—evaluation of a campaign in Switzerland. *J Clin Pharm Ther* **2006**, *31*, 35–41.
- [130] Honrubia Alujer, F.; Carbajal de Lara, J. A.; Cebrián Picazo, C.; Cuéllar Bolas, B.; Silvestre Molina, P.; Merino Campos, P.; López-Torres Hidalgo, R.; Gascón Escribano, M. J.; Martínez Tebar, E.; Cano Verdejo, T.; Andrés Cifuentes, E.; Salar Pomares, F.; Gómez Escribano, E.; Giménez Benítez, E.; Grupo de Investigación del COF Albacete, [Acceptance of replacement by generic medicines at community pharmacies]. *Aten Primaria* **2007**, *39*, 81–85.
- [131] Smith, F. *Research Methods in Pharmacy Practice*; Pharmaceutical Press, London, 2002.
- [132] Bultman, D.; Svarstad, B. Effects of pharmacist monitoring on patient satisfaction with antidepressant medication therapy. *J Am Pharm Assoc (Wash)* **2002**, *42*, 36–43.
- [133] Martins, A.; Miranda, A.; Mendes, Z.; Soares, M.; Ferreira, P.; Nogueira, A. Self-medication in a Portuguese urban population: a prevalence study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **2002**, *11(5)*, 409–414.
- [134] Shi, C. W.; Gralnek, I. M.; Dulai, G. S.; Towfigh, A.; Asch, S. Consumer usage patterns of nonprescription histamine<sub>2</sub>-receptor antagonists. *Am J Gastroenterol* **2004**, *99*, 606–610.
- [135] Crockett, J.; Taylor, S.; Grabham, A.; Stanford, P. Patient outcomes following an intervention involving community pharmacists in the management of depression. *Aust J Rural Health* **2006**, *14*, 263–269.
- [136] Shi, C. W.; Asch, S. M.; Fielder, E.; Gelberg, L.; Brook, R. H.; Leake, B.; Shapiro, M. F.; Dowling, P.; Nichol, M. Usage patterns of over-the-counter phenazopyridine (pyridium). *J Gen Intern Med* **2003**, *18*, 281–287.
- [137] Martins, A.; Ferreira, A.; da Costa, F.; Cabrita, J. How to measure (or not) compliance to eradication therapy. *Pharm Pract* **2006**, *4(2)*, 88–94.
- [138] Wazaify, M.; Hughes, C. M.; McElnay, J. C. The implementation of a harm minimisation model for the identification and treatment of over-the-counter drug misuse and abuse in community pharmacies in Northern Ireland. *Patient Educ Couns* **2006**, *64*, 136–141.

- [139] Grewar, J.; Matthews, J.; McMahon, A.; MacDonald, T. Capturing data on the use of over-the-counter medicine in community pharmacy: a methodological study. *Pharm J* **1997**, *259*, 736–739.
- [140] Göbel, R.; Schaefer, M. Blutdruckkontrolle in Apotheken – Ergebnisse zweier Studien in Brandenburg und Thüringen (Teil 1). *DAZ* **2003**, *143(8)*, 834–40.
- [141] Göbel, R.; Schaefer, M. Blutdruckkontrolle in Apotheken – Ergebnisse zweier Studien in Brandenburg und Thüringen (Teil 2). *DAZ* **2003**, *143(9)*, 946–50.
- [142] Göbel, R.; Schaefer, M. Blutdruckkontrolle in Apotheken – Ergebnisse zweier Studien in Brandenburg und Thüringen (Teil 3). *DAZ* **2003**, *143(12)*, 1314–26.
- [143] Layton, D.; Sinclair, H.; Bond, C.; Hannaford, P.; Shakir, S. Pharmacovigilance of over-the-counter products based in community pharmacy: methodological issues from pilot work conducted in Hampshire and Grampian, UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **2002**, *11*, 503–513.
- [144] Goode, J. V.; Swiger, K.; Bluml, B. M. Regional osteoporosis screening, referral, and monitoring program in community pharmacies: findings from Project ImPACT: Osteoporosis. *J Am Pharm Assoc (2003)* **2004**, *44*, 152–160.
- [145] Kennedy, D. T.; Giles, J. T.; Chang, Z. G.; Small, R. E.; Edwards, J. H. Results of a smoking cessation clinic in community pharmacy practice. *J Am Pharm Assoc (Wash)* **2002**, *42*, 51–56.
- [146] Grégoire, J. P.; Moisan, J.; Guibert, R.; Ciampi, A.; Milot, A.; Côté, I.; Gaudet, M. Tolerability of antihypertensive drugs in a community-based setting. *Clin Ther* **2001**, *23*, 715–726.
- [147] Osterhaus, J. T.; Dedhiya, S. D.; Ernst, M. E.; Osterhaus, M.; Mehta, S. S.; Townsend, R. J. Health outcomes assessment in community pharmacy practices: a feasibility project. *Arthritis Rheum* **2002**, *47*, 124–131.
- [148] Sinclair, H.; Bond, C.; Largue, G.; Price, D.; Hannaford, P. Community pharmacy provision of allergic rhinitis treatments: a longitudinal study of patient reported outcome. *Int J Pharm Pract* **2005**, *13*, 249–256.
- [149] Barbero González, A.; Álvarez de Toledo Saavedra, F.; Esteban Fernández, J.; Pastor-Sánchez, R.; Gil de Miguel, A.; Rodríguez Barrios, J. M.; García Cebrián, F.; Capdevilla Prim, C. [Management of vaccinations and prophylaxis of international travellers from community pharmacy (VINTAF study)]. *Aten Primaria* **2003**, *32*, 276–281.
- [150] Ernst, M. E.; Doucette, W. R.; Dedhiya, S. D.; Osterhaus, M. C.; Kumbera, P. A.; Osterhaus, J. T.; Townsend, R. J. Use of point-of-service health status assessments by community pharmacists to identify and resolve drug-related problems in patients with musculoskeletal disorders. *Pharmacotherapy* **2001**, *21*, 988–997.
- [151] Mårdby, A. C.; Akerlind, I.; Jörgensen, T. Beliefs about medicines and self-reported adherence among pharmacy clients. *Patient Educ Couns* **2007**, *69*, 158–164.

- [152] Müller, U.; Hämmerlein, A.; Casper, A.; Schulz, M. Evaluation der Durchführung von Glukoseselbstkontrollen in Apotheken (EDGAR). *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* **2006**, *4*, 9–17.
- [153] Saini, B.; Jogia, R.; Krass, I.; Armour, C. Evaluation of a practice-based research design using an asthma care model. *Int J Pharm Pract* **2002**, *10*, 177–84.
- [154] Saini, B.; Krass, I.; Armour, C. Development, implementation, and evaluation of a community pharmacy-based asthma care model. *Ann Pharmacother* **2004**, *38*, 1954–1960.
- [155] Zeolla, M. M.; Cerulli, J. Assessment of the effects of a community pharmacy women's health education program on management of menopause survey scores. *J Manag Care Pharm* **2004**, *10*, 442–448.
- [156] Hind, C. A.; Bond, C. M.; Lee, A. J.; van Teijlingen, E. R. Needs assessment study for community pharmacy travel medicine services. *J Travel Med* **2008**, *15*, 328–334.
- [157] Winstock, A. R.; Lea, T.; Sheridan, J. Patients' help-seeking behaviours for health problems associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug Alcohol Rev* **2008**, *27*, 393–397.
- [158] Winstock, A. R.; Lea, T.; Sheridan, J. Prevalence of diversion and injection of methadone and buprenorphine among clients receiving opioid treatment at community pharmacies in New South Wales, Australia. *Int J Drug Policy* **2008**, *19*, 450–458.
- [159] Emmerton, L. Behavioural aspects surrounding medicine purchases from pharmacies in Australia. *Pharm Pract* **2008**, *6(3)*, 158–164.
- [160] Naunton, M.; Peterson, G. M.; Jones, G. Pharmacist-provided quantitative heel ultrasound screening for rural women at risk of osteoporosis. *Ann Pharmacother* **2006**, *40*, 38–44.
- [161] Plunkett, A.; Lau, P.; Stewart, K.; Marks, R. Skin conditions in the pharmacy: consumer satisfaction and economic considerations. *Int J Pharm Pract* **2001**, *9*, 9–14.
- [162] Emmerton, L.; Shaw, J.; Kheir, N. Asthma management by New Zealand pharmacists: a pharmaceutical care demonstration project. *J Clin Pharm Ther* **2003**, *28*, 395–402.
- [163] John, D.; Krska, J.; Hansford, D. Are customers requesting medicines by name less likely to be advised or referred? Provision of over-the-counter H<sub>2</sub>-receptor antagonists and alginate products from pharmacies. *Int J Pharm Pract* **2003**, *11*, 33–39.
- [164] Abduekarem, A.; Sackville, M.; Morgan, R.; Hildreth, A. An assessment of the level of type 2 diabetes patients' satisfaction with community pharmacists services. *Pharm J* **2003**, *270*, 446–449.
- [165] Armour, C.; Bosnic-Anticevich, S.; Brilliant, M.; Burton, D.; Emmerton, L.; Krass, I.; Saini, B.; Smith, L.; Stewart, K. Pharmacy Asthma Care Program (PACP) improves outcomes for patients in the community. *Thorax* **2007**, *62*, 496–502.
- [166] Cerulli, J.; Zeolla, M. M. Impact and feasibility of a community pharmacy bone mineral density screening and education program. *J Am Pharm Assoc (2003)* **2004**, *44*, 161–167.

- [167] Costa, F. P.; Duggan, C.; van Mil, J. W. Assessing the pharmaceutical care needs of asthmatic patients. *Pharm World Sci* **2004**, *26*, 313–318.
- [168] Côté, I.; Moisan, J.; Chabot, I.; Grégoire, J. P. Health-related quality of life in hypertension: impact of a pharmacy intervention programme. *J Clin Pharm Ther* **2005**, *30*, 355–362.
- [169] Lefterova, A.; Getov, I. Study on consumers' preferences and habits for over-the-counter analgesics use. *Cent Eur J Public Health Aff* **2004**, *12(1)*, 43–45.
- [170] De Bolle, L.; Mehuys, E.; Adriaens, E.; Remon, J. P.; Van Bortel, L.; Christiaens, T. Home medication cabinets and self-medication: a source of potential health threats? *Ann Pharmacother* **2008**, *42*, 572–579.
- [171] Wong, I.; Chua, S.; Edmondson, H. Children's over-the-counter medicine pharmacoepidemiological (COPE) study. *Int J Pharm Pract* **2007**, *15*, 17–22.
- [172] Haggerty, S. A.; Cerulli, J.; Zeolla, M. M.; Cottrell, J. S.; Weck, M. B.; Faragon, J. J. Community pharmacy Target Intervention Program to improve aspirin use in persons with diabetes. *J Am Pharm Assoc (2003)* **2005**, *45*, 17–22.
- [173] Mehuys, E.; De Bolle, L.; Van Bortel, L.; Annemans, L.; Van Tongelen, I.; Remon, J. P.; Giri, M. Medication use and disease management of type 2 diabetes in Belgium. *Pharm World Sci* **2008**, *30*, 51–56.
- [174] Stewart, D.; Helms, P.; McCaig, D.; Bond, C.; McLay, J. Monitoring adverse drug reactions in children using community pharmacies: a pilot study. *Br J Clin Pharmacol* **2005**, *59*, 677–683.
- [175] Shi, C. W.; Asch, S. M.; Fielder, E.; Gelberg, L.; Nichol, M. B. Consumer knowledge of over-the-counter phenazopyridine. *Ann Fam Med* **2004**, *2*, 240–244.
- [176] Boyle, T. C.; Coffey, J.; Palmer, T. Men's health initiative risk assessment study: effect of community pharmacy-based screening. *J Am Pharm Assoc* **2004**, *44*, 569–577.
- [177] Sinclair, H.; Bond, C.; Hannaford, P. Over-the-counter ibuprofen: how and why is it used? *Int J Pharm Pract* **2000**, *8*, 121–127.
- [178] Sihvo, S.; Hemminki, E. Self medication and health habits in the management of upper gastrointestinal symptoms. *Patient Educ Couns* **1999**, *37*, 55–63.
- [179] Sihvo, S.; Hemminki, E. Self-medication of dyspepsia: how appropriate is it? *Scand J Gastroenterol* **1997**, *32*, 855–861.
- [180] Grewar, J.; Macdonald, T. Hay fever symptoms and over-the-counter remedies: a community pharmacy study. *Int J Pharm Pract* **1998**, *6*, 22–29.
- [181] Westerlund, T.; Allebeck, P.; Marklund, B.; Andersson, I. L.; Brånstad, J. O.; Sjöblom, M. Evaluation of a model for counseling patients with dyspepsia in Swedish community pharmacies. *Am J Health Syst Pharm* **2003**, *60*, 1336–1341.

- [182] Krass, I.; Taylor, S. J.; Smith, C.; Armour, C. L. Impact on medication use and adherence of Australian pharmacists' diabetes care services. *J Am Pharm Assoc (2003)* **2005**, *45*, 33–40.
- [183] Krass, I.; Mitchell, B.; Clarke, P.; Brilliant, M.; Dienaar, R.; Hughes, J.; Lau, P.; Peterson, G.; Stewart, K.; Taylor, S.; Wilkinson, J.; Armour, C. Pharmacy diabetes care program: analysis of two screening methods for undiagnosed type 2 diabetes in Australian community pharmacy. *Diabetes Res Clin Pract* **2007**, *75*, 339–347.
- [184] Hasford, J.; Moore, N.; Hoye, K. Safety and usage pattern of low-dose diclofenac when used as an over-the-counter medication: results of an observational cohort study in a community-based pharmacy setting. *Int J Clin Pharmacol Ther* **2004**, *42*, 415–422.
- [185] Phelan, M.; Akram, G.; Lewis, M.; Blenkinsopp, A.; Millson, D.; Croft, P. A community pharmacy-based survey of users of over-the-counter sleep aids. *Pharm J* **2002**, *269*, 287–290.
- [186] Hämmerlein, A.; Schulz, M. Apothekenbasierte Patientenbefragung zu Ambroxol Hustensaft. *Pharm Ztg* **2006**, *151(37)*, 32–40.
- [187] Motola, G.; Mazzeo, F.; Rinaldi, B.; Capuano, A.; Rossi, S.; Russo, F.; Vitelli, M. R.; Rossi, F.; Filippelli, A. Self-prescribed laxative use: a drug-utilization review. *Adv Ther* **2002**, *19*, 203–208.
- [188] Motola, G.; Russo, F.; Mazzeo, F.; Rinaldi, B.; Capuano, A.; Rossi, F.; Filippelli, A. Over-the-counter oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a pharmacoepidemiologic study in southern Italy. *Adv Ther* **2001**, *18*, 216–222.
- [189] O'Connor, J.; Seeto, C.; Saini, B.; Bosnic-Anticevich, S.; Krass, I.; Armour, C.; Smith, L. Healthcare professional versus patient goal setting in intermittent allergic rhinitis. *Patient Educ Couns* **2008**, *70*, 111–117.
- [190] Laforest, L.; Van Ganse, E.; Devouassoux, G.; Bousquet, J.; Chretien, S.; Bauguil, G.; Pacheco, Y.; Chamba, G. Influence of patients' characteristics and disease management on asthma control. *J Allergy Clin Immunol* **2006**, *117*, 1404–1410.
- [191] Laforest, L.; Van Ganse, E.; Devouassoux, G.; Osman, L. M.; Bauguil, G.; Chamba, G. Patient-reported adverse events under asthma therapy: a community pharmacy-based survey. *Clin Pharmacol Ther* **2007**, *82*, 167–172.
- [192] Laforest, L.; Van Ganse, E.; Devouassoux, G.; Osman, L. M.; Brice, K.; Massol, J.; Bauguil, G.; Chamba, G. Asthmatic patients' poor awareness of inadequate disease control: a pharmacy-based survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* **2007**, *98*, 146–152.
- [193] Laforest, L.; Van Ganse, E.; Devouassoux, G.; El Hasnaoui, A.; Osman, L. M.; Bauguil, G.; Chamba, G. Dispensing of antibiotics, antitussives and mucolytics to asthma patients: a pharmacy-based observational survey. *Respir Med* **2008**, *102*, 57–63.
- [194] Laforest, L.; Van Ganse, E.; Devouassoux, G.; Osman, L. M.; Pison, C.; El Hasnaoui, A.; Bauguil, G.; Chamba, G. Factors influencing dispensing of psychotropic medications to patients with asthma: a community pharmacy-based survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* **2008**, *100*, 230–236.

- [195] Fleming, G. F.; McElnay, J. C.; Hughes, C. M. Development of a community pharmacy-based model to identify and treat OTC drug abuse/misuse: a pilot study. *Pharm World Sci* **2004**, *26*, 282–288.
- [196] Fuchs, J. The provision of pharmaceutical advice improves patient vaccination status. *Pharm Pract* **2006**, *4(4)*, 163–167.
- [197] Whitehead, P.; Atkin, P.; Krass, I.; Benrimoj, S. Patient drug information and consumer choice of pharmacy. *Int J Pharm Pract* **1999**, *7*, 71–79.
- [198] 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*, 145–149.
- [199] Schulz, M.; Verheyen, F.; Mühlig, S.; Müller, J. M.; Mühlbauer, K.; Knop-Schneickert, E.; Petermann, F.; Bergmann, K. C. Pharmaceutical care services for asthma patients: a controlled intervention study. *J Clin Pharmacol* **2001**, *41*, 668–676.
- [200] Krishnan, H.; Schaefer, M. Evaluation of the impact of pharmacist's advice giving on the outcomes of self-medication in patients suffering from dyspepsia. *Pharm World Sci* **2000**, *22*, 102–108.
- [201] Bond, C.; Hannaford, P. Issues related to monitoring the safety of over-the-counter (OTC) medicines. *Drug Saf* **2003**, *26*, 1065–1074.
- [202] Herschel, M. *Das KliFo-Buch*; Schattauer GmbH, Stuttgart, 2009.
- [203] Barbero González, J. A.; Quintas Rodríguez, A. M.; Camacho, J. E. [Smoking cessation from the community pharmacy]. *Aten Primaria* **2000**, *26*, 693–696.
- [204] Côté, I.; Grégoire, J. P.; Moisan, J.; Chabot, I.; Lacroix, G. A pharmacy-based health promotion programme in hypertension: cost-benefit analysis. *Pharmacoeconomics* **2003**, *21*, 415–428.
- [205] Garrett, D. G.; Bluml, B. M. Patient self-management program for diabetes: first-year clinical, humanistic, and economic outcomes. *J Am Pharm Assoc (2003)* **2005**, *45*, 130–137.
- [206] Shibley, M. C.; Pugh, C. B. Implementation of pharmaceutical care services for patients with hyperlipidemias by independent community pharmacy practitioners. *Ann Pharmacother* **1997**, *31*, 713–719.
- [207] Summers, K. M.; Brock, T. P. Impact of pharmacist-led community bone mineral density screenings. *Ann Pharmacother* **2005**, *39*, 243–248.
- [208] Kresken, J. *Informationen zum Netzwerk Hautapotheke*; Gesellschaft für Dermopharmazie, 2008; [www.hautapotheke.de](http://www.hautapotheke.de); letzter Zugriff: 2010-05-01.
- [209] Wenzel, R. G.; Schommer, J. C.; Marks, T. G. Morbidity and medication preferences of individuals with headache presenting to a community pharmacy. *Headache* **2004**, *44*, 90–94.

- [210] Nokes, N. *The Definitive Guide to Project Management: The Fast Track to Getting the Job Done on Time and on Budget*; Financial Times, Prentice Hall, 2007.
- [211] Kuster, J.; Huber, E.; Lippmann, R.; Schmid, A.; Schneider, E.; Witschi, U.; Wüst, R. *Handbuch Projektmanagement*; Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2007.
- [212] Hippler, H. J.; Seidel, K. Schriftliche Befragung bei allgemeinen Bevölkerungstichproben - Untersuchungen zur Dillmanschen Total Design Method. *ZUMA-Nachrichten* **1985**, *9(16)*, 39–56.
- [213] Weingärtner, U. Talcid-Studie – Hydrotalcit bei symptom-orientierter Behandlung rasch und effektiv wirksam. *Pharm Ztg* **2007**, *33*, 2994–2996.
- [214] Konturek, J. W.; Weingärtner, U. Talcid-Studie: Antazidum bringt rasche Linderung bei Sodbrennen. *Pharm Ztg* **2007**, *152*, 2416–2418.
- [215] Holtmeier, W.; Holtmann, G.; Caspary, W. F.; Weingärtner, U. On-demand treatment of acute heartburn with the antacid hydrotalcite compared with famotidine and placebo: randomized double-blind cross-over study. *J Clin Gastroenterol* **2007**, *41*, 564–570.
- [216] Konturek, J. W.; Beneke, M.; Koppermann, R.; Petersen-Braun, M.; Weingärtner, U. The efficacy of hydrotalcite compared with OTC famotidine in the on-demand treatment of gastroesophageal reflux disease: a non-inferiority trial. *Med Sci Monit* **2007**, *13*, CR44–CR49.
- [217] Johnson, C.; Eccles, R. Acute cooling of the feet and the onset of common cold symptoms. *Fam Pract* **2005**, *22*, 608–613.
- [218] Häcker, F.; Kiefer, A.; Morck, H. Selbstmedikation von Erkältungssymptomen mit Katimun. *Pharm Ztg* **2010**, *155(9)*, 64–69.
- [219] Häcker, F.; Kiefer, A.; Morck, H. *Self-medication of common cold symptoms with Katimun: a non-interventional feasibility study in community pharmacies*; Pre-Satellite Meeting of the 2nd Pharmaceutical Sciences Fair & Exhibition, Nice (Posterbeitrag), 2009.
- [220] duFlorey, V.; Pearce, N.; Stewart, S. *Good Epidemiological Practice (GEP)*; International Epidemiological Association, 2007.
- [221] Mansmann, U.; Jensen, K.; Dirschedl, O. *Good Biometrical Practice in Medical Research*; Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (Universität Heidelberg), Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (LMU München).
- [222] 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*, 509–516.
- [223] Günther, J.; Nink, K.; Schröder, H.; Zawinell, A. *Was tun bei Sodbrennen? Säurebedingte Magen-Darm-Erkrankungen*; Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2006.
- [224] Holtmann, G.; Maldonado-Lopez, E.; Haag, S. Heartburn in primary care: problems below the surface. *J Gastroenterol* **2004**, *39*, 1027–1034.

- [225] Haag, S.; Andrews, J. M.; Katelaris, P. H.; Gapasin, J.; Galmiche, J. P.; Hunt, R.; Layer, P.; Malfertheiner, P.; Holtmann, G. Management of reflux symptoms with over-the-counter proton pump inhibitors: issues and proposed guidelines. *Digestion* **2009**, *80*, 226–234.
- [226] Martin, E. [Self medication with antacids and H<sub>2</sub> antihistaminics]. *Pharm Unserer Zeit* **2007**, *36*, 52–58.
- [227] Kulich, K.; Madisch, A.; Pacini, F.; Pique, J.; Regula, J.; Van Rensburg, C.; Ujszaszy, L.; Carlsson, J.; Halling, K.; Wiklund, I. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes* **2008**, *6*, 12.
- [228] Kulich, K.; Malfertheiner, P.; Madisch, A.; Labenz, J.; Bayerdörffer, E.; Miehleke, S.; Carlsson, J.; Wiklund, I. Psychometric validation of the German translation of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in patients with reflux disease. *Health Qual Life Outcomes* **2003**, *1*, 62.
- [229] Longstreth, G.; Bolus, R.; Naliboff, B.; Chang, L.; Kulich, K.; Carlsson, J.; Mayer, E.; Naesdal, J.; Wiklund, I. Impact of irritable bowel syndrome on patients' lives: development and psychometric documentation of a disease-specific measure for use in clinical trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **2005**, *17*, 411–420.
- [230] Hungin, A.; Raghunath, A.; Wiklund, I. Beyond heartburn: a systematic review of the extra-oesophageal spectrum of reflux-induced disease. *Fam Pract* **2005**, *22*, 591–603.
- [231] Wiklund, I.; Carlsson, R.; Carlsson, J.; Glise, H. Psychological factors as a predictor of treatment response in patients with heartburn: a pooled analysis of clinical trials. *Scand J Gastroenterol* **2006**, *41*, 288–293.
- [232] Eckardt, V. Wie gefährlich ist Sodbrennen? *Dtsch Arztebl* **2002**, *99(25)*, A1754–1759.
- [233] Atkinson, M.; Kumar, R.; Cappelleri, J.; Hass, S. Hierarchical construct validity of the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM version II) among outpatient pharmacy consumers. *Value Health* **2005**, *8 Suppl 1*, 9.
- [234] Naik Panvelkar, P.; Saini, B.; Armour, C. Measurement of patient satisfaction with community pharmacy services: a review. *Pharm World Sci* **2009**, *31*, 525–537.
- [235] Geitona, M.; Kyriopoulos, J.; Zavras, D.; Theodoratou, T.; Alexopoulos, E. C. Medication use and patient satisfaction: a population-based survey. *Fam Pract* **2008**, *25*, 362–369.
- [236] Shikiar, R.; Rentz, A. Satisfaction with medication: an overview of conceptual, methodologic, and regulatory issues. *Value Health* **2004**, *7*, 204–215.
- [237] Bharmal, M.; Payne, K.; Atkinson, M. J.; Desrosiers, M. P.; Morisky, D. E.; Gemmen, E. Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health Qual Life Outcomes* **2009**, *7*, 36.

- [238] Fujikawa, M.; Togo, T.; Yoshimi, A.; Fujita, J.; Nomoto, M.; Kamijo, A.; Amagai, T.; Uchikado, H.; Katsuse, O.; Hosojima, H.; Sakura, Y. Evaluation of subjective treatment satisfaction with antipsychotics in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **2008**, *32*, 755–760.
- [239] Wagner, M. [Antacids—efficient and reasonably priced]. *Pharm Unserer Zeit* **2007**, *36*, 33–37.
- [240] Stein, J.; Rösch, W. [H<sub>2</sub> blockers and antacids in gastrointestinal diseases]. *Pharm Unserer Zeit* **2007**, *36*, 38–43.
- [241] Weingärtner, U. *Die Anwendungsbeobachtung in der Apotheke als Instrument der Arzneimittelforschung für ein Arzneimittel nach der Zulassung: Methodik und Evaluierung an ausgewählten Praxisbeispielen*; Dissertation. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2004.
- [242] *Grundlagenstudie Gastro*; Bayer Vital GmbH, Köln, 2005.
- [243] Mehuys, E.; Bortel, L.; deBolle, L.; Tongelen, I.; Remon, J.; De Looze, D. Self-Medication of Upper Gastrointestinal Symptoms: A Community Pharmacy Study. *Ann Pharmacotherapy* **2009**, *43*(5), 890–898.
- [244] *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*; Robert-Koch-Institut Berlin, 2006.
- [245] Wiklund, I.; Bardhan, K. D.; Müller-Lissner, S.; Bigard, M. A.; Bianchi Porro, G.; Ponce, J.; Hosie, J.; Scott, M.; Weir, D.; Fulton, C.; Gillon, K.; Peacock, R. Quality of life during acute and intermittent treatment of gastro-oesophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group. *Ital J Gastroenterol Hepatol* **1998**, *30*, 19–27.
- [246] Bytzer, P. What makes individuals with gastroesophageal reflux disease dissatisfied with their treatment? *Clin Gastroenterol Hepatol* **2009**, *7*, 816–822.
- [247] Vakil, N.; van Zanten, S. V.; Kahrilas, P.; Dent, J.; Jones, R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* **2006**, *101*, 1900–1920.
- [248] Barlow, W. J.; Orlando, R. C. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology* **2005**, *128*, 771–778.
- [249] Adler, G.; Sawicki, P.; Francke, R.; Köbberling, J.; Ernst, E.; Windeler, J.; Augustin, M. *Diskussionsforum zur Nutzenbewertung im Gesundheitswesen - Begriffsdefinition und Einführung*; Gesundheitsforschungsrat (GFR), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), 2007.
- [250] *Dokumentation der 10. Sommertagung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 12. und 13. Juni 2009*; Bundesärztekammer, Berlin.
- [251] Weiß, C. *Basiswissen Medizinische Statistik*; Springer Verlag, Heidelberg, 2005.

- [252] Salas, M.; Hofman, A.; Stricker, B. Confounding by indication: an example of variation in the use of epidemiologic terminology. *Am J Epidemiol* **1999**, *149*, 981–983.
- [253] Strobe, W.; Jonas, K.; Hewstone, M. *Sozialpsychologie*; Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2003.
- [254] *Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 28. September 2009 (BGBl. I S. 3172, (3578)) geändert worden ist*; Regierung der Bundesrepublik Deutschland, 2009; p 3394.
- [255] Altman, D. G.; Bland, J. M. Missing data. *Br Med J* **2007**, *334*, 424.
- [256] Annemans, L.; Ollendorf, D. The missing link. managing missing data in economic evaluations. *ISPOR Connections* **2007**, 3–6.
- [257] Engels, J. M.; Diehr, P. Imputation of missing longitudinal data: a comparison of methods. *J Clin Epidemiol* **2003**, *56*, 968–976.
- [258] Schnell, R. *Antworten auf Nonresponse*; XXXVII. Kongress der deutschen Marktforschung, 2002.
- [259] Curran, D.; Molenberghs, G.; Aaronson, N.; Fossa, S.; Sylvester, R. Analysing longitudinal continuous quality of life data with dropout. *Stat Methods Med Res* **2002**, *11*, 5–23.
- [260] Fairclough, D. L. *Design and analysis of quality of life studies in clinical trials*; Chapman & Hall, London New York Washington DC, 2002.
- [261] Garrison, L. P.; Neumann, P. J.; Erickson, P.; Marshall, D.; Mullins, C. D. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health* **2007**, *10*, 326–335.
- [262] Heimann, S. *Wolfgang Zöller: "Patienten haben eine Menge Rechte" (Interview)*; 2010; www.medica.de; letzter Zugriff: 2010-05-01.
- [263] Acquadro, C.; Berzon, R.; Dubois, D.; Leidy, N.; Marquis, P.; Revicki, D.; Rothman, M. Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value Health* **2003**, *6*, 522–531.
- [264] Rothman, M.; Burke, L.; Erickson, P.; Leidy, N. K.; Patrick, D. L.; Petrie, C. D. Use of Existing Patient-Reported Outcome (PRO) Instruments and Their Modification: The ISPOR Good Research Practices for Evaluating and Documenting Content Validity for the Use of Existing Instruments and Their Modification PRO Task Force Report. *Value Health* **2009**, [Online early access]. DOI 10.1111/j.1524-4733.2009.00603.x. Published Online: 2009-09-25 (letzter Zugriff: 2010-05-10).
- [265] Rippe, K. Individuelle Therapieversuche in der Onkologie – Wo liegen die ethischen Probleme? *Ethik Med* **1998**, *10*, 91–105.

- [266] Rippe, K. [Individual therapeutic experiments. Ethical problems exemplified in oncology]. *Internist (Berl)* **1999**, *40*, 1243–1246.
- [267] *Versorgungsforschung*; Bundesministerium für Bildung und Forschung, 2008.
- [268] Hofmann, W.; Kurth, B.; Ohmann, C.; Pfaff, H.; Schwartz, F.; von Troschke, J. *Definition und Abgrenzung der Versorgungsforschung*; Arbeitskreis Versorgungsforschung beim Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer, 2004.
- [269] Barris Blundell, D.; Rodríguez Zarzuelo, C.; Sabio Sánchez, B.; Gutierrez, J. L.; Álvarez, E.; Navarro Visa, E.; Muñoz Valdés, O.; Garrido Jiménez, B.; Sánchez Gómez, R. Screening for osteoporosis among post-menopausal women in community pharmacy. *Pharm Pract* **2006**, *4(2)*, 95–101.
- [270] Grabenstein, J. D.; Guess, H. A.; Hartzema, A. G. People vaccinated by pharmacists: descriptive epidemiology. *J Am Pharm Assoc (Wash)* **2001**, *41*, 46–52.
- [271] Laforest, L.; Van Ganse, E.; Devouassoux, G.; Chretien, S.; Bauguil, G.; Pacheco, Y.; Chamba, G. Quality of asthma care: results from a community pharmacy based survey. *Allergy* **2005**, *60*, 1505–1510.
- [272] Laforest, L.; El Hasnaoui, A.; Pribil, C.; Ritleng, C.; Osman, L. M.; Schwalm, M. S.; Le Jeune, P.; Van Ganse, E. Asthma patients' self-reported behaviours toward inhaled corticosteroids. *Respir Med* **2009**, *103*, 1366–1375.
- [273] McGovern, E. M.; Mackay, C.; Hair, A.; Lindsay, H.; Bryson, S. M. Pharmaceutical care needs of patients with angina. *Pharm World Sci* **2001**, *23*, 175–176.
- [274] Westfall, G. R.; Narducci, W. A. A community-pharmacy-based callback program for antibiotic therapy. *J Am Pharm Assoc (Wash)* **1997**, *NS37*, 330–334.



---

## Glossar

---

### Bias

Der Begriff Bias bezeichnet den verzerrenden Effekt systematischer Fehler auf die Ergebnisse von Studien. Die Ursachen für Bias liegen in der Regel in Design und Durchführung der Studie. Selektionsbias tritt auf, wenn aufgrund von Design und Durchführung Unterschiede zwischen zwei Gruppen auftreten, wie z. B. Interventions- und Kontrollgruppe. In der Regel lassen sich Patienten nie homogen auf beide Gruppen aufteilen, sodass eine Strukturgleichheit nicht gegeben ist. Hinsichtlich bekannter Unterschiede können epidemiologische Methoden zur Strukturangleichung angewendet werden, wie z. B. das paarweise Matching, statistische Adjustierungsverfahren oder die Verwendung von Propensity-Scores. Die wirksamste Methode zur Gewährleistung der Strukturgleichheit bildet die Randomisierung, da damit auch unbekannte Einflüsse kontrolliert werden können. Bias kann aber nicht nur bei der Auswahl der Studienpopulation, sondern auch bei der Erstellung systematischer Reviews (Sprach- oder Publikationsbias), bei der Durchführung von Studien (Attrition-Bias, Behandlungsbias), bei der Analyse oder Interpretation der Daten (*Missing data*-Bias,) auftreten [43, 44, 48, 68].

### Confounder

Unter Confounder versteht man nicht den Fehler in einer Studie (siehe Bias), sondern (Stör-)Faktoren, die das Ergebnis einer Studie beeinflussen können [44, 48, 251]. Untersucht man beispielsweise den Zusammenhang zwischen Magenbeschwerden und Alkoholkonsum, so müssen weitere Einflussfaktoren für den vermuteten Zusammenhang in Betracht gezogen werden, wie z. B. Einnahme bestimmter Medikamente (Glucocortikoide, nicht-steroidale Antirheumatika). Weitere mögliche Confounder sind Alter, Geschlecht, Sozialstatus, Indikation für eine Behandlung oder der Schweregrad einer Erkrankung [48, 252]. Werden Confounder in der Studiendurchführung nicht berücksichtigt, können sie zum Studienfehler werden (Confounding Bias). Confounder können zum einen bei der Planung und Durchführung (Matching) oder in der Datenanalyse (Stratifizierung, Adjustierung) berücksichtigt werden [45, 48].

### EudraLex

Bezeichnung für die Sammlung von Gesetzen und Regularien der Europäischen Union zu Arzneimitteln. Die Sammlung umfasst 10 Bände zu folgenden Themenkomplexen: Humanarzneimittel, klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln, Tierarzneimittel, Herstellung von Human- und Tierarzneimitteln.

### Hawthorne-Effekt

Der Hawthorne-Effekt kann auftreten, wenn sich Personen darüber bewusst sind, dass sie beobachtet werden. Dies besitzt Auswirkungen auf das Verhalten der Personen. Erstmals beschrieben wurde der Effekt in Studien, die in den 1920er Jahren in den Hawthorne-Werken der *Western Electric Company* zur Erhöhung der Arbeitsleistung durchgeführt wurden [253]. Es zeigte sich, dass allein durch die Anwesenheit der Forscher und die Durchführung der Studie die Motivation der Arbeiter und damit die Arbeitsleistung erhöht wurde. In Beobachtungsstudien kann dadurch die externe Validität beeinträchtigt sein, weil die Studienresultate möglicherweise durch die Studie erst hervorgerufen wurden [249].

### ICH

Die ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) wurde 1990 gegründet und verfolgt das Ziel der Vereinheitlichung von Zulassungsbedingungen in Europa, USA und Japan. Die ICH erarbeitete z. B. die Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis oder zur Guten Herstellungspraxis. In der Europäischen Union werden die Leitlinien bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) vom Ausschuss für Humanarzneimittel übernommen und besitzen damit einen bindenden Charakter, von dem nur in begründeten Ausnahmefällen abgewichen werden kann.

### Klinische Prüfung

„Klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen“ [254]

### Machbarkeitsstudie

Eine Machbarkeitsstudie prüft die Umsetzung bzw. Durchführbarkeit von möglichen Lösungsansätzen. Der Begriff (*engl. Feasibility Study*) stammt ursprünglich aus dem Fachgebiet des Projektmanagements. Im Rahmen dieser Studien werden Vor- und Nachteile von Lösungsansätzen analysiert und Erfolgsaussichten kritisch hinterfragt.

### Missing data

Das Phänomen *Missing data* kann in allen epidemiologischen Studienarten auftreten. Die Ermittlung von Ursachen, die Vermeidung, aber auch die Handhabung fehlender Daten spielt daher eine wichtige Rolle um systematische Verzerrung von Studienergebnissen zu vermeiden [255, 256].

Je nachdem, ob die Daten zufällig oder systematisch fehlen, unterscheidet man im Wesentlichen drei Mechanismen für *Missing data* [257–260]:

- *Missing Completely at Random (MCAR)*: Hierbei ist der Ausfall der Variablen  $y$  unabhängig vom Wert  $y$  und vom Wert anderer Variablen  $x$ . Dies ist der Fall, wenn z. B. ein Patient die betreuende Apotheke aufgrund eines Umzuges wechselt.

- *Missing at Random (MAR)*: Bei MAR ist der Ausfall der Variablen  $y$  unabhängig vom Wert  $y$ , wird aber vom Wert anderer Variablen  $x$  beeinflusst. In diesem Zusammenhang ist beispielsweise die Abhängigkeit der Motivation zum Ausfüllen des Fragebogens (Compliance) vom Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) zu nennen.
- *Not Missing at Random (NMAR)*: Das systematische Fehlen von Daten (NMAR) tritt auf, wenn der Ausfall von  $y$  durch den Wert von  $y$  beeinflusst wird. So lassen z. B. medikamentenabhängige Patienten die „unangenehme Frage“ nach dem Arzneimittelverbrauch unbeantwortet.

Im Rahmen einer Studie können *Missing data* monoton (terminal dropout) oder nicht monoton (intermittent) auftreten. Im ersten Fall werden vom Patienten ab einem bestimmten Punkt in der Beobachtung keine Angaben mehr gemacht; im zweiten Fall fehlen zu bestimmten Zeiten der Beobachtung Angaben. Die Auswahl geeigneter Methoden zur Imputation von fehlenden Werten richtet sich nach den jeweilig zugrunde liegenden Mechanismen.

### Nicht-interventionelle Prüfung

Eine „nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis; soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21 a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung“ [254].

### Non-interventional Trial (NIS)

“A study where the medicinal product(s) is (are) prescribed in the usual manner in accordance with the terms of the marketing authorisation. The assignment of the patient to a particular therapeutic strategy is not decided in advance by a trial protocol but falls within current practice and the prescription of the medicine is clearly separated from the decision to include the patient in the study. No additional diagnostic or monitoring procedures shall be applied to the patients and epidemiological methods shall be used for the analysis of collected data” [69].

### Off-Label Use

Der Begriff bezeichnet den Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Indikation, der zugelassenen Dosierung oder des zugelassenen Behandlungszeitraumes.

### Outcome

Das Ergebnis einer medizinischen Therapie oder Maßnahme wird als Outcome (Endpunkt) bezeichnet. Outcomes einer Untersuchung können beispielsweise veränderte Laborparameter (z. B. Cholesterinspiegel, Blutdruck etc.), Hospitalisierungsraten, aber auch die Verbesserung der Lebensqualität sein. In der Regel kann man Outcomes in drei Klassen unterteilen [261]:

- Klinische Outcomes (Blutdruck, Blutzucker etc.)
- Ökonomische Outcomes (Annahmen zu medizinischem und nichtmedizinischem Ressourcenverbrauch bzw. dessen Kosten)
- Patient-reported Outcomes

Während es sich bei klinischen und ökonomischen Outcomes oftmals um objektive („sichtbare Outcomes“) Kriterien handelt, die durch den Betrachter erhoben werden, umfassen vom Patienten erhobene Outcomes alle Aussagen, die direkt vom Patienten stammen und Auskunft über seinen Gesundheitszustand und/oder seine Behandlung geben.

#### Patient empowerment

Unter *Patient empowerment* wird ein Konzept verstanden, das den Willen des Patienten zu mehr Eigenverantwortung berücksichtigt. Der Begriff umfasst zum einen die Stärkung der Patientenrechte, zum anderen aber auch die Steigerung der Verantwortung für die eigene Gesundheit. Der Patient wird als Partner auf Augenhöhe betrachtet und als fester Bestandteil in das Gesundheitssystem integriert [6, 262]. Gleichzeitig trägt er aber auch die Konsequenzen seines Handelns [6]. Der Stärkung der Patientenrechte und der Intensivierung der Patientenaufklärung bzw. -information wird auch politisch Rechnung getragen, z. B. durch die Einrichtung des Amtes eines Patientenbeauftragten, die Bereitstellung von Gesundheitsinformationen durch das unabhängige Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und die geplante Verabschiedung eines Patientenrechtegesetzes [6, 262].

#### Patient Reported Outcome

Unter dem Oberbegriff *Patient Reported Outcomes* (PRO) versteht man jegliche vom Patienten selbst erfasste Beurteilung des Gesundheitszustandes oder der Therapie [263, 264]. Oftmals handelt es sich dabei um Datenerhebungen mittels Fragebögen zu Symptomen, Lebensqualität, funktionellem Status, Patientenpräferenzen, Zufriedenheit oder Adherence (Therapietreue).

Bei Fragebögen werden generische und krankheitsspezifische Bögen unterschieden. Generische PRO-Instrumente können bei verschiedenen Krankheitsbildern oder allgemein in der Bevölkerung eingesetzt werden (z. B. SF-36 zur Messung der Lebensqualität). Krankheitsspezifische Fragebögen sind speziell auf Patienten mit speziellen Krankheitsbildern abgestimmt (z. B. Kieler Kopfschmerzfragebogen). Entscheidend für die Qualität der PRO-Instrumente sind drei Kriterien: Objektivität, Reliabilität und Validität [53].

#### Population

Mit Population sind die Patienten oder Personen gemeint, die ein für die Untersuchung relevantes Arzneimittel einnehmen, einen Risikofaktor oder eine Erkrankung aufweisen. Sie bilden die sogenannte Grundgesamtheit. Im Rahmen von Studien wird zumeist eine Stichprobe aus dieser Grundgesamtheit gezogen und als Studienpopulation beobachtet. Eine (Studien-) Population ist zumeist durch bestimmte Eigenschaften, wie z. B. Altersgruppe, Schwere der Erkrankung etc., gekennzeichnet. Eine weitere Charakterisierung der Population kann durch Ein- und Ausschlusskriterien erfolgen.

#### Post-authorisation Safety Study (PASS)

“A pharmacoepidemiological study or a clinical trial carried out in accordance with the terms of the marketing authorisation, conducted with the aim of identifying or quantifying a safety hazard relating to an authorised medicinal product” [80].

### Post-authorisation Study (PAS)

“Any study conducted within the conditions of the approved Summary of Product Characteristics (SPC) or under normal conditions of use. A post-authorisation study may sometimes also fall within the definition of a post-authorisation safety study (PASS). In relation to ADR reporting and PSUR requirements, reference to a post-authorisation study means any post-authorisation study of which the marketing authorisation holder is aware” [79].

“Any study conducted within the conditions laid down in the Summary of Product Characteristics and other conditions laid down for the marketing of the product or under normal conditions of use. A post-authorisation study falls either within the definitions of a clinical trial or a non-interventional study and may also fall within the definition of a post-authorisation safety study” [80].

### Quality Care Pharmacy Program

Beim *Quality Care Pharmacy Program* (QCPP) handelt es sich um ein Programm zur Qualitätssicherung, in dem Standards für pharmazeutische Dienstleistungen festgelegt sind. Es wurde im Jahr 1997 von der *Pharmacy Guild of Australia* in Zusammenarbeit mit der *Pharmaceutical Society of Australia* und Vertretern der Wirtschaft bzw. Industrie ins Leben gerufen. Für die Zertifizierung muss die Apotheke ein spezielles Akkreditierungsprogramm inklusive Audits durchlaufen und die Durchführung regelmäßiger Schulungen bzw. Fortbildungen sicherstellen. Auch regelmäßige Testkäufe in den Apotheken sind Teil des Programms. Im Unterschied zu zahlreichen anderen Qualitätssicherungssystemen werden im QCPP nicht nur pharmazeutische, sondern auch betriebswirtschaftliche Aspekte und Standards berücksichtigt. Eine Teilnahme am Programm ist auch mit einer finanziellen Vergütung durch *Medicare Australia* verbunden.

### Therapieversuch

Bei einem Therapieversuch werden klinisch nicht erprobte Therapieformen oder Arzneimittel in nicht zugelassenen Indikationen oder Dosierungen eingesetzt. Individuelle Therapieversuche werden häufig im Bereich der Onkologie oder Kinderheilkunde als letzte verbleibende Möglichkeit eingesetzt, wenn die Standardtherapie ausgeschöpft oder schlichtweg keine Standardtherapie vorhanden ist. Der Therapieversuch stellt hohe ethische Anforderungen an die Beziehung von Arzt und Patient. Systematische Untersuchungen zu Therapieversuchen fallen unter die gesetzlichen Regelungen zur klinischen Prüfung [64, 75, 265, 266].

### Versorgungsforschung

Die Versorgungsforschung ist ein Gebiet der Gesundheitssystemforschung [267]. Die Ziele dieses Forschungsfeldes liegen in der Bereitstellung „[...] grundlegenden und anwendungsnahen Wissens über die Praxis der Kranken- und Gesundheitsversorgung [...]“ [268]. Mit Hilfe der Versorgungsforschung soll die Übertragung von Resultaten klinischer Forschung in die Routineanwendung untersucht werden („Was kommt tatsächlich beim Patienten an?“). Versorgungsforschung nimmt daher eine Mittlerfunktion ein [267]. In diesem Zusammenhang spricht man auch von der lernenden Versorgung, zu deren Endzielen die Sicherstellung von Patientenorientierung, Qualität und Wirtschaftlichkeit gehören. Die Voraussetzung dafür sind Daten aus der Versorgungsrealität [249].



---

Algorithmus zur Unterscheidung einer klinischen Prüfung oder einer nicht-interventionellen Studie (modifiziert nach [70])

---

**Tabelle 1: Entscheidungsbaum Clinical trial (modifiziert nach [70])**

A	B	C	D	E
<b>A clinical trial of a medicinal product?</b>				
Is it a medicinal product (MP)?	Is it not a medicinal product?	What effects of the medicine are you looking for?	Why are you looking for those effects?	How are you looking for those effects?
If you answer no to all the questions in column A, the activity is not a clinical trial on a MP.	If you answer yes to the question below in column B the activity is not a clinical trial on a MP.	If you answer no to all the questions in column C the activity is not a clinical trial under the scope of Directive 2001/20/EC.	If you answer no to all the questions in column D the activity is not a clinical trial under the scope of Directive 2001/20/EC.	If you answer yes to all these questions the activity is a non-interventional trial which is outside the scope of Directive 2001/20/EC.
<b>A non-interventional clinical trial?</b>				
If you answer yes to any of the questions below go to column B.	If you answer no to this question below go to column C.	If you answer yes to any of the questions below go to column D.	If you answer yes to any of the questions below go to column E.	If your answers in columns A, B, C & D brought you to column E and you answer no to any of these questions the activity is a clinical trial within the scope of the Directive.
A.1. Is it a substance or combination of substances presented as having properties for treating or preventing disease in human beings?	B.1. Are you only administering any of the following substances? Human blood cells; Human plasma; A food product (including dietary supplements) not presented as a medicine; A cosmetic product; A medical device	C.1. To discover or verify/compare its clinical effects? C.2. To discover or verify/compare its pharmacological effects, e.g. pharmacodynamics? C.3. To identify or verify/compare its adverse reactions? C.4. To study or verify/compare its absorption, distribution, metabolism or excretion?	D.1. To ascertain or verify/compare the efficacy of the medicine? D.2. To ascertain or verify/compare the safety of the medicine?	E.1. Is this a study of one or more medicinal products, which have a marketing authorisation in the Member State concerned? E.2. Are the products prescribed in the usual manner in accordance with the terms of that authorisation? E.3. Does the assignment of any patient involved in the study to a particular therapeutic strategy fall within current practice and is not decided in advance by a clinical trial protocol? E.4. Is the decision to prescribe a particular medicinal product clearly separated from the decision to include the patient in the study? E.5. Will no diagnostic or monitoring procedures be applied to the patients included in the study, other than those which are applied in the course of current practice? E.6. Will epidemiological methods be used for the analysis of the data arising from the study?
A.2. Does the substance function as a medicine? i.e. can it be administered to human beings either with a view to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action or to making a medical diagnosis or is otherwise administered for a medicinal purpose?				
A.3. Is it an active substance in a pharmaceutical form?				

## Recherchestrategien

**Tabelle 2:** Suchstrategie für Embase

Abfrage	Treffer Recherche 1 1997 bis 2007	Treffer Recherche 2 1997 bis 2008
EA08 EM00 EM74 <i>LIMITS: Publication Date (1997–2007 &amp; 1997–2008)</i> <i>English, French, German, Spanish</i>		
#1 over the counter OR OTC	2016	2335
#2 self medication OR selbstmedikation OR non prescription OR no#prescribed OR freiverk#flich OR nicht verschreibungspflichtig	4383	4985
#3 #1 OR #2	5296	6056
#4 (pharmazeutische dienstleistung?; pharmaceutical service#)	131	166
#5 #3 OR #4	5422	6216
#6 (apothek?; pharmaz?; pharmac?)	458236	520585
#7 #5 AND #6	2911	3349
#8 (Beobachtung?; nicht-interventionell?; fallbericht?; fallserie#; Feldstudie#; kohortenstudie#; Anwendungsbeobachtung#)	1007	1120
#9 (observation#, case stud?; epidemiolog?; case series; cross sectional; survey#; multicenter; comparative)	307346	357178
#10 (pharmacoepidemiologic?; pharmacovigilance)	982	1189
#11 (consumer product safety; postmarketing; product surveillance)		
#12 #8 OR #9 OR #10 OR #11	310835	361281
#13 #7 AND #12	648	748

Tabelle 3: Suchstrategie für Medline

Abfrage	Treffer Recherche 1 1997 bis 2007	Treffer Recherche 2 1997 bis 2008
<i>LIMITS: Publication Date (1997–2007 &amp; 1997–2008) English, French, German, Spanish</i>		
#1 Nonprescription Drugs [Mesh] OR Non Prescription Drugs [text word] OR OTC [text word] OR over the counter [text word]	3765	4214
#2 Community Pharmacy Services [Mesh] OR Community Pharmacy Services [text word]	859	1017
#3 #1 OR #2	4557	5153
#4 pharmacies [Mesh] OR pharmacies [text word] OR pharmacy [text word]	10313	11756
#5 #3 AND #4	1106	1288
#6 case reports [publication type] OR case reports [text word] OR case series [text word] OR multicenter study [publication type] OR multicenter study [text word] OR comparative study [publication type] OR comparative study [text word] OR evaluation studies [publication type] OR evaluation studies [text word]	1096356	1218685
#7 Pharmacoepidemiology [Mesh] OR Pharmacoepidemiology [text word] OR Product Surveillance, Postmarketing [Mesh] OR Postmarketing Product Surveillance [text word] OR Consumer Product Safety [Mesh] OR Consumer Product Safety [text word]	11043	12728
#8 Cohort Studies [Mesh] OR cohort studies [text word] OR Cross-Sectional Studies [Mesh] OR Cross-Sectional Studies [text word] OR Epidemiologic Studies [Mesh] OR Epidemiologic Studies [text word]	573735	657058
#9 #6 OR #7 OR #8	1490278	1672084
#10 #5 AND #9	349	417

Tabelle 4: Suchstrategie sonstige Datenbanken

Abfrage	Treffer Recherche 1 1997 bis 2007	Treffer Recherche 2 1997 bis 2008
CC00 GA03 IA70 TV01 Freitextsuche <i>LIMITS: Publication Date (1997–2007 &amp; 1997–2008)</i> <i>English, French, German, Spanish</i>		
#1 Anwendungsbeobachtung	69	84
#2 AWB	11	12
#3 observational stud?	1019	1246
#4 no?interventional stud?	2	2
#5 ?post?marketing? stud?	31	34
#6 ?surveillance? stud?	162	162
#7 naturalistic? stud?	49	60
#8 field stud?	55	47
#9 safety stud?	121	136
#10 cohort stud? OR Kohortenstudie	1459	1776
#11 case stud? OR Fallstudie	1851	1728
#12 case report OR Fallbericht	2722	3245
#13 case ser? OR Fallserie	463	568
#14 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	7706	9019
#15 apotheke?	1261	1366
#16 commun? pharmac?	2695	2865
#17 #15 OR #16	3956	4231
#18 over the counter OR OTC	1472	1582
#19 no? prescription?	136	148
#20 rezeptfrei	2	2
#21 Selbstmedikation OR self medication	479	508
#22 #18 OR #19 OR #20 OR #21	1940	2074
#23 #17 OR #22	5682	6076
#24 #14 AND #23	110	124



---

## Literatursuche – Übersicht der einbezogenen apothekenbasierten Beobachtungsstudien

---

**Tabelle 5:** Legende zur Übersicht apothekenbasierter Beobachtungsstudien (Tabellen 6 und 7)

	<b>Zeichen</b>	<b>Bedeutung</b>
<b>Objekt</b>		
	1	Studienbezug pharmazeutischen Betreuung
	2	Studienbezug Arzneimittel
	3	Sonstiges
<b>Förderung</b>		
	a	Finanziert über öffentliche Mittel
	b	Finanziert über Mittel der Industrie
	c	Finanziert über sonstige Mittel
	d	Keine Angaben

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Abduelkarem et al. [164] (GB)	2004	An assessment of the level of type 2 diabetes patients' satisfaction with community pharmacists' services	Patienten n = 135 Apotheken n = 15	1	Querschnitts-studie	d
Armour et al. [165] (AUS)	2007	Pharmacy Asthma Care Program (PACP) improves outcomes for patients in the community	Patienten n = 396 Apotheken n = 57	1	Longitudinal-studie	a
Barbero González et al. [203] (E)	2000	[Smoking cessation from the community pharmacy]	Patienten n = 77 Apotheken n = 2	1	Longitudinal-studie	d
Barbero González et al. [149] (E)	2003	[Management of vaccinations and prophylaxis of international travellers from community pharmacy (VINTAF study)]	Patienten n = 483 Apotheken n = 78	1	Querschnitts-studie	d
Barris Blundell et al. [269] (E)	2006	Screening for osteoporosis among post-menopausal woman in community pharmacy	Patienten n = 100 Apotheken n = 1	1	Querschnitts-studie	d
Becker [92] (D)	2002	Bifonazol-Creme in der Selbstmedikation	Patienten n = 1892 Apotheken n = 285	2	Longitudinal-studie	b
Belgardt et al. [106] (D)	2007	Crataegus in der Empfehlung des Apothekers	Patienten n = 228 Apotheken n = 51	2	Longitudinal-studie	b
Birnbaum et al. [93] (D)	2003	Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit Fettstoffwechselstörungen	Patienten n = 68 Apotheken n = 28	1, 2	Longitudinal-studie	b

(a)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Ergebnis	Sonstiges
93 % der Patienten gaben an, dass der Apotheker für den Patienten ausreichend Zeit aufbringt; 72 % der Patienten wurde ausreichend über Nebenwirkungen aufgeklärt; nur 28 % gaben an, immer ausreichend über die Wirkung aufgeklärt worden zu sein	Patientenfragebögen werden zunehmend häufiger eingesetzt; das direkte Ausfüllen der Bögen eliminiert den Interviewer-Bias; nachteilig ist hohe Zahl an fehlenden Antworten und Nonrespondern
Das von Apothekern angebotene Betreuungsprogramm verbessert die Asthmakontrolle; Patienten in der Expositionsgruppe verbessern sich 2,7mal häufiger von schwerwiegend nach nicht schwerwiegend als die Patienten in der Kontrollgruppe; Adhärenz verbessert sich	Nur Teilnahme von Apotheken, die für das Quality Care Pharmacy Program (QCPP) akkreditiert sind; Programm basiert auf nationalen Leitlinien; Entlohnung der Apotheken (AU\$ 200 pro Patient, max. 10 Patienten pro Apotheke); schriftliches Patienteneinverständnis; Erhebung Baseline, nach 1, 3 und 6 Monaten; Gutachten Ethikkommission
Aufhörtrate nach dem 1. Monat 81 %, 3. Monat 55 %, 6. Monat 46 % und dem 1. Jahr 43 %; Apotheker können Outcomes verbessern (allerdings niedrige Fallzahlen)	Rekrutierung über Poster in der Apotheke; Teilnahme am Programm nur bei freiwilliger Absichtserklärung (Apotheker sprechen Patienten nicht gezielt an); Pilotstudie; mehrere Beratungsgespräche in der Apotheke über den Zeitraum von einem Jahr; Patient wählt Produkt und Darreichungsform, trägt Kosten des Arzneimittels
6 % der Reisenden sind ausreichend geimpft oder betreiben Prophylaxe; zur Verbesserung der Compliance ist eine bessere Kommunikation zwischen Arzt, Tropeninstitut und Apotheke notwendig	Zusammenarbeit mit spanischen Apotheken, die Mitglied des Primary Care Network (REAP) oder der Pharmaceutical Care Foundation (Spanien) sind; Teilnahme erst nach Fortbildungskurs zum Thema Impfen (akkreditiert); Rekrutierung mit Hilfe einer Informationskampagne (Poster, Information der Reisebüros und Ärzte)
11 % der Patienten zeigten Risiko für Osteoporose und 61 % für Osteopenie	Einschluss von Patientinnen älter als 50 Jahre; Ausschluss von Patientinnen mit Einnahme von Calcium, Vitamin D, Bisphosphonate, Raloxifen, Calcitonin oder mit HRT; Kombination von Messung und Fragebögen
71 % Patienten waren bereits in der Vergangenheit von einer Fußpilzinfektion betroffen; nach der Therapie waren 84 bis 94 % der Patienten beschwerdefrei	
Verbesserung der körperlichen Beschwerden bei 81 % und der körperlichen Fitness bei 73 % der Patienten; 58 % der Patienten wegen der Beschwerden nicht in ärztlicher Behandlung; UE bei 3 Patienten (Schwindel, Kopfschmerz, Durchfall)	Einschluss von Patienten, denen routinemäßig Crataegus in der Selbstmedikation vom Apotheker empfohlen wurde
58 % der Patienten erreichten Lipidzielwerte entsprechend den NCEP-Richtlinien; durch pharmazeutische Betreuung lernen Patienten mehr über die Erkrankung und die Therapie	Schulung der teilnehmenden Apotheken; Durchführung von Blutuntersuchungen in den Apotheken; Studiendauer über 1,5 Jahre

(b)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Bode-Böger et al. [94] (D)	2003	Sachgerechter Umgang mit Schmerzmitteln	Patienten n = 573 Apotheken n = 244	2	Querschnittsstudie	b
Boyle et al. [176] (USA)	2004	Men's health initiative risk assessment study: effect of community pharmacy-based screening	Patienten n = 382 Apotheken n = 30	1	Longitudinalstudie	b
Bultman et al. [132] (USA)	2002	Effects of pharmacist monitoring on patient satisfaction with antidepressant medication therapy	Patienten n = 100 Apotheken n = 23	1	Longitudinalstudie	a, b
Cerulli et al. [166] (USA)	2003	Impact and feasibility of a community pharmacy bone mineral density screening and education program	Patienten n = 140 Apotheken n = 6	1	Longitudinalstudie	b
Costa et al. [167] (P)	2004	Assessing the pharmaceutical care needs of asthmatic patients	Patienten n = 118 Apotheken n = 9	1	Querschnittsstudie	d
Côté et al. [204] (CAN)	2003	A pharmacy-based health promotion programme in hypertension: cost-benefit analysis	Patienten n = 111 Apotheken n = 9	1	Longitudinalstudie	a, b
Côté et al. [168] (CAN)	2005	Health-related quality of life in hypertension: impact of a pharmacy intervention programme	Patienten n = 91 Apotheken n = 9	1	Longitudinalstudie	a
Crockett et al. [135] (AUS)	2006	Patient outcomes following an intervention involving community pharmacists in the management of depression	Patienten n = 106 Apotheken n = 32	1	Longitudinalstudie	a
De Bolle et al. [170] (B)	2008	Home medication cabinets and self-medication: a source of potential health threats?	Patienten n = 288 Apotheken n = 72	1	Querschnittsstudie	d

(c)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Ergebnis	Sonstiges
Häufigster Einnahmegrund ist der Kopfschmerz (65 %); Anwendungshinweise werden von Patienten befolgt, nahezu vollständige Schmerzreduktion nach 2 Stunden	
Für die 382 Teilnehmer wurde anhand des Men's Health Risk Assessment Tool (MHRAT) 1194 gefährliche Gesundheitsrisiken identifiziert (3,1 Risiken pro Patient); 60 % der Personen begannen infolge des Screenings mit Sport	Training der Apotheker; Rekrutierung über Apotheke oder Selbsthilfegruppen; 4 Follow-up Telefonanfragen nach Outcome durch Apotheker in der Expositionsgruppe; Dauer 12 Wochen; schriftliches Patienteneinverständnis
Pharmazeutisches Monitoring und Empfinden des Patienten für die Therapie sind positiv assoziiert; Patientenzufriedenheit korreliert positiv mit der Adhärenz; allerdings haben nur 17 % der Teilnehmer ihre Medikamente wie vorgegeben eingenommen (59 % änderten die Dosis ab, 24 % stoppten die Einnahme)	Zufallsstichprobe aus 74 Apotheken, aber nicht alle ausgewählten nehmen teil (Verzerrung); Patient erhält das Medikament erstmalig und ist mindestens 18 Jahre alt; US\$ 20 als Patientenhonorar; Erhebung über zwei Telefoninterviews (Baseline und nach 2 Monaten); Genehmigung Ethikkommission
82 % der Teilnehmerinnen bewerteten Screening als „sehr hilfreich“ für weitere gesundheitsbezogene Entscheidungen; 91 % wurden ermutigt mit einem Arzt über Osteoporose zu sprechen; Service ist für die Apotheken wirtschaftlich rentabel	Ein Screening-Tag pro Apotheke; Training des Apothekenpersonals (6 Stunden); keine Honorierung für Teilnehmer; Votum Ethikkommission; Messung, Erhebung von Risikofaktoren in der Apotheke (Baseline); Abfrage geänderter Lebensgewohnheiten nach 3 und 6 Monaten
Patienten profitieren von pharmazeutischer Beratung zu den Themen Asthma und Asthmamedikation; Erhebungsinstrument bedarf weiterer Validierung	„Age group classification“ nach van Mil et al. in der EuroTOM-Studie; Vorschlag einer Methode zur Vermeidung von Selektionsbias (unabhängige Person wird in jeder Apotheke für einen Tag eingesetzt, um alle Patienten mit Asthmamedikation zu erfassen)
Nutzen des computergestützten, apothekenbasierten Programms zur Betreuung von Patienten mit Bluthochdruck ist zehnfach höher als die Kosten (trotz geringer „willingness to pay“)	Dauer 9 Monate; Erhebung vor und nach Durchführung des Programms durch separate Person ohne Kenntnis des Expositionsstatus; Nutzung zusätzlicher externer Datenbanken zur Kontrolle von Bias; Gutachten Ethikkommission
Abhängig vom Haushalteinkommen kann das Betreuungsprogramm einen positiven oder negativen Impact auf die Lebensqualität des Patienten haben	Dauer 9 Monate; Hintergrundstudie vorab; computerbasierte Erhebung in der Apotheke; Patienten nehmen mindestens ein Medikament gegen die Hypertonie
Adhärenz war in beiden Gruppen etwa gleich hoch; beide Gruppen profitieren beim seelischen Wohlbefinden; Studie erlaubt keine Rückschlüsse darüber, dass die intensivere Betreuung (Training der Apotheker) einen Effekt aufweist	Bildung geographischer Cluster → randomisierte Zuteilung der Apotheken; ausschließliche Teilnahme zertifizierter Apotheken (Quality Care Pharmacy Practice); Einbezug des behandelnden Arztes; Durchführung von drei Interviews (Baseline, nach 1 bzw. 2 Monaten)
Im Schnitt besitzt ein Haushalt $31 \pm 17$ Arzneimittelpackungen; hoher Anteil an Schmerzmitteln; in einem Drittel der Fälle werden die Medikamente nicht sicher aufbewahrt	Pharmaziepraktikanten rekrutieren Teilnehmer, führen Interviews und Medikationsreviews durch; um verschiedene Apothekenbesucher zu erreichen, werden verschiedene Zeitpunkte am Tag für die Rekrutierung gewählt; Ablehnungen werden anonym notiert

(d)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Emmerton [159] (AUS)	2008	Behavioural aspects surrounding medicine purchases from pharmacies in Australia	Patienten n = 2813 Apotheken n = 15	2	Querschnittsstudie	a
Emmerton et al. [162] (NZ)	2003	Asthma management by New Zealand pharmacists: a pharmaceutical care demonstration project	Patienten n = 100 Apotheken n = 5	1	Longitudinalstudie	a, b
Ernst et al., Osterhaus et al. [147, 150] (USA)	2001, 2002	Use of point-of-service health status assessments by community pharmacists to identify and resolve drug-related problems in patients with musculoskeletal disorders; Health outcomes assessment in community pharmacy practices: a feasibility project	Patienten n = 461 Apotheken n = 12	1, 3	Longitudinalstudie	d
Fleming et al. [195] (GB)	2004	Development of a community pharmacy-based model to identify and treat OTC drug abuse/misuse: a pilot study	Patienten n = 18 Apotheken n = 2	2	Querschnittsstudie	a
Fuchs [196] (D)	2006	The provision of pharmaceutical advice improves patient vaccination status	Patienten n = 312 Apotheken n = 1	1	Querschnittsstudie	d
Garret et al. [205] (USA)	2005	Patient self-management program for diabetes: first-year clinical, humanistic, and economic outcomes	Patienten n = 256 Apotheken n = 80	1	Longitudinalstudie	a, b

(e)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Ergebnis	Sonstiges
Im Schnitt 1,2 Medikamente pro Kauf; 67 % der Käufer sind weiblich; 39 % der Käufer sind zwischen 31 und 45 Jahren alt; am häufigsten werden Analgetika und Arzneimittel gegen Atemwegserkrankungen gekauft; Erstkäufe werden stärker durch Apotheker beeinflusst als durch direkte Werbung	Käufer von OTC-Arzneimitteln werden von Pharmaziestudenten befragt, die spezielles Training absolviert haben; ein Praktikant pro Apotheke für 5 Tage; verschiedene Apothekentypen eingeschlossen (Discount- und Kettenapotheken, Apotheken mit Stammkundschaft); Dokumentation von Nichtteilnehmern; mündliches Einverständnis; Genehmigung durch Ethikkommission
Im Schnitt 4,3 arzneimittel-bezogene Probleme pro Patient; davon sind zwei Drittel compliancebedingt; Hinweise, dass Lebensqualität sich unter Programm bessert; Einsatz von Bronchodilatoren wird durch Programm vermindert, Symptomkontrolle wird verbessert	Implementierung eines Betreuungsprogramms für Asthmapatienten (CPC Asthma Management Service); Dauer 2 Jahre; überwiegend Apotheken mit Stammkundschaft; elektronische Dokumentation der Interviews; Training der Apotheker; Bezahlung der Apotheker für Teilnahme durch die lokale Health Funding Authority
Muskuloskeletale Erkrankungen: 71 % Osteoarthritis, 55 % Rückenschmerzen, 19 % rheumatoide Arthritis; Lebensqualität SF-36 Scores zur Vergleichspopulation deutlich erniedrigt; 58 % der Patienten haben Probleme in der Arzneimitteltherapie; 18 % der Patienten berichten UEs	Teilnehmende Apotheken sind Mitglied im „Outcomes Certified Pharmaceutical Care Network“; Genehmigung Ethikkommission; Dauer 12 Monate; Training der Apotheker; Patient füllt zu den Erhebungszeitpunkten den Fragebogen in der Apotheke aus und wertet Ergebnisse gemeinsam mit dem Apotheker aus; umfassende computergestützte Datenerhebung in der Apotheke
Bei 18 Patienten wurde Missbrauch/Fehlgebrauch aufgedeckt; einige Patienten sind bereit, Empfehlungen des Apothekers zu befolgen (Stopp des Gebrauchs, Nutzung sicherer Alternativen)	Aufwendige Entwicklung des Programms unter Einbezug von Apothekern, Ärzten etc.; Informationskampagne; Genehmigung durch Ethikkommission
Bei allen Patienten waren folgende Impfungen dringend notwendig: Diphtherie, Tetanus, Polio; ca. 80 % hatten Impfungen aufgrund mangelnder Zeit vernachlässigt oder vergessen; Ärzte von 17 Patienten betrachteten die Empfehlungen des Apothekers als nutzlos (trotz STIKO-Empfehlungen)	Basiserhebung in der Apotheke; Abschlusserhebung in der Apotheke oder per Telefon; Rekrutierung per Informationskampagne (Flyer, Poster etc.)
Signifikante Senkung folgender Werte erreicht: HbA <sub>1c</sub> , Blutdruck, Cholesterin; Bereitschaft zur Kontrolle der Augen etc. stark gestiegen; Senkung der direkten medizinischen Kosten für die Arbeitgeber	„Patient Self-Management Program for Diabetes“ wird als freiwilliges Programm durch Arbeitgeber und Apotheker etc. der Region angeboten; webbasiertes Programm; Ziel bessere Vernetzung von Schnittstellen (Arzt, Apotheker, Krankenhaus); Apotheker müssen spezielles Training absolvieren; Programm besitzt finanzielle Anreize für Patient und Apotheke

(f)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Gauld et al. [127] (NZ)	2000	Surveillance of a recently switched non-prescription medicine (Diclofenac) using a pharmacy-based approach	Patienten n = 1240 Apotheken n = 175	2	Longitudinalstudie	b
Gessner et al. [100]	2005	Aspirin Complex – Bewährt gegen Halsweh, Schnupfen und erkältungsbedingte Schmerzen	Patienten n = 974 Apotheken n = 239	2	Querschnittstudie	b
Gessner et al. [103]	2006	Anwendungsbeobachtung zu Aspirin – Tablette versus Brausetablette	Patienten n = 4187 Apotheken n = 1630	2	Longitudinalstudie	b
Gillissen et al. [101] (D)	2005	Behandlung von Halsschmerzen mit Ambroxolhaltigen Lutschtabletten	Patienten n = 1488 Apotheken n = 146	2	Querschnittstudie	b
Göbel et al. [140–142] (D)	2003	Blutdruckkontrolle in Apotheken (Ergebnisse zweier Studien in Brandenburg und Thüringen)	Patienten n = 210 Apotheken n = 38	2	Longitudinalstudie	d
Göbel et al. [107] (D)	2007	Acetylsalicylsäure bei der Selbstmedikation von Migränekopfschmerzen	Patienten n = 296 Apotheken n = 156	2	Longitudinalstudie	b

(g)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Ergebnis	Sonstiges
Rücklauf: 900 Fragebögen (80 %); 557 Personen wurden „at risk“ eingestuft und erhielten den 2. Fragebogen; Diclofenac wird überwiegend entsprechend der Zulassung eingesetzt; Methode eignet sich zur Überwachung von Arzneimitteln, die aus der Verschreibungspflicht entlassen wurden	Dauer 4 Monate; Aufruf zur Teilnahme ging an alle Apotheken Neuseelands; Apotheker rekrutieren nach Kauf des Medikamentes; Patienten können Studieninformation mit nach Hause nehmen und dort über Teilnahme entscheiden; schriftliches Einverständnis; Dokumentation 7 und ggf. 30 Tage nach Kauf (wenn der Patient als „at risk“ eingestuft wurde); keine Bezahlung der Patienten; Dokumentation der Gründe für Nicht-Teilnahme; Ausschluss von Patienten, die Medikament für eine 3. Person kaufen (möglicher Bias); Genehmigung Ethikkommission
Beschwerden dauerten vor Einnahme im Schnitt schon 2,2 Tage an; häufigste Symptome waren Schnupfen und Kopfschmerzen; Dosierempfehlungen wurden den meisten Patienten beachtet; Schneller Rückgang der Symptomatik	Randomisierte Zuteilung der Apotheken zu den Behandlungsarmen
Häufigste Einnahmegründe waren Kopfschmerzen und Erkältungsbeschwerden; Aspirin plus C wurde deutlich häufiger bei Erkältungen angewendet; Mehrzahl der Patienten befolgten die Anwendungshinweise; UE bei 349 Teilnehmern; Wirkung und Verträglichkeit vergleichbar; bessere gastrointestinale Verträglichkeit von Aspirin plus C	Randomisierte Zuteilung der Apotheken zu Behandlungsarmen
55 % der Patienten wendete das Präparat max. 3 Tage an; Patienten bestätigten zu 85 % sehr guten bis guten Behandlungserfolg und zu 95 % sehr gute bis gute Verträglichkeit	Basiserhebung in der Apotheke und Patientenerhebung nach etwa 3 Tagen; Apotheker prüft den Bogen auf UAW
Zahl der normotensiv eingestellten Hypertoniker stieg von 21 % auf 41 %; durchschnittlicher BMI bleibt konstant	Hoher zeitlicher und organisatorischer Aufwand für teilnehmende Apotheken; Studien in Zusammenarbeit mit Apothekerkammern durchgeführt; unterschiedliche Aspekte der pharmazeutischen Betreuung untersucht
Insgesamt 578 dokumentierte Kopfschmerzattacken, davon konnten 93 % anhand der Kriterien der International Headache Society als Migräneattacken klassifiziert werden; 77 % der Patienten beurteilten Wirkung als sehr gut bzw. gut; Anzahl der genannten UE abhängig von der Frageform (mehr UE bei geschlossener Frageform)	Dokumentation von max. 3 Migräneattacken pro Patient; Verwendung von Teilen eines validierten Fragebogens (Kieler Kopfschmerzfragebogen); Abfrage von UE per geschlossener oder offener Frageform

(h)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Goode et al. [144] (USA)	2004	Regional osteoporosis screening, referral, and monitoring program in community pharmacies: findings from Project ImPACT: Osteoporosis	Patienten n = 532 Apotheken n = 22	1	Longitudinalstudie	a, b
Grabenstein et al. [270] (USA)	2001	People vaccinated by pharmacists: descriptive epidemiology	Patienten n = 1730 Apotheken n = 21	2	Querschnittstudie	a, b, c
Grégoire et al. [146] (CAN)	2001	Tolerability of antihypertensive drugs in a community-based setting	Patienten n = 692 Apotheken n = 173	2	Longitudinalstudie	a, b
Grewar et al. [180] (GB)	1998	Hay fever symptoms and over-the-counter remedies: a community pharmacy study	Patienten n = 249 Apotheken n = 7	2	Longitudinalstudie	a
Grewar et al. [139] (GB)	1997	Capturing data on the use of over-the-counter medicines in community pharmacy: a methodological study	Patienten n = 248 Apotheken n = 5	2	Longitudinalstudie	b
Grunthal et al. [112] (D)	2008	Symptomatische Therapie von Erkältungskrankheiten mit Kombinationspräparaten	Patienten n = 2406 Apotheken n = 1161	2	Querschnittstudie	b

(i)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Ergebnis	Sonstiges
305 Patienten standen für Follow-up-Interviews zur Verfügung (93 % davon Frauen); Risiko für Knochenbrüche: bei 37 % der Teilnehmer sehr hoch, bei 33 % moderat und 30 % niedrig; 37 % der Patienten aus den Gruppen hohes und moderates Frakturrisiko suchten einen Arzt auf	Teilnehmende Apotheken müssen Zertifizierungsprogramm durchlaufen; Gliederung der Studie: Teil 1 Screening und Beratung; Teil 2 Erfassung der Auswirkungen von Teil 1 (Aufsuchen eines Arztes etc.) nach 3 bzw. 6 Monaten per Telefoninterview; Patienten zahlen US\$ 25 pro Screening oder ab Phase 2 des Projektes werden die Kosten auch von Versicherungen übernommen; ausschließlich Apotheken einer Kette nehmen teil; Zentrale der Ketten informiert Ärzte in der Umgebung über Aktion; Repräsentativität der Teilnehmer
84 % der Teilnehmer suchten die Apotheke mit dem Ziel der Durchführung einer Impfung auf; Patienten sind zufrieden mit Impfung durch Apotheken; häufigste Impfung war die Influenzaimpfung	
Während der dreimonatigen Studienperiode gaben 62 % der Teilnehmer mindestens eine Nebenwirkung an; Kumulative Inzidenz 53 %; Odds Ratio für das Auftreten einer Nebenwirkung ist für Patienten, die mit ACE-Hemmern oder Calciumkanalblockern behandelt werden, höher als für diejenigen unter Losartan-Therapie	Landesweites Netzwerk an Research Pharmacies; Rekrutierung in der Apotheke, Datenerhebung per Telefoninterview (Baseline, 1 bzw. 3 Monate nach Rekrutierung); Erläuterung der Ziele durch Apotheker und Infoblatt; mündliches oder schriftliches Einverständnis; Bewilligung Ethikkommission; Ausschluss von Patienten jünger als 18 Jahre, schwangeren Frauen, Teilnehmer die zusätzlich Medikamente gegen Angina oder Herzinsuffizienz einnehmen, Patienten mit Arztmuster
Auswertbare Fragebögen (n = 124); häufigste Symptome treten an Augen und Nase auf; häufigster Grund für Zufriedenheit mit Produkt ist eine schnelle Besserung der Symptome (21 %); häufigster Grund für Unzufriedenheit mit Produkt ist der Preis (28 %); 87 % der Patienten sind mit dem gewählten Mittel überwiegend zufrieden	Vorab Training der Apotheker (Infopaket); mündliches Einverständnis (Rücksendung des Fragebogens gilt als Einverständnis) → mglw. geringere Verbindlichkeit zur Rücksendung des Bogens; rekrutiert werden alle Personen, die eines der sechs untersuchten Heuschnupfenmittel anwenden (Ausschluss von Patienten, die andere Antiallergika einnehmen oder das Medikament für eine 3. Person kaufen); Genehmigung Ethikkommission
Incentives haben keinen Einfluss auf die Rücklaufquote; Rate korrekt ausgefüllter Einverständniserklärungen bei Unterzeichnung in der Apotheke höher als außerhalb; Patienten haben keine Präferenz bei der Rücksendung des Fragebogens (entweder an Studienzentrum oder Apotheke)	Schulung der Apothekenmitarbeiter zu Hintergrund und Ablauf der Studie; Genehmigung Ethikkommission; schriftliches Patienteneinverständnis; nach Auskunft der teilnehmenden Apotheken ist für Akzeptanz der Studie folgendes wichtig: Wenig Papierarbeit bzw. Dokumentation, einfaches Studiendesign
Vergleichbare Ergebnisse für beide Präparate hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit; Anwendung entsprechend den Vorgaben der Packungsbeilage	Randomisierte Zuteilung der Apotheken zu Behandlungsarmen

(j)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Haggerty et al. [172] (USA)	2005	Community pharmacy Target Intervention Program to improve aspirin use in persons with diabetes	Patienten n = 436 Apotheken n = 8	1, 2	Querschnitts-studie	a
Hasford et al. [95] (D)	2003	A naturalistic cohort study on effectiveness, safety and usage pattern of an over-the-counter nicotine patch. Cohort study on smoking cessation	Patienten n = 633 Apotheken n = 220	2	Longitudinal-studie	b
Hasford et al. [184] (N)	2004	Safety and usage pattern of low-dose diclofenac when used as an over-the-counter medication: results of an observational cohort study in a community-based pharmacy setting	Patienten n = 446 Apotheken n = 62	2	Longitudinal-studie	d
Hersberger et al. [129] (CH)	2006	Screening for sleep disorders in community pharmacies – evaluation of a campaign in Switzerland	Patienten n = 2743 Apotheken n = 804	1	Querschnitts-studie	a, c
Hind et al. [156] (GB)	2008	Needs assessment study for community pharmacy travel medicine services	Patienten n = 373 Apotheken n = 10	1	Longitudinal-studie	a
Hinkel et al. [113] (D)	2008	OTC laxative use of sodium picosulfate – results of a pharmacy-based patient survey (cohort study)	Patienten n = 1845 Apotheken n = 243	2	Querschnitts-studie	a
Honrubia et al. [130] (E)	2007	[Acceptance of replacement by generic medicines at community pharmacies]	Patienten n = 769 Apotheken n = 21	1	Querschnitts-studie	d

(k)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Ergebnis	Sonstiges
322 Patienten entschieden sich für Teilnahme; 228 Patienten nahmen bereits Aspirin zu Beginn ein; 79 Patienten erhielten ein Schreiben für den Arzt mit Empfehlung für Aspirintherapie, 65 Antworten von Ärzten folgten; bei 53 Patienten wurde eine Aspirintherapie begonnen	Empfehlung einer Aspirintherapie für Diabetiker aufgrund der Empfehlungen der American Diabetes Association im Rahmen eines apothekenbasierten Target Intervention Programs (TIP); behördliche Genehmigung; auf Patienteneinwilligung wurde verzichtet; mit Unterstützung von Pharmaziestudenten
Nach 24 Wochen hatten 28 % der Teilnehmer aufgehört zu rauchen, 63 % befolgten die Anwendungshinweise und wendeten das Pflaster nur 3 Monate an; 45 % rauchten während der Anwendung des Pflasters; 1/3 der Apotheker verkaufte die falschen Pflasterstärken	Prüfung durch Ethikkommission, schriftliches Patienteneinverständnis, Längsschnitterhebung (Baseline, nach 2, 3, 8, 12 und 24 Wochen); Patient wurde nach dem Kauf über Studie informiert; Vergleich der Normalbevölkerung und Studienpopulation hinsichtlich Rauchgewohnheiten
Anwendungsempfehlungen hinsichtlich Indikation, Kontraindikation, maximale Dosis werden befolgt; Empfehlungen hinsichtlich Dauer der Einnahme und Begleitmedikation eher nicht; 7 % berichteten UE; 70 % der Patienten würden Diclofenac wieder kaufen	Real-world-Bedingungen, daher keine Definition von Ein-/Ausschlusskriterien; Rekrutierung und Basiserhebung in der Apotheke; Follow-up per Fragebogen und frankiertem Rückumschlag; Beurteilung der Arzneimittelsicherheit basierte auf der Analyse der Häufigkeit aufgetretener UE und der Anzahl der daraus resultierenden Arztbesuche bzw. Krankenhausaufenthalte
662 von 2743 Teilnehmern mit Schlafstörungen (Schlafapnoe, Restless-leg-Syndrom etc.), 8 % der Teilnehmer kauften Schlafmittel, 26 % der Patienten wurde ein Arztbesuch empfohlen	Apotheken zahlten für Teilnahme 300 Euro; 49 % aller Apotheken in der Schweiz nahmen teil
95 % der Bögen wurden über Apotheken verteilt; benötigte Informationen vor allem zu den Themen Impfung (76 %), Malariaprophylaxe (54 %) und Insektenschutz (55 %); im Schnitt zahlten Patienten £ 10 für Beratung	Rekrutierung in der Apotheke und einer regionalen Klinik; Apotheken wurden im Studienzeitraum 5mal kontaktiert, um Motivation für Rekrutierung zu verbessern; anonyme Erhebung; vorab Pilotstudie in vier Apotheken; Bewilligung Ethikkommission
96 % der Patienten befolgen die Anwendungshinweise zur Dosierung; die Wirksamkeit wird von 90 % als sehr gut bzw. gut eingestuft; 8 % berichteten von leichten bis mittelschweren UE	Vergleich der Studienpopulation mit Daten aus dem Bundesgesundheitsurvey 1998; 10 bis 15 Patienten sollen pro Apotheke rekrutiert werden; Rekrutierungsbedingung: Patient kennt das Produkt schon und kauft es aus eigener Initiative
91 % der Patienten akzeptierten den Austausch; Hauptgrund für Nichtakzeptanz: Patient möchte keinen Wechsel in der Verschreibung; Akzeptanz verhielt sich umgekehrt proportional zum Alter	

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Kennedy et al.; Krska et al.; John et al. [117, 118, 163] (GB)	1999, 2000, 2003	Effect of incentives on recruitment and response rate in a community-based pharmacy practice; Drug utilization evaluation of nonprescription H <sub>2</sub> -receptor antagonists and alginate-containing preparations for dyspepsia; Are customers requesting medicines by name less likely to be advised or referred? Provision of over-the-counter H <sub>2</sub> -receptor antagonists and alginate products from pharmacies	Patienten n = 767 Apotheken n = 39	2	Longitudinalstudie	c
Kennedy et al. [145] (USA)	2002	Results of a smoking cessation clinic in community pharmacy practice	Patienten n = 48 Apotheken n = 7	1	Longitudinalstudie	a
Korting et al. [108] (D)	2007	Apothekenbasierte Befragung zu Fenistil Hydrocort	Patienten n = 205 Apotheken n = 43	2	Longitudinalstudie	b
Korting et al. [104] (D)	2006	Fußpilzkrankung: Therapie mit Terbinafin	Patienten n = 335 Apotheken n = 67	2	Longitudinalstudie	b
Krall [109] (D)	2007	Apothekenbasierte Patientenbefragung zu Ibuprofenlysina	Patienten n = 184 Apotheken k. A.	2	Longitudinalstudie	b

(m)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Ergebnis	Sonstiges
Höhere Antwortrate in der Patientengruppe mit Bonuszahlung (Effekt nivelliert sich im Verlauf der Studie); höhere Rekrutierungszahlen, wenn Apotheken Honorar erhalten; Kombination beider Varianten führt zu gegensätzlichen Ergebnissen; 86 % der Patienten kauften nach Namen, aufgrund eines vormaligen Gebrauchs; Patienten, die nach Namen kaufen sind weniger geneigt Beratung anzunehmen, einen Arzt aufzusuchen oder ihren Lebensstil zu ändern; mehr als 25 % der Patienten, die den 2. Bogen zurückschickten gaben an, mehr als ein Produkt zur Symptomkontrolle zu nutzen	Pilotstudie vorab; ein verantwortlicher Apotheker pro Apotheke („key pharmacist“); Schulung und Infopaket; Teilnahme darf Patienten nur angeboten werden, wenn das Arzneimittel für diesen auch geeignet ist; Dokumentation von Nichtteilnehmern; schriftliches Einverständnis; Baseline Erhebung und 1. Fragebogen in der Apotheke, 2. Bogen nach 2 Wochen per Post; Erinnerungsschreiben an Nonresponder; Abschlussbefragung der Apotheken; Apothekenpersonal benennt Gründe für „Nichtrekrutieren“ (zuständiger Apotheker ist nicht anwesend, Stoßzeiten in der Apotheke, Ausfall von Personal etc.)
25 % der Teilnehmer hörten auf zu rauchen; Frauen sind nahezu 5mal erfolgreicher bei der Teilnahme als Männer, keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Anzahl der Zigaretten pro Tag, Anzahl bisheriger Aufhörversuche; am häufigsten wurden Nikotinpflaster als unterstützendes Hilfsmittel verwendet	Durchführung mit Apotheken einer Kette und speziell verantwortlichen Apothekern (n = 15, in Vollzeit beschäftigt); Apotheker absolvierten Training und verwendeten das Manual zur Raucherentwöhnung der Virginia University School of Pharmacy; Vereinbarung separater, vertraulicher Beratungsgespräche nach Rekrutierung; 1 Jahr Follow-up; Programm für Patienten kostenlos; Kosten für Arzneimittel muss Patient selbst tragen
Juckreiz und Hautrötung am stärksten ausgeprägte Symptome, Diagnosestellung bei Arzt und Patient vergleichbar (Kontaktallergie, Ekzeme); 58 % der Patienten beendeten Therapie nach 7 bis 10 Tagen; Symptombesserung bei 92 % der Patienten für Juckreiz und 93 % für Hautrötung; 2 % der Patienten dokumentierten UE	Einschluss von Patienten und Apothekenmitarbeitern (PTA); Basiserhebung in der Apotheke, Follow-up-Bögen durch Patienten ausgefüllt
Kurze Therapiedauer verbessert die Compliance; 84 % in der Terbinafin-Gruppe und 44 % in der Bifonazol-Gruppe therapietreu; Besserung der Beschwerden nach 3 Tagen bei 71 % der Terbinafin-Anwender und 59 % der Bifonazol-Anwender	Einschluss von Patienten mit Produktwunsch; Vergleich der Therapie mit Konkurrenzprodukt
76 % der Patienten stuften Wirkung als sehr gut bzw. gut ein, Einnahme von durchschnittlich 2,8 Tabletten am Tag 1 der Beobachtung; häufigste Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden	

(n)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Krass et al. [182] (AUS)	2005	Impact on medication use and adherence of Australian pharmacists' diabetes care services	Patienten n = 188 Apotheken n = 23	1	Longitudinalstudie	a
Krass et al. [183] (AUS)	2007	Pharmacy diabetes care program: analysis of two screening methods for undiagnosed type 2 diabetes in Australian community pharmacy	Patienten n = 1286 Apotheken n = 30	1	Longitudinalstudie	a
Krishnan et al. [200] (D)	2000	Evaluation of the impact of pharmacists' advice giving on the outcomes of self-medication in patients suffering from dyspepsia	Patienten n = 205 Apotheken n = 36	2	Longitudinalstudie	d
Laforest et al. [190, 191, 193, 194, 271, 272] (F)	2005, 2006, 2007, 2008	Quality of asthma care: results from a community pharmacy based survey; Influence of patients' characteristics and disease management on asthma control; Patient-reported adverse events under asthma therapy: a community pharmacy-based survey; Dispensing of antibiotics, antitussives and mucolytics to asthma patients: a pharmacy-based observational survey; Asthmatic patients' poor awareness of inadequate disease control: a pharmacy-based survey; Factors influencing dispensing of psychotropic medications to patients with asthma: a community pharmacy-based survey	Patienten n = 1351 Apotheken n = 348	1	Longitudinalstudie	b
Lantéri-Minet et al. [128] (F)	2004	[The treatment of migraine by pharmacists: a French multicenter study]	Patienten n = 7264 Apotheken n = 770	3	Querschnittstudie	d

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Ergebnis	Sonstiges
Signifikanter Rückgang des mittleren <i>Brief Medication Questionnaire-Scores</i> in der Betreuungsgruppe → gesteigerte Adhärenz; Medikamentengebrauch: häufige Probleme in der Anwendung, Interaktionen, UE; 367 Apothekerempfehlungen im Studienzeitraum	Apotheker in der Betreuungsgruppe folgen einem standardisierten Protokoll; Kommunikation mit den Ärzten anhand standardisierter Abläufe; definierte Einschlusskriterien für Patienten; Genehmigung Ethikkommission
Diagnoserate in der Gruppe mit sequentiellem Screening (sS, wiederholte Blutzuckermessung über mehrere Monate) war höher als in der Gruppe mit Tick Test only (TTo) (1.7 % vs. 0.2 %); sS-Methode ist kostengünstiger als die TTo-Methode	Ausschließlich Apotheken, die im QCPP sind; Basis der Untersuchung Diagnoseleitlinien des National Health and Medical Research Council; Workshops für teilnehmende Apotheken vorab; Einbezug der Hausärzte anhand standardisiertem Schreiben; Genehmigung durch Ethikkommission
Selbstmedikation hat einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden; Beratung des Apothekers besitzt einen quantifizierbaren Effekt auf Outcomes der Selbstmedikation (Anwendungsdauer, Interaktionspotential)	2 Behandlungsarme: Apotheken mit und ohne zusätzliches Beratungstraining (randomisierte Zuteilung); Schulung der teilnehmenden Apotheken; Längsschnitterhebung (Baseline, nach 1 Woche)
Täglicher Gebrauch von Notfallmedikamenten bei 29 % der Patienten; 76 % der Patienten schätzen ihr Asthma trotzdem als vollständig oder gut kontrolliert ein; Rauchen, weibliches Geschlecht und ein BMI von größer 30 sind Indikatoren für eine schlechte Asthmakontrolle; Patienten mit fixer Kombination Kortikoid/langwirksamen $\beta$ -Agonisten erreichen eine bessere Asthmakontrolle als Patienten mit Kortikoid-Monotherapie; 59 % der Patienten gaben mindestens ein UE an; UE korrelieren mit einer schlechten Asthmakontrolle; Wahrscheinlichkeit für die Einnahme von Antibiotika ist bei schlecht kontrollierten Patienten höher als bei gut kontrollierten; Patienten mit schlechter Asthmakontrolle erhalten häufiger antipsychotische Arzneimittel	Berücksichtigung von Medikationsdateien der Patienten aus der Zeit vor der Studie; Patienten müssen Stammkunden der Apotheke, 18–50 Jahre alt sein und eine Verschreibung über ein Asthmamedikament haben; Schulung der teilnehmenden Apotheken; Studiendauer 12 Monate; Genehmigung Ethikkommission
Nach Kriterien der International Headache Society leiden 71 % der Teilnehmer an Migräne; 32 % der Betroffenen suchten Apotheke während einer Schmerzattacke auf; 63 % der Patienten hatten eine Verschreibung vom Arzt (davon 46 % aus der Nicht-Migräne-Gruppe) zumeist über Triptane	Informationsveranstaltung für Apotheker vorab; pro Apotheke werden die ersten 10 Patienten mit Kopfschmerzen oder Kopfschmerzmedikation einbezogen; Patienten füllen Fragebogen aus (soziodemographische Merkmale, Symptome etc.)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Laven [110] (D)	2007	Wertvolle Daten aus der Apotheke	Patienten n = 314 Apotheken n = 15	2	Longitudinalstudie	d
Lefterova et al. [169] (BG)	2004	Study on consumers' preferences and habits for over-the-counter analgesics use	Patienten n = 222 Apotheken n = 11	2	Longitudinalstudie	d
Linden et al. [114] (D)	2008	Self medication with St. John's wort in depressive disorders: An observational study in community pharmacies	Patienten n = 588 Apotheken n = 176	2	Querschnittstudie	b
Mangiapane et al. [25] (D)	2005	Community pharmacy-based pharmaceutical care for asthma patients	Patienten n = 183 Apotheken n = 39	1	Longitudinalstudie	c
Mardby et al. [151] (S)	2007	Beliefs about medicines and self-reported adherence among pharmacy clients	Patienten n = 324 Apotheken n = 7	3	Querschnittstudie	c
Martins et al. [133] (P)	2002	Self-medication in a Portuguese urban population: a prevalence study	Patienten n = 4198 Apotheken n = 26	3	Querschnittstudie	c

(q)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Ergebnis	Sonstiges
78 % der Patienten spürten eine Besserung der Beschwerden, 86 % bewerteten das Präparat als wirksam; hohe Compliance zu den Anwendungsempfehlungen	
35 % der Befragten bevorzugten Metamizol als OTC-Analgetikum, danach folgt Paracetamol; Mehrheit der Befragten folgt eher einer Empfehlung des Arztes (41 %) als des Apothekers (23 %)	Training der Apotheken; jeder 10. Patient, der in der Apotheke ein OTC-Analgetikum verlangt soll auf die Teilnahme in der Studie angesprochen werden; Fragebogen mit 10 Fragen; dreitägige Pilotphase mit Anpassung des Bogens
293 Patienten kauften Johanniskraut in der Selbstmedikation, 230 Patienten wurde Johanniskraut vom Arzt verordnet; beide Gruppen zeigten keine Unterschiede bezüglich der Symptomatik (Schwere der Depression, Dauer, Angst); nur jeder 2. Patient informierte den Arzt über eine Selbstmedikation	Apotheken füllten immer einen Fragebogen aus, sobald ein Patient ein Johanniskrautpräparat gekauft hatte (Struktur und Lage der Apotheke, Details zum Beratungsvorgang)
Verbesserung der asthmaspezifischen Lebensqualität, der Therapieadhärenz, der Asthmaschwere, der Inhalationstechnik etc.; 30 % der Patienten lost-to-follow-up; Ursachen: fehlende Zeit oder Interesse, Diagnose von COPD; 15 % der Apotheken beenden Teilnahme vorzeitig, aufgrund hoher Arbeitsbelastung oder Ausscheiden der Patienten, die in der Apotheke betreut wurden	84 Ärzte beteiligten sich an der Studie; ein verantwortlicher Apotheker pro Apotheke mit speziellem Training; Unterstützung der Studie durch Landesapothekerkammer; Honorierung der Apotheken von 75 Euro pro Patient (Daten zur Baseline, nach 6 und 12 Monaten müssen vorliegen); schriftliches Patienteneinverständnis; Rekrutierung der Patienten über Apotheken, Arztpraxen, Anzeigen in Zeitungen; 5 Beratungsgespräche in Apotheken über 1 Jahr; zusätzlich Evaluierung wirtschaftlicher Outcomes mit Hilfe von Krankenkassendaten
54 % der 324 Patienten werden als non-adherent eingestuft; therapietreue Patienten hatten positivere Einstellungen zu Arzneimitteln als die nicht therapietreuen Patienten; Patienten mit höherer Bildung werten den Nutzen von Arzneimittel höher und die Risiken niedriger als Patienten mit einem niedrigeren Abschluss; 246 der Apothekenkunden lehnten eine Teilnahme ab (mehr Männer als Frauen lehnten ab)	Genehmigung der Ethikkommission; Apotheken wurden ausgewählt hinsichtlich Lage und Gestaltung (Möglichkeit der vertraulichen Beratung); Einsatz von validierten Fragebögen/Scores (Beliefs about Medicines Questionnaire, Medication Adherence Rating Scale); Erfassung von Nichtteilnehmern; Erfassung und Bewertung von Confoundern;
Prävalenz für Selbstmedikation betrug 26 %; Anteil an Selbstmedikation ist am höchsten bei Patienten von 10 bis 49 Jahren; höhere Prävalenz für Selbstmedikation bei Studenten und Erwerbstätigen; häufigste Indikationen für Selbstmedikation: Halsschmerzen, Husten, Erkältung	68 % der Teilnehmer waren weiblich; Zufallsstichprobe von 100 Apotheken im Raum Lissabon und Porto, bei denen eine Teilnahme angefragt wurde; 26 % dieser Apotheken erklären sich zur Teilnahme bereit; eigentlich sollte immer der erste Patient zu Beginn einer Stunde angesprochen werden, während der Studie wurde zwecks besserer Praktikabilität immer 1 Patient pro Stunde angesprochen (Gefahr für Selection Bias)

(r)

**Tabelle 6:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Martins et al. [137] (P)	2006	How to measure (or not) compliance to eradication therapy	Patienten n = 25 Apotheken n = 17	1	Fallserie	d
McGovern et al. [273] (GB)	2001	Pharmaceutical care needs of patients with angina	Patienten n = 347 Apotheken n = 17	2	Querschnitts-studie	d
Mehuys et al. [173] (B)	2008	Medication use and disease management of type 2 diabetes in Belgium	Patienten n = 338 Apotheken n = 77	2, 3	Querschnitts-studie	a
Mehuys et al. [120] (B)	2006	Medication use and disease control of asthmatic patients in Flanders: a cross-sectional community pharmacy study	Patienten n = 166 Apotheken n = 54	2, 3	Querschnitts-studie	b
Motola et al. [188] (I)	2001	Over-the-counter oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a pharmacoepidemiologic study in southern Italy	Patienten n = 2053 Apotheken n = 40	2, 3	Querschnitts-studie	d
Motola et al. [187] (I)	2002	Self-prescribed laxative use: a drug-utilization review	Patienten n = 7324 Apotheken n = 70	2, 3	Querschnitts-studie	d
Müller et al. [24, 152] (D)	2006, 2006	Evaluation der Durchführung von Glukoseselbstkontrollen in Apotheken (EDGAR); Community pharmacy-based intervention to improve self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetic patients	Patienten n = 462 Apotheken n = 32	1, 3	Longitudinal-studie	b

Tabelle 6: Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (A–M)

Ergebnis	Sonstiges
87 % erhielten Eradikationstherapie erstmalig; 56 % der Patienten waren compliant; hohe Übereinstimmung zwischen elektronischer Messung der Compliance und den von Patienten erhobenen Daten (Ausnahme Dosis-Compliance)	Basiserhebung in der Apotheke; Einsatz von MEMO CAPS zur Messung der Compliance; Verweis auf Hawthorne-Effekt; gute Akzeptanz des Projektes bei den Apothekern
347 Patienten erhielten sublinguales Glyceroltrinitrat (303 Spray, 44 Tabletten); 108 Patienten hatten Schwierigkeiten bei der Anwendung von GTN; 253 Patienten nahmen zusätzlich ASS ein; 7 Apotheken wendeten sich mit Therapieempfehlungen zu insgesamt 31 Patienten an den Arzt; Ratschläge wurden bei 13 Patienten umgesetzt	
35 % der Patienten wiesen einen kontrollierten Blutzuckerspiegel auf (5,0 bis 7,2 mmol/l); häufigstes Antidiabetikum war Metformin oder die Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff; ca. 50 % nahmen die Arzneimittel nicht korrekt ein	Durchführung mit Hilfe von Pharmaziepraktikanten (Datensammlung); Genehmigung durch Ethikkommission; einbezogen wurden Stammkunden; Medikamentenreview erfolgte retrospektiv
63 % der Patienten wendeten eine Kombination aus Glukokortikoid und langwirksamen $\beta$ 2-Agonisten an; 49 % wiesen eine schlechte Asthmakontrolle auf; bei Asthmakontrolle schlechte Übereinstimmung von Patienteneinschätzung und objektiver Messung	Durchführung mit Hilfe von Pharmaziepraktikanten (Datensammlung); Genehmigung durch Ethikkommission; Rekrutierung der ersten 4 Patienten pro Apotheke (Stammkunden), die Asthmamedikation kauften; schriftliche Einverständniserklärung; Medikamentenreview erfolgte retrospektiv; Apotheken erhielten kein Honorar
Häufigste NSAIDs: ASS (27 %), Paracetamol (22 %), Ibuprofen (12 %); Empfehlung des Arztes oft ausschlaggebend für die Wahl des Arzneimittels; 40 % nahmen NSAIDs 3 bis 7 Tage; 6 % der Patienten berichteten UE; Mehrzahl richtet sich bei Dosierung nach den Einnahmeempfehlungen	Rekrutierung in Apotheken; Zusendung des Fragebogens per Post; Ausschluss von Patienten, die das Medikament für eine 3. Person kaufen und die NSAIDs mit anderen Arzneimitteln einnehmen; repräsentative Auswahl der Apotheken; kein Honorar für die teilnehmenden Apotheken
Am häufigsten angewendet: Lactulose (26 %), Sennblätter (23 %), Bisacodyl (12 %); 60 % wendeten Laxantien korrekt an (Anwendungsdauer); 6 % berichteten UE	Einschlusskriterien: schriftliches Einverständnis, Kauf für Eigengebrauch
54 % der Teilnehmer waren Frauen; 73 % der Teilnehmer messen den Blutzuckerspiegel mindestens 1mal täglich; häufigste Fehler bei der Messung: Pressen des Fingers bei der Blutabnahme (49 %), falsche Geräteeinstellungen (45 %); zu Studienbeginn führten 17 % eine fehlerfreie Messung durch, nach 6 Wochen waren es 59 %; Reduktion der durchschnittlichen Fehlerzahl pro Patient von 3,1 auf 0,8	Kein Training der Apotheker, aber Nachweis der Kompetenz im Bereich Diabetesmanagement (Diabetes-Fortbildung der BAK, Mitarbeit Qualitätszirkel); Teilnahme der Apotheken, wenn 50 Patienten mit Diabetes-Typ-2 in Kundenkartei enthalten waren, die die notwendigen Einschlusskriterien erfüllten (Alter, Einverständnis etc.); Apotheken schickten pseudonymisierte Liste an Studienzentrum, dort Zufallsauswahl von 20 Patienten pro Apotheke, die auf Teilnahme angesprochen wurden; Apotheken müssen über einen separaten Mess- und Beratungsplatz verfügen; Verweis auf mgl. Selektionsbias

(t)

**Tabelle 7:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (N–Z)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Naunton et al. [160] (AUS)	2006	Pharmacist-provided quantitative heel ultrasound screening for rural women at risk of osteoporosis	Patienten n = 345 Apotheken n = 6	1, 3	Longitudinalstudie	a
O'Connor et al. [189] (AUS)	2008	Healthcare professional versus patient goal setting in intermittent allergic rhinitis	Patienten n = 56 Apotheken n = 9	1	Longitudinalstudie	b
Petersen-Braun et al. [90] (D)	2000	OTC-Arzneimittel – Was wir von Feldstudien lernen können	Patienten n = 3169 Apotheken n = 1149	2	Querschnittstudie	b
Petersen-Braun et al. [96] (D)	2003	Bifonazol Gel – Selbstmedikation bei Fußpilz	Patienten n = 1132 Apotheken n = 178	2	Longitudinalstudie	b
Phelan et al. [185] (GB)	2002	A community pharmacy-based survey of users of over-the-counter sleep aids	Patienten n = 235 Apotheken n = 10	2	Querschnittstudie	d
Plunkett et al. [161] (AUS)	2001	Skin conditions in the pharmacy: consumer satisfaction and economic considerations	Patienten n = 181 Apotheken n = 126	1, 3	Longitudinalstudie	a
Riebeling et al. [97] (D)	2004	Rhino-Studie: Schnupfenbehandlung in der Selbstmedikation	Patienten n = 196 Apotheken n = 33	2	Longitudinalstudie	b

(a)

**Tabelle 7:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (N–Z)

Ergebnis	Sonstiges
Nach Kriterien der WHO haben 20 % der Teilnehmerinnen Osteoporose; 201 Frauen wurde der Arztbesuch empfohlen; 147 Frauen folgten dieser Empfehlung und diskutierten die Ergebnisse mit dem Arzt	Training eines Apothekers, der in den Apotheken das Screening durchführt; tel. Follow-up Befragung über 3 Monate und Abschlussfragebogen; tel. Erinnerung 4 Tage nach Absenden des Fragebogens
In beiden Gruppen besserte sich Schwere der Heuschnupfensymptomatik und Lebensqualität; Symptomschwere besserte sich stärker in Gruppe B (Zielsetzung durch den Apotheker)	Genehmigung Ethikkommission; randomisierte Zuteilung der Apotheken zu Gruppe A (Zielsetzung durch Patient) oder Gruppe B (Zielsetzung durch Apotheker); pro Apotheke sollten 5 bis 10 Teilnehmer rekrutiert werden; einbezogen wurden alle Patienten mit Heuschnupfensymptomatik, die ein spezielles Antihistaminikum verlangten oder keine spezielle Präferenz für ein Präparat hatten; Teilnehmer erhielten Antihistaminikum kostenlos
ASS bei Erkältungskrankheiten: Einnahme von ASS unmittelbar nach Beginn fiebriger Beschwerden; Dosierung gemäß Packungsbeilage; 92 % bewerten Wirkung als sehr gut; ASS für Selbstmedikation von Erkältungsschmerzen sehr gut geeignet	Studie mit Pilotcharakter; Einschluss von Patienten mit Produktwunsch
855 Patienten waren bereits in der Vergangenheit von Fußpilz betroffen; Symptomrückgang um 92 %; UE bei 4 % der Anwender	
Personen im Alter 30 bis 50 Jahre fragten am häufigsten nach Schlafmitteln; 96 % der Teilnehmer kauften das Schlafmittel Nytol; Anteil an Patienten mit Vorerfahrung mit Schlafmitteln war in Supermarktapotheken höher als bei unabhängigen Apotheken	Genehmigung Ethikkommission; mündliches Einverständnis der Patienten; anonyme Erhebung, keine Ein- und Ausschlusskriterien; Einsatz eines Logbuchs zur Dokumentation von allen Käufern (Altersgruppe, Geschlecht etc.), Antwortrate 37 %; Mehrzahl der Teilnehmer weiblich
58 % der Patienten sind sehr zufrieden mit der Beratung; bei 73 % dauerte die Beratung 10 Minuten; 93 % wurde ein Produkt empfohlen; häufigste Diagnose der Apotheker: Ekzem/Dermatitis (26 %)	Studie wurde im Rahmen eines landesweiten Weiterbildungsprogramms für Apotheker durchgeführt; vor Studienbeginn Abfrage der Fähigkeiten und des Wissens von Apotheken bezüglich Hauterkrankungen; 85 % der Teilnehmer waren weiblich
8 % der Teilnehmer wendeten beide Präparate immer zusammen an; Mehrzahl variierte die Anwendung; Dexpanthenol Spray wurde von 46 % der Patienten länger als das Xylometazolin Spray angewendet	

(b)

**Tabelle 7:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (N–Z)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Saini et al. [153, 154] (AUS)	2002, 2004	Evaluation of a practice-based research design using an asthma care model; Development, Implementation, and Evaluation of a community pharmacy-based asthma care model	Patienten n = 102 Apotheken n = 20	1, 3	Longitudinalstudie	a
Schröder [102] (D)	2005	AWB mit Aspirin – Selbstmedikation mit Acetylsalicylsäure wirksam und gut verträglich	Patienten n = 2409 Apotheken n = 523	2	Querschnittstudie	b
Schulz et al. [105] (D)	2006	Safety and usage pattern of over the counter ambroxol cough syrup: a community pharmacy-based approach; Apothekenbasierte Patientenbefragung zu Ambroxol Hustensaft	Patienten n = 2707 Apotheken n = 266	2	Longitudinalstudie	b
Schulz et al. [199] (D)	2001	Pharmaceutical care services for asthma patients: a controlled intervention study	Patienten n = 242 Apotheken n = 48	1	Longitudinalstudie	c
Shaw et al. [126] (NZ)	1998	Usage patterns of transdermal nicotine when purchased as a non-prescription medicine from pharmacies	Patienten n = 805 Apotheken n = 149	2	Querschnittstudie	b
Shi et al. [136, 175] (USA)	2003, 2004	Usage patterns of over-the-counter phenazopyridine (pyridium); Consumer knowledge of over-the-counter phenazopyridine	Patienten n = 434 Apotheken n = 31	2	Querschnittstudie	a

(c)

**Tabelle 7:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (N–Z)

Ergebnis	Sonstiges
Patienten in Interventions- und Kontrollgruppe sind hinsichtlich demographischer und krankheitsrelevanter Merkmale equivalent (Symptomschwere, Symptomkontrolle, Lebensqualität); signifikante Verbesserung der Symptomschwere und der Asthmakontrolle in der Interventionsgruppe	Interventions- und Kontrollapotheken wurden aus verschiedenen geograph. Regionen ausgewählt, um ungewollten Einfluss zu vermeiden; Interventionsapotheken erhalten spezielles Training und spezielle Infomaterialien; keine Honorierung der Apotheker (mögliche Ursache für niedrigen Rücklauf)
Häufigste Einnahmegründe waren Kopfschmerzen, Erkältungsbeschwerden; durchschnittliche Einnahmedauer 1,3 Tage; Verträglichkeit und Wirksamkeit gleich gut bewertet in Deutschland und Schweiz	Durchführung der Studie in Deutschland und der Schweiz
97 % der Patienten bewerteten die Verträglichkeit mit gut oder sehr gut; 2,5 % der Patienten dokumentieren ein UE; Anwendung erfolgte entsprechend den Vorgaben der Packungsbeilage	Schriftliches Patienteneinverständnis, Erhebung Baseline und nach 7 Tagen
Pharmazeutische Betreuung führt zu verbesserter Inhalationstechnik, Lebensqualität, Selbstwirksamkeit, Wissen über die Erkrankung	9 Beratungsgespräche über einen Zeitraum von 12 Monaten; Apotheken können wählen zwischen Interventions- oder Kontrollgruppe; intensives Training der Apotheker in der Interventionsgruppe; Patienten in der Interventionsgruppe erhalten intensive Beratung (Inhalationstechnik, Merkmale der Erkrankung etc.)
74 % der Teilnehmer hatten bereits versucht mit dem Rauchen aufzuhören; 60 % der Teilnehmer kauften Nicotinell Pflaster erstmalig; im Schnitt wurde das Pflaster 4 bis 5 Wochen angewendet (empfohlen werden 12 Wochen); 28 % rauchten trotz Anwendung des Pflasters (Reduzierung der Anzahl Zigaretten/Tag); 24 % der Teilnehmer berichteten UE (Hautreaktionen, Schlafstörungen)	Genehmigung Ethikkommission; alle Apotheken Neuseelands wurden zur Teilnahme aufgefordert; Teilnahmequote der Apotheken 14 %; Leitfaden für Apotheker zur Rekrutierung von Teilnehmern; mündliches Einverständnis; Interviewtechnik; keine Honorierung von Apotheker und Patient
51 % der Teilnehmer wendeten Phenazopyridine nicht sachgerecht an; 38 % ersetzen mit der Anwendung einen Arztbesuch; nur 29 % charakterisierten die Ursache der Symptome richtig; 57 % ordneten die Wirkweise des Medikamentes korrekt ein; geringes Wissen korreliert mit nicht-weißer Hautfarbe und erstmaliger Anwendung	Stratifizierte Clusterrandomisierung zur Auswahl der Apotheken (gehören alle zu einer Kette); Rekrutierung durch Regalaufsteller, die den Patienten zum Ausfüllen eines Fragebogens in der Apotheke aufforderten; Patienten erhielten einen Bonus von US\$ 5 auf den Arzneimittelpreis bei Teilnahme (dadurch nahmen nur tatsächliche Käufer teil)

(d)

**Tabelle 7:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (N–Z)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Shi et al. [134] (USA)	2004	Consumer usage patterns of nonprescription histamine2-receptor antagonists	Patienten n = 1116 Apotheken n = 20	2	Querschnittsstudie	b
Shibley et al. [206] (USA)	1997	Implementation of pharmaceutical care services for patients with hyperlipidemias by independent community pharmacy practitioners	Patienten n = 25 Apotheken n = 2	1	Longitudinalstudie	b, c
Sihvo et al. [178, 179] (FIN)	1999	Self medication and health habits in the management of upper gastrointestinal symptoms; Self-medication of dyspepsia: how appropriate is it?	Patienten n = 292 Apotheken n = 10	2	Querschnittsstudie	d
Sihvo et al. [198] (FIN)	2000	Self-medication with vaginal antifungal drugs: physicians' experiences and women's utilization patterns	Patienten n = 299 Apotheken n = 20	2	Querschnittsstudie	d
Sinclair et al., Layton et al. [116, 121, 143, 177] (GB)	1999, 2000, 2001, 2002	Pharmacovigilance of OTC products based in community pharmacy: a feasible option?; OTC ibuprofen: how and why is it used?; Long term follow-up studies of users of nonprescription medicines purchased from community pharmacies; Pharmacovigilance of OTC products based in community pharmacy: methodological issues from pilot work conducted in Hampshire and Grampian	Patienten n = 1021 Apotheken n = 190	2, 3	Longitudinalstudie	a

**Tabelle 7:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (N–Z)

Ergebnis	Sonstiges
46 % Off-label-use nach den Kriterien der FDA (keine Beachtung von Kontraindikationen); 17 % hatten wegen der Beschwerden nie einen Arzt aufgesucht (u.a. wegen fehlendem Versicherungsschutz); 33 % gaben an, durch die Selbstmedikation einen Arztbesuch ersetzen zu wollen	Zufallsauswahl von 20 Apotheken einer Kette; Rekrutierung durch Regalaufsteller, die den Patienten zum Ausfüllen eines Fragebogens in der Apotheke aufforderten; Patienten erhalten einen Bonus von US\$ 5 auf den Arzneimittelpreis bei Teilnahme; auf die Apotheker wird kein Einfluss bezüglich der Beratung ausgeübt; anonyme Erhebung
Cholesterol- und LDL-Cholesterolverte wurden im Rahmen der Betreuung gesenkt; Besserung der Lebensqualität (SF-36) und Patientenzufriedenheit	3 Erhebungszeitpunkte über 12 Monate; intensives Training der Apotheker; zur Rekrutierung wurde Werbung eingesetzt (Radio, Zeitung); Studie war mit Kontrollgruppe geplant; in Kontrollapotheken konnten aber keine Patienten rekrutiert werden; Schwierigkeiten in der Durchführung aufgrund fehlender Honorierung, Konkurrenz zwischen den Apotheken; keine Schulung zu Studienaufbau und Design; Durchführung in Apotheken unterschiedlich gehandhabt
Häufigste Ursache für Symptome waren Ernährungsgewohnheiten, Kaffee, Stress; im Vergleich mehr Raucher in der Gruppe mit dyspeptischen Beschwerden; Zusammenhang zwischen Unkenntnis der Ursache von Beschwerden und Bildungsstatus	Zufallsstichprobe von 10 Apotheken aus allen Apotheken in der Nähe der Hauptstadt; Einbezug aller Patienten, die AM gegen Dypepsie kaufen; 2 unterschiedliche Wege der Datenerhebung: In Gruppe 1 füllen Patienten Fragebogen außerhalb der Apotheke und in Gruppe 2 in der Apotheke aus; Rücklaufquote in etwa gleich bei 53 %; Daten einer Vergleichsgruppe aus Interviewsurvey
Verwendete Arzneimittel: Miconazol (44 %); Clotrimazol (35 %); Triconazol (17 %); 49 % wendeten Antimykotika in den letzten 6 Monaten bereits an; 44 % richteten sich nicht nach den Anwendungsempfehlungen; Ärzte bestätigen, dass von den Anwenderinnen die falsche Indikation gestellt wird	2-armige Studie: anonyme Befragung von Anwenderinnen, die über Apotheken rekrutiert wurden und Gynäkologen; die Anzahl der zu rekrutierenden Personen pro Apotheke richtet sich nach der Größe der Apotheken
Rekrutierung von 466 Patienten aus dem Hampshire Netzwerk und 555 Patienten aus dem Grampian Netzwerk; Grampian Pilotstudien – Untersuchung von Methoden der effektiven Rekrutierung: Pilotstudie 1 (Methode 1–3): Beste Rekrutierungsrate mit Methode 3; beste Antwortrate nach 2 Monaten mit Methode 1; Pilotstudie 2 (Methode 3–4): Beste Rekrutierungs- und Antwortrate nach 2 Monaten mit Methode 3; Pilotstudie 3: Rekrutierungsmethode 5 „Postkartenmethode“, mit Methode 5 lassen sich die besten Rekrutierungsraten (67 %), aber auch akzeptable Antwortraten nach 12 Monaten erzielen (63 %)	Randomisierte Zuteilung der Apotheken zu den Rekrutierungsmethoden; Einschlusskriterien für Patienten: Kauf eines Ibuprofen-Präparates für Eigengebrauch; schriftliches Einverständnis; Logbuch für Dokumentation von Nichtteilnehmer; Training der teilnehmenden Apotheker (Training Card mit Beschreibung des Ablaufes, Verweis auf Objektivität bei Rekrutierung); Patiententagebuch für 7 Tage (bei Rekrutierungsmethode 3); Genehmigung Ethikkommission; Erinnerung von Nonrespondern nach 2 bzw. 4 Wochen mit Fragebogenkopie; Strategien zur Maximierung der Antwortraten

**Tabelle 7:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (N–Z)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Sinclair et al. [148] (GB)	2005	Community pharmacy provision of allergic rhinitis treatments: a longitudinal study of patient reported outcome	Patienten n = 412 Apotheken n = 64	2	Longitudinalstudie	a
Stewart et al. [174] (GB)	2005	Monitoring adverse drug reactions in children using community pharmacies: a pilot study	Patienten n = 267 Apotheken n = 7	2, 3	Longitudinalstudie	d
Summers et al. [207] (USA)	2005	Impact of pharmacist-led community bone mineral density screenings	Patienten n = 102 Apotheken n = 1	1, 3	Longitudinalstudie	b
Tietz et al. [111] (D)	2007	Bifonazol in der Selbstmedikation bei Nagelmykosen	Patienten n = 482 Apotheken n = 192	2	Longitudinalstudie	b
Wazaify et al. [138] (UK)	2005	The implementation of a harm minimisation model for the identification and treatment of over-the-counter drug misuse and abuse in community pharmacies in Northern Ireland	Patienten n = 196 Apotheken n = 6	1, 2	Longitudinalstudie	d
Weingärtner et al. [91] (D)	2001	Verantwortungsvoller Umgang mit Antacida	Patienten n = 4163 Apotheken n = 647	2	Querschnittstudie	b
Weingärtner et al. [98] (D)	2004	Simeticon bei Säuglingskoliken wirksam und gut verträglich	Patienten n = 489 Apotheken n = 63	2	Longitudinalstudie	b

(g)

**Tabelle 7:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (N–Z)

Ergebnis	Sonstiges
Bei Rekrutierung erhalten 156 Patienten Arzneimittel gegen Heuschnupfen auf Rezept und 235 Patienten erwerben ein Arzneimittel in der Selbstmedikation; keine Unterschiede bezüglich sozioökonomischer Variablen in den Gruppen; am häufigsten Antihistaminika; während der Behandlung bleiben Symptome und die Beeinträchtigung der Lebensqualität nahezu gleich; Mehrzahl mit Arzneimittel dennoch zufrieden	Genehmigung Ethikkommission; schriftliches Einverständnis; Studie zusammen mit Grampian Pharmacy Research Network; Baseline Erhebung in der Apotheke (Daten werden in das Studienzentrum versandt); Follow-up nach 5 Tagen, 4, 8, 26 Wochen; Nonresponder wurden jeweils 10 Tage sowie 3 Wochen nach den eigentlichen Follow-up Terminen mit Fragebogen-Kopie und Rückumschlägen erinnert; im Schnitt 6 Patienten pro Apotheke rekrutiert
360 Verschreibungen oder Käufe folgender Arzneimittel: 14 % Ibuprofen, 29 % Amoxicillin, 47% Paracetamol, 11 % Salbutamol; 50 % aller UE entfielen auf Amoxicillin (36 % Paracetamol, 9 % Ibuprofen, 6 % Salbutamol); häufigstes UE: 29 % Diarrhoea;	Rekrutierung durch einen „research assistant“ pro Apotheke, der Studie erläutert, Einverständnis der Eltern einholt und ein Baseline-Interview führt; Erfassung von Nichtteilnehmern (u.a. auch Patienten, die bei Stoßzeiten in der Apotheke nicht angesprochen werden konnten); Eltern sollen Patiententagebuch über 5 Tage führen und evtl. UE festhalten (Liste mit möglichen UE wird vorgegeben); Genehmigung Ethikkommission
23 % mit mittlerem und 12 % mit hohem Osteoporoserisiko; 6 Monate nach Screening gaben 43 % eine zusätzliche Calcium-Einnahme an; 55 % veränderten ihre Lebensgewohnheiten positiv (Rauchen, Alkohol, Sport etc.)	Genehmigung Ethikkommission; Messung und Interview in der Apotheke, sowie telefonisches Follow-up nach 2 Tagen, 3 sowie 6 Monaten; Apotheker und Pharmaziestudenten absolvierten vorab ein Training
78 % Patienten waren bereits in der Vergangenheit von einer Fußpilzinfektion betroffen; Rezidiv einer Nagelmykose bei 37 %; Compliance bezüglich der empfohlenen Behandlungsdauer sehr hoch; Größe des infizierten Nagelbereichs verkleinerte sich bei 96 % der Betroffenen	
120 Fälle von Missbrauch, 76 Fälle von Fehlgebrauch von Arzneimitteln; häufigste Arzneimittel: n = 104 opioidhaltige Arzneimittel; n = 53 Antihistaminika, n = 39 Laxantien; kein Patient beteiligte sich bis zum Ende des Follow-up	Nur 6 von 146 Apotheken in Belfast erklärten sich zur Teilnahme bereit; Training der Apotheken vorab; qualitative Interviews nach Abschluss der Studie mit den teilnehmenden Apotheken, um Schwierigkeiten in der Durchführung zu erfragen
Häufigster Einnahmegrund Sodbrennen/saures Aufstoßen; Beschwerdebesserung bei 67 % der Patienten; UE bei 2 % der Anwender; indikationsgerechte Anwendung	
In der Anwendung keine Unterschiede zwischen den Patienten in der Selbstmedikationsgruppe und der Verordnungsgruppe; vergleichbare Ergebnisse für Wirksamkeit und Verträglichkeit in beiden Gruppen	Durchführung der Studie in Arztpraxen und Apotheken; Patiententagebuch für Eltern zur Dokumentation der Anwendung und von Schreiatacken

(h)

**Tabelle 7:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (N-Z)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Weingärtner et al. [99] (D)	2004	Kombination von Pankreatin und Simeticon ist wirksam und gut verträglich	Patienten n = 1097 Apotheken n = 266	2	Querschnittsstudie	b
Wenzel et al. [209] (USA)	2004	Morbidity and medication preferences of individuals with headache presenting to a community pharmacy	Patienten n = 22 Apotheken n = 1	1, 3	Querschnittsstudie	a, b
Westerlund et al. [181] (S)	2003	Evaluation of a model for counseling patients with dyspepsia in Swedish community pharmacies	Patienten n = 319 Apotheken n = 6	2, 3	Longitudinalstudie	c
Westfall et al. [274] (USA)	1997	A community-pharmacy-based callback program for antibiotic therapy	Patienten n = 521 Apotheken n = 1	1	Longitudinalstudie	d
Whitehead et al. [197] (AUS)	1999	Patient drug information and consumer choice of pharmacy	Patienten n = 253 Apotheken n = 10	1, 3	Querschnittsstudie	b
Winstock et al. [157, 158] (AUS)	2008	Prevalence of diversion and injection of methadone and buprenorphine among clients receiving opioid treatment at community pharmacies in New South Wales, Australia; Patients' help-seeking behaviours for health problems associated with methadone and buprenorphine treatment	Patienten n = 508 Apotheken n = 50	2, 3	Querschnittsstudie	a

**Tabelle 7:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (N–Z)

Ergebnis	Sonstiges
Ernährung und Stress häufigste Ursachen für Beschwerden (Blähungen, Völlegefühl); mehr als 50 % der Patienten hielten sich hinsichtlich Einnahmezeitpunkt nicht an die Anwendungshinweise	
Symptomschwere (MIDAS): 5 Patienten mit mittelschwerer und 8 Patienten mit schwerer Symptomatik; 41 % glaubten, dass ihre Migräne nicht ausreichend mit OTC-Mitteln behandelt werden kann	Anonyme Erhebung; schriftliches Einverständnis; eingeschlossen wurden alle Patienten, die OTC-Migränemittel kauften; Fragebogen wurde vom Patienten in der Apotheke ausgefüllt; Genehmigung Ethikkommission
363 Anfragen zu OTC-Arzneimitteln bei Dyspepsie; 11 Teilnehmer wurden vom Apothekenpersonal nicht angesprochen; gekaufte Präparate: 11 % Natriumalginat, 41 % Antacida, 32 % H2-Blocker, 14 % Protonenpumpenhemmer; 37 Patienten mit arzneimittelbezogenen Problemen	Vorab Erstellung eines Beratungsmodells für dyspeptische Beschwerden, das in den Apotheken umgesetzt wurde; Patienten mit gelegentlichen und milden Beschwerden wurden Antacida oder Alginat empfohlen und Patienten mit Beschwerden über einige Tage wurde H2-Blocker oder Protonenpumpenhemmer empfohlen; Erfassung von Nichtteilnehmern und Nonrespondern
Häufigste Diagnosen: Atemwegsinfektion (71 %), Mittelohrentzündung (9 %), Harnwegsinfektion (9 %); 25 % der Teilnehmer konnte bei Telefonaktion nicht erreicht werden; bei 15 % der Patienten Therapieversagen (Non-Compliance etc.)	
Rekrutierungsrate in beratungsaktiven und nicht beratungsaktiven Apotheken etwa gleich hoch (53 %); Antwortrate bei Patienten aus beratungsintensiven Apotheken ist signifikant höher	Patienten wurden für die Teilnahme rekrutiert beim Warten in der Apotheke oder nach dem Verlassen der Apotheke; 41 % der Patienten gaben an, eine „fortschrittliche“ Apotheke gegenüber einer „traditionellen“ vorzuziehen
Bisherige Inanspruchnahme medizinischer Hilfe vor allem bei Zahnproblemen, Verstopfung und Kopfschmerzen; Patienten mit Buprenorphin hatten 10fach höhere Prävalenz für Dosisschwankungen als Patienten mit Methadon	Stratifizierte Auswahl von Apotheken, die an Substitutionsprogrammen teilnehmen (nach Region rural, regional, metropolitan); Apotheken wurden per Email oder Telefon kontaktiert; jede Apotheke wurden von einem projektbeteiligten Wissenschaftler aufgesucht und unterrichtet; bei Teilnahme erhielten die Apotheken Fortbildungspunkte für das australische QCPP

**Tabelle 7:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (N–Z)

Autoren	Jahr	Titel	Stichproben	Objekt	Methodik	Förderung
Wong et al. [171] (UK)	2007	Children's over-the-counter medicines pharmacoepidemiological (COPE) study	Patienten n = 976 Apotheken n = 8	2, 3	Querschnittsstudie	a, c
Zeolla et al. [155] (USA)	2004	Assessment of the effects of a community pharmacy women's health education program on management of menopause survey scores	Patienten n = 31 Apotheken n = 7	1	Longitudinalstudie	b
Radtke et al. [26] (D)	2009	Patientennutzen und Anwendungsmerkmale der Behandlung irritierter Haut mit dexpanthenolhaltiger Salbe	Patienten n = 1691 Apotheken n = 681	2	Longitudinalstudie	b
Schalla et al. [88] (D)	2009	Soventol Hydrocort 0,5 % – Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie	Patienten n = 350 Apotheken k. A.	2	Longitudinalstudie	b
Tietz et al. [89] (D)	2009	Akute Vaginalmykose – Vergleichende Untersuchung der 1- und 3-Tage-Therapie mit Clotrimazol	Patienten n = 1221 Apotheken n = 198	2	Longitudinalstudie	b

(k)

**Tabelle 7:** Übersicht apothekenbasierte Beobachtungsstudien (N–Z)

Ergebnis	Sonstiges
976 Konsultationen in den Apotheken; 62 % der Anfragen bezogen sich auf ein OTC-Arzneimittel, bei 39 % der Anfragen wurde die Symptomatik geschildert; am häufigsten gekauft wurde Paracetamol (35 %); in 6 % der Fälle wurde an den behandelnden Arzt verwiesen	Über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten wurde per Zufall pro Monat eine Woche ausgewählt, in der die Daten in den teilnehmenden Apotheken erhoben wurden; Erhebung in der Apotheke sollte so einfach wie möglich gehandhabt werden; Apotheker wurden zur Datenerhebung geschult; keine Erhebung von personenbezogenen Daten in der Apotheke; Apotheke erhält pro Bogen eine Aufwandsentschädigung (£ 1); Datenerhebung in der Apotheke stark abhängig vom persönlichen Engagement
MoM-Score-Werte verbesserten sich im Vergleich zur Baseline-Erhebung; hohe Zufriedenheit der Patienten mit diesem Programm	Einzelschulungen der Patienten durch Apotheker und Follow-up nach 3 und 12 Monaten (Management of Menopause Survey); Teilnahme von 2 unabhängigen und 5 Kettenapotheken; Apotheken wurden hinsichtlich folgender Kriterien für Teilnahme ausgewählt: Interesse für Studie, Volumina an Verordnungen; demographischer Faktoren der Patientenpopulation; feste Ansprechpartner in den Apotheken (Apotheker)
Am häufigsten betroffen waren Hände, Gesicht und Arme; mittlere Behandlungsdauer 14 Tage; Symptombesserung bei 90 % der Patienten; bei 92 % zeigte sich ein relevanter Nutzen der Behandlung (Patient Benefit Index > 1)	Netzwerk Versorgungsapotheken; Auswahl der Apotheken nach geographischen Merkmalen (Bundesweit, Stadt-Land); Entwicklung der Prüfmethode in einem ISO-zertifizierten Verfahren auf der Grundlage von SOPs des Cvderm
Am häufigsten wurden die Symptome Juckreiz und Rötung benannt; am Beobachtungsende Verringerung der Stärke der meisten Symptome auf „nicht vorhanden bis leicht“; eine aufgetretene UE	
Häufigste Symptome zu Behandlungsbeginn: Juckreiz, Brennen, Rötung; 70–83 % der Patienten waren nach 3 Tagen symptomfrei; schnellerer Symptomrückgang unter der 1-Tages-Kombi-Therapie	

(1)



---

Erhebungsbogen zu apothekenbasierten AWB/NIS in Deutschland

---

Apothekenbasierte NIS/AWB - Erfassungsbogen

Bogennummer \_\_\_\_

1 Autor/en \_\_\_\_\_

2 Titel \_\_\_\_\_

3 Zeitschrift \_\_\_\_\_ Ausgabe \_\_\_\_\_ Jahr \_\_\_\_\_

4 Werden Angaben zur Dauer der AWB gemacht  
 ja     nein  
 Start \_\_\_\_\_ Ende \_\_\_\_\_

5 Untersuchungsobjekt  
 Arzneimittel \_\_\_\_\_  
 Sonstiges \_\_\_\_\_

6 Werden Angaben zu den Zielstellungen der AWB gemacht?  
 ja     nein

7 Was sind die Zielstellung/en der AWB  
 Ziel ist das Gewinnen, Vertiefen und/oder Erweitern von Erkenntnissen über ...  
 Arzneimittelutilisation \_\_\_\_\_  
 Arzneimittelsicherheit \_\_\_\_\_  
 Wirksamkeit \_\_\_\_\_  
 Lebensqualität \_\_\_\_\_  
 spezielle pharmazeutische Fragestellungen \_\_\_\_\_  
 sonstiges \_\_\_\_\_

@Höcker

1

Apothekenbasierte NIS/AWB - Erfassungsbogen

Bogennummer \_\_\_\_

8 Werden Angaben zu untersuchten Endpunkten gemacht?  
 ja    weiter mit Frage 9  
 nein    weiter mit Frage 10

9 Wenn ja, ergänzen Sie **kurz** den/die Endpunkt/e zur untersuchten Zielstellung!  
 Zielstellung \_\_\_\_\_ Endpunkt(e) \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

10 Werden Angaben zum Studiendesign gemacht?  
 ja  
 nein

11 Studiendesign I    Studientyp    eigene Beurteilung  
 Fallserie     im Sinne einer AWB  
 einarmige Kohortenstudie     mehrtarmige Kohortenstudie  
 Nicht zu beurteilen     sonstige \_\_\_\_\_

12 Studiendesign II    Art der Datenerhebung    eigene Beurteilung  
 prospektiv     nicht zu beurteilen  
 retrospektiv

13 Studiendesign III    Zentren    eigene Beurteilung  
 multizentrisch     nicht zu beurteilen  
 monozentrisch

14 Wird die Wahl des Studiendesigns begründet?  
 ja  
 nein

@Höcker

2

**Apothekenbasierte NIS/AWB - Erfassungsbogen**

Bogennummer \_\_\_\_\_

15	Erscheint die Wahl des Studiendesigns zielführend für die Beantwortung der Fragestellung (Eignung)?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> bedingt <input type="checkbox"/> nicht zu beurteilen	
16	Werden Angaben zur statistischen Planung und Auswertung gemacht?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Details: _____ _____ _____	<input type="checkbox"/>
17	Werden Angaben zu möglichen Einflussfaktoren, Bias etc. gemacht?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Details: _____ _____ _____	<input type="checkbox"/>
18	Wurden Zwischenauswertungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	weiter mit Frage 20 weiter mit Frage 21	<input type="checkbox"/> nicht zu beurteilen weiter mit Frage 20
19	Waren diese Zwischenauswertungen vorab geplant?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	nicht zu beurteilen	<input type="checkbox"/>
20	Wird die Studienpopulation beschrieben?	<input type="checkbox"/> ja wenn ja, bitte folgende Felder ausfüllen Alter _____ Indikation _____	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>

@Häcker

3

**Apothekenbasierte NIS/AWB - Erfassungsbogen**

Bogennummer \_\_\_\_\_

20	Begleitkrankungen/ Begleitmedikation	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Sonstiges <input type="checkbox"/> teilweise	
21	Werden für die Patienten Ein- und Ausschlusskriterien benannt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> teilweise	<input type="checkbox"/>
22	Gibt es Angaben zur Teilnehmerzahl?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	geplante Patientenzahl _____ tatsächlich erreichte Patientenzahl _____	<input type="checkbox"/>
23	Erfolgte vorab eine Planung der Fallzahl?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> keine Angaben	<input type="checkbox"/>
24	Wurden alle Teilnehmer in die geplante Auswertung einbezogen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Wer nicht? _____ Warum nicht? _____	<input type="checkbox"/> nicht zu beurteilen
25	Werden Angaben gemacht wieviele Patienten pro Apotheke betreut wurden?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Zahl _____	<input type="checkbox"/>

@Häcker

4



---

## Erhebungsbogen Patient – NIS Erkältungskrankheiten

---

## Apothekenbasierte nicht-interventionelle Studie zur Behandlung von Erkältungsbeschwerden mit Katimun®

### Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie haben sich für ein qualitativ hochwertiges Arzneimittel aus Ihrer Apotheke entschieden. Katimun®-Tropfen werden seit vielen Jahren traditionell bei Erkältungskrankheiten angewendet. Dazu gehören die Stärkung der Abwehrkräfte und die Linderung zahlreicher Erkältungsbeschwerden.

Mit der nun vor Ihnen liegenden Studie möchten wir systematisiert herausfinden, wie Katimun®-Tropfen in der Praxis von den Patienten angewendet werden.

Dabei benötigen wir Ihre Unterstützung!

Sicherlich fühlen Sie sich gerade nicht wohl und sind durch Ihre Beschwerden beeinträchtigt. Für die Qualität und die Aussagekraft der Studie zählt aber leider zur rückgegebene Fragebogen!

Mit Ihrem Beitrag können Sie direkt an der Klärung wichtiger Fragestellungen, wie beispielsweise der Verträglichkeit von Katimun®-Tropfen, mitwirken.

Ihre Mitarbeit ist freiwillig. Für Sie entstehen durch die Rückgabe des Fragebogens in der Apotheke keine Verpflichtungen. Die Erhebung und Auswertung der Daten erfolgt anonym, d. h. ohne Angabe von Namen und Anschrift, und dient ausnahmslos wissenschaftlichen Zwecken. Alle Daten werden vertraulich behandelt.

Sollte Ihnen beim Lesen etwas unklar erscheinen, zögern Sie nicht konkret in der Apotheke, die Ihnen den Fragebogen ausgehändigt hat, nachzufragen.

Bitte geben Sie den Fragebogen im verschlossenen Rückumschlag bis spätestens zum 30. April 2009 in Ihrer teilnehmenden Apotheke ab.

Wir danken Ihnen herzlich für Ihr Interesse und wünschen Ihnen gute Besserung!

Mit freundlichen Grüßen



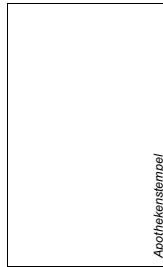
Dr. Andreas Kießer  
Sophien-Arzneimittel GmbH



Prof. Dr. Hartmut Morck  
Philipps-Universität Marburg  
FB Pharmazie



Franziska Häcker, MSc  
Philipps-Universität Marburg  
FB Pharmazie



Achtung!  
Bitte vor Abgabe an den Patienten steampeln!

Katimun®  
Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehören **Erkältungen**.  
Stand März 2006

### Hinweise zum Ausfüllen des Fragebogens

Der Fragebogen gliedert sich in drei Teile. Den ersten Teil füllen Sie bitte gleich nach dem Kauf des Medikamentes aus, also bevor Sie Katimun® das erste Mal einnehmen.

Den zweiten und dritten Teil des Fragebogens sollten Sie ausfüllen, sobald Sie die Einnahme von Katimun® beendet haben.

Bitte füllen Sie den Fragebogen aus, indem Sie

- in die weißen Kästchen ein Kreuz machen

Beispiel: **Geschlecht**  Männlich  Weiblich

- in die größeren oben offenen Felder Zahlen eintragen

Beispiel: **Wie lange haben Sie Katimun® eingenommen?**

**Teil 1** Erkältungsbeschwerden  Ausfüllen VOR der Einnahme Fragebogen-Nr. \_\_\_\_\_

**1 Wie würden Sie Ihren gegenwärtigen Gesundheitszustand beschreiben?**  
 sehr gut     gut     zufriedenstellend     weniger gut     schlecht

**2 Welche Erkältungsbeschwerden haben Sie und wie stark sind die Beschwerden?**  
*Bitte kreuzen Sie Zutreffendes in der Tabelle an! Mehrfachnennungen sind möglich.*

Beschwerden	ist nicht vorhanden	leicht	mittel	stark
Fieber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schüttelfrost	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kopf- und Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schnupfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Halschmerzen, Heiserkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Husten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brustschmerzen beim Husten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**3 Seit wann haben Sie Erkältungsbeschwerden?**  
 seit heute     seit 2–3 Tagen     seit 4–5 Tagen     seit mehr als 5 Tagen

**4 Welche Beschwerden wollen Sie mit Katimun® behandeln?**  
*Mehrfachnennungen sind möglich!*

<input type="checkbox"/> Fieber	<input type="checkbox"/> Halschmerzen, Heiserkeit
<input type="checkbox"/> Schüttelfrost	<input type="checkbox"/> Husten
<input type="checkbox"/> Kopf- und Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/> Brustschmerzen beim Husten
<input type="checkbox"/> Schnupfen	<input type="checkbox"/> Sonstiges
	<i>und zwar:</i> _____

**5 Wie häufig waren Sie in den letzten 6 Monaten erkältet?**  
 überhaupt nicht     1 mal     2 mal     3 mal     mehr als 3 mal

**6 Raucherstatus: Welche Aussage trifft auf Sie zu?**  
 ich bin Nichtraucher     ich bin ehemaliger Raucher  
 ich bin Raucher  
 Wann haben Sie mit dem Rauchen aufgehört?  
 Seit \_\_\_\_\_ Monaten ODER \_\_\_\_\_ Jahren

**7 Haben Sie weitere Erkrankungen/Beschwerden, wie z. B. Diabetes, Asthma etc.?**  
 nein     ja  
*und zwar:* \_\_\_\_\_

**Teil 2** Anwendung von Katimun®  Ausfüllen NACH der Einnahme Fragebogen-Nr. \_\_\_\_\_

**8 Haben Sie Katimun® zum ersten Mal eingenommen?**  
 nein     ja

**9 Wer hatte Ihnen Katimun® empfohlen?**  
 Familie/Freunde/Bekannte     Arzt     Apotheker  
 Werbung     Sonstige  
*und zwar:* \_\_\_\_\_

**10 Welche Packungsgröße haben Sie gekauft?**  
 20 ml     50 ml

**11 Wie lange haben Sie Katimun® eingenommen?**  
*Bitte nennen Sie die genaue Anzahl der Tage!*  
 \_\_\_\_\_ Tage

**12 Wie oft am Tag haben Sie Katimun® eingenommen?**  
 ca. 1–2 mal     ca. 3–4 mal     ca. 5–6 mal     mehr als 6 mal

**13 Wieviel Tropfen haben Sie pro Anwendung eingenommen?**  
 weniger als 5 Tropfen     5 Tropfen     mehr als 5 Tropfen

**14 Welche Beschwerden sind nach beendeter Einnahme von Katimun® noch vorhanden und wie stark sind diese?**  
*Bitte kreuzen Sie Zutreffendes in der Tabelle an! Mehrfachnennungen sind möglich.*

Beschwerden	ist nicht vorhanden	leicht	mittel	stark
Fieber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schüttelfrost	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kopf- und Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schnupfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Halschmerzen, Heiserkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Husten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brustschmerzen beim Husten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**15 Wann trat eine Besserung der Beschwerden ein?**  
 am 1. Tag der Einnahme     am 2. oder 3. Tag der Einnahme  
 nach dem 3. Tag der Einnahme     es trat keine Besserung ein

**16 Wie würden Sie Ihren gegenwärtigen Gesundheitszustand beschreiben?**  
 sehr gut     gut     zufriedenstellend     weniger gut     schlecht

**Teil 2** Anwendung von Katimur®

Ausfüllen NACH der Einnahme

Fragebogen-Nr.

**17 Haben Sie seit Beginn der Anwendung von Katimur® weitere Medikamente eingenommen?**

*Diese Frage ist für die Studie sehr wichtig. Bitte nehmen Sie sich Zeit und notieren alle Arzneimittel, auch pflanzliche bzw. homöopathische Präparate oder Vitamine! Denken Sie bitte auch an Arzneimittel gegen chronische Erkrankungen/Beschwerden, wie z. B. Bluthochdruck oder Asthma. Am Einfachsten ist es, wenn Sie den Namen des Medikamentes von der Packung abschreiben, z. B. Paracetamol 500 mg.*

nein  ja  
 und zwar folgende:

**18 Sind in Zusammenhang mit der Einnahme von Katimur® bei Ihnen Nebenwirkungen aufgetreten?**

- nein  ja  
 Bitte gehen Sie weiter zu Frage 19  
 Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Fragen A und B und gehen Sie dann weiter zu Frage 19

**A Haben Sie wegen der Nebenwirkungen einen Arzt oder Apotheker aufgesucht?**

- nein  ja

**B Welche Nebenwirkungen waren es?**

Bitte beschreiben Sie möglichst genau!

**19 Wie zufrieden sind Sie mit Katimur®?**

Bitte kreuzen Sie auf der Skala einen Wert von 1 bis 5 an.

ganz und gar unzufrieden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ganz und gar zufrieden
	1	2	3	4	5	

**Teil 3** Angaben zu Ihrer Person

Fragebogen-Nr.

Ausfüllen NACH der Einnahme

Geschlecht  männlich  weiblich Geburtsjahr 19 | | | | |  
 Körpergröße | | | | | cm Körpergewicht | | | | | kg

**20 Welchen beruflichen Ausbildungsabschluss haben Sie?**

Mehrfachnennungen sind möglich!

- ich bin noch in beruflicher Ausbildung/Student/Schüler
- ich habe keinen beruflichen Abschluss und bin nicht in beruflicher Ausbildung/Student/Schüler
- ich habe eine berufliche Ausbildung abgeschlossen
- ich habe einen Fachschul- oder Hochschulabschluss
- ich habe einen anderen beruflichen Abschluss

**21 Sind Sie zur Zeit erwerbstätig? Was auf dieser Liste trifft auf Sie zu?**

- ich bin voll erwerbstätig
- ich bin teilzeit erwerbstätig
- ich bin nicht erwerbstätig (einschließlich Schüler, Studenten, Arbeitslose, Rentner, Vorruhestand, Kurzarbeit, Elternzeit)

**22 Haben Sie in der Vergangenheit bereits an einer apothekenbasierten Studie teilgenommen?**

nein  ja  
 und zwar zu folgendem Thema:

**23 Wie stark interessieren Sie sich für Homöopathie bzw. homöopathische Arzneimittel?**

Bitte kreuzen Sie auf der Skala einen Wert von 1 bis 5 an.

überhaupt nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	sehr stark
	1	2	3	4	5	

**24 Haben Sie Anmerkungen zu dieser Studie?**

Bitte geben Sie den Fragebogen im verschlossenen Rückumschlag bis spätestens zum 30. April 2009 in der teilnehmenden Apotheke ab.

Wir bedanken uns sehr herzlich für das Ausfüllen des Fragebogens und Ihre Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

---

Erhebungsbogen Patient – NIS Sodbrennen

---

Fragebogen Nr.

**Apothekenbasierte nicht-interventionelle Studie Talcid®**

Sehr geehrte Kundin, sehr geehrter Kunde,

Sie haben sich freundlicherweise bereit erklärt, an der nicht-interventionellen Studie Talcid teilzunehmen, die die Bayer Vital GmbH zusammen mit der Universität Marburg durchführt. Die Sammlung der Daten im Rahmen dieser Untersuchung ist von Bedeutung, um Aufschluss über die Anwendungspraxis und Patientenzufriedenheit bei der Anwendung von Talcid zu erhalten. Durch Ihre Mitarbeit leisten Sie einen wertvollen wissenschaftlichen Beitrag.

Bitte füllen Sie den Fragebogen sorgfältig aus. Um die Linderung der Beschwerden durch Talcid erfassen zu können (siehe Frage 8), schauen Sie bei der ersten Einnahme von Talcid auf die Uhr und beginnen dann mit der Beantwortung des Fragebogens. Den ausgefüllten Bogen können Sie im beiliegenden Rückumschlag in Ihrer Apotheke abgeben oder kostenfrei direkt an das Auftragsforschungsinstitut Wincker Normed GmbH zurücksenden. 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 & Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Pharmazie



**Talcid® Anwendungsgebiete:** Zur symptomatischen Behandlung von Erkrankungen, bei denen Magensäure gebunden werden soll: Sodbrennen, und saurebedingte Magenbeschwerden. Talcid® Kautabletten 1000mg enthält Asparadam. Bitte sorgfältig lesen. Sie die Packungsbeilage und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker. Stand Oktober 2006

**1 Wie würden Sie Ihren gegenwärtigen Gesundheitszustand beschreiben?**

- sehr gut
- gut
- zufriedenstellend
- weniger gut
- schlecht

**2 Welche Art von Magenbeschwerden haben Sie aktuell? (Mehrfachnennungen möglich)**

- Sodbrennen
- saures Aufstoßen
- Völlegefühl
- Sonstiges, und zwar \_\_\_\_\_

**3 Wie häufig treten Ihre Beschwerden auf?**

- häufig (mehr als 2x pro Woche)
- selten (ca. 1x im Monat)
- gelegentlich (2-4x in 14 Tagen)
- sehr selten (ca. 1x in 3 Monaten)

**4 Worauf führen Sie Ihre Magenbeschwerden zurück? (Mehrfachnennungen möglich)**

- Ernährung/bestimmte Lebensmittel
- Einnahme von Medikamenten (z. B. Rheumamittel etc.)
- Stress in Beruf oder Privatleben
- Sonstiges, und zwar \_\_\_\_\_

**5 Haben Sie seit dem Auftreten der Magenbeschwerden etwas an diesen Lebensgewohnheiten geändert, um die Beschwerden zu bessern?**

- nein
- ja, und zwar
  - Ernährung
  - Einnahme von Medikamenten (z.B. Rheumamittel etc.)
  - Stress in Beruf oder Privatleben
  - Sonstiges, und zwar \_\_\_\_\_

**6 Welches Talcid-Produkt haben Sie gekauft?**

- Talcid® Kautabletten
- Talcid® Kautabletten 1000 mg
- Talcid® Liquid

Fragebogen Nr.

**7 Wie viel Talcid Kautabletten oder Beutel haben Sie eingenommen?**

- 1 Tablette oder Beutel
- 2 Tabletten oder Beutel
- mehr als 2 Tabletten oder Beutel

**8 Bitte geben Sie in der Tabelle an wie stark die Beschwerden sind, die Sie mit Talcid behandeln möchten, und wann eine Linderung der Beschwerden eintritt.**

Kreuzen Sie in der nachfolgenden Tabelle bitte die Beschwerden an, die Sie zum Zeitpunkt der Einnahme hatten und wie stark sie zu den jeweiligen Zeitpunkten nach der Einnahme waren. (0= nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = stark).

	Sodbrennen	saures Aufstoßen	Magenschmerzen /-druck	Völlegefühl	Sonstiges
bei Einnahme	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
nach 5 Minuten	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
nach 10 Minuten	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
nach 15 Minuten	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
nach 30 Minuten	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
nach 60 Minuten	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
nach 90 Minuten	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3

**9 Haben Sie Talcid zum ersten Mal eingenommen?**

- ja
- nein

**Wenn nein,...**

**...wie oft nehmen Sie Talcid ein?**

- häufig (mehr als 2x pro Woche)
- gelegentlich (ca. 2-4x in 14 Tagen)
- selten (ca. 1x im Monat)
- sehr selten (ca. 1x in 3 Monaten)

**...wann nehmen Sie Talcid in der Regel ein? (Mehrfachnennungen möglich)**

- nach den Mahlzeiten
- vor dem Schlafengehen
- bei Bedarf
- nachts

**10 Wer hat Ihnen Talcid verordnet/empfohlen?**

- Arzt
- Apotheker
- Familie/Freunde/Bekannte
- Werbung (Fernsehen/Zeitung)
- Sonstige, und zwar \_\_\_\_\_

**11 Nehmen Sie zur Zeit noch andere Medikamente ein?**

(Bitte nennen Sie alle Arzneimittel, auch pflanzliche Präparate oder Vitamine)

- ja, und zwar folgende \_\_\_\_\_
- nein

**12 Traten im Zusammenhang mit der Einnahme von Talcid Nebenwirkungen auf?**

- nein
- ja, und zwar folgende \_\_\_\_\_

Fragebogen Nr.

Bitte nehmen Sie sich einen Moment Zeit und überlegen Sie, wie zufrieden oder unzufrieden Sie mit Talcid sind. Bitte kreuzen Sie bei jeder Frage die Antwort an, die Ihren eigenen Erfahrungen mit Talcid am besten entspricht.

**13 Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie gut das Medikament zur Vorbereitung oder Behandlung Ihrer Erkrankung geeignet ist?**

- sehr unzufrieden  
 ziemlich unzufrieden  
 unzufrieden  
 einigermaßen zufrieden  
 zufrieden  
 ziemlich zufrieden  
 sehr zufrieden

**15 Verspüren Sie Nebenwirkungen, weil Sie dieses Medikament nehmen? Bitte berücksichtigen Sie auch sehr geringe oder leichte Nebenwirkungen.**

- ja  
 nein

**16 Wie unzufrieden sind Sie auf Grund von Nebenwirkungen, die sich auf Ihren körperlichen Gesundheitszustand auswirken, sowie darauf wie Sie im Alltag zurecht kommen (d.h. auf Ihre Kraft, Energie)**

- sehr unzufrieden  
 ziemlich unzufrieden  
 einigermaßen unzufrieden  
 ein bisschen unzufrieden  
 überhaupt nicht unzufrieden  
 nicht zutreffend

**17 Wie unzufrieden sind Sie auf Grund von Nebenwirkungen, die sich auf Ihre geistigen Fähigkeiten auswirken (d.h. auf die Fähigkeit klar zu denken, wach zu bleiben usw.)?**

- sehr unzufrieden  
 ziemlich unzufrieden  
 einigermaßen unzufrieden  
 ein bisschen unzufrieden  
 überhaupt nicht unzufrieden  
 nicht zutreffend

**18 Wie unzufrieden sind Sie auf Grund von Nebenwirkungen, die sich auf Ihre Stimmung oder auf Ihre Gefühle auswirken (z.B. Angst, Traurigkeit, Gereiztheit/Verärgerung)?**

- sehr unzufrieden  
 ziemlich unzufrieden  
 einigermaßen unzufrieden  
 ein bisschen unzufrieden  
 überhaupt nicht unzufrieden  
 nicht zutreffend

**19 Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie einfach das Medikament zu benutzen ist?**

- sehr unzufrieden  
 ziemlich unzufrieden  
 unzufrieden  
 einigermaßen zufrieden  
 zufrieden  
 ziemlich zufrieden  
 sehr zufrieden

**20 Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie einfach es ist zu planen, wann Sie das Medikament jeweils nehmen?**

- sehr unzufrieden  
 ziemlich unzufrieden  
 unzufrieden  
 einigermaßen zufrieden  
 zufrieden  
 ziemlich zufrieden  
 sehr zufrieden

Fragebogen Nr.

**21 Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie oft Sie das Medikament nehmen sollen?**

- sehr unzufrieden  
 ziemlich unzufrieden  
 unzufrieden  
 einigermaßen zufrieden  
 zufrieden  
 ziemlich zufrieden  
 sehr zufrieden

**22 Wie zufrieden sind Sie damit, wie sehr die guten Seiten des Medikaments gegenüber den schlechten Seiten überwiegen?**

- sehr unzufrieden  
 ziemlich unzufrieden  
 unzufrieden  
 einigermaßen zufrieden  
 zufrieden  
 ziemlich zufrieden  
 sehr zufrieden

**23 Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie insgesamt gesehen mit diesem Medikament?**

- sehr unzufrieden  
 ziemlich unzufrieden  
 unzufrieden  
 einigermaßen zufrieden  
 zufrieden  
 ziemlich zufrieden  
 sehr zufrieden

Copyright © 2006 Quintiles Transnational Corp. All Rights Reserved.

**24 Bitte machen Sie noch einige Angaben zu Ihrer Person:**

**Geschlecht**  männlich  weiblich **Geburtsjahr** [19]\_\_\_\_

Falls weiblich, liegt eine Schwangerschaft vor?

- nein  ja

**Körpergröße (cm)** \_\_\_\_\_ **Körpergewicht (kg)** \_\_\_\_\_

**25 Leben Sie gegenwärtig in einer festen Partnerschaft?**

- nein  ja

**26 Sind Sie zur Zeit erwerbstätig?**

- Ich bin voll erwerbstätig  
 Ich bin teilzeit-erwerbstätig  
 Ich bin stundenweise erwerbstätig  
 Ich bin in Mutterschafts-/Erziehungsurlaub oder in sonstiger Beurlaubung  
 Ich bin Auszubildende(r)/Lehrling/Umschüler  
 Ich bin nicht erwerbstätig (einschließlich Schüler/Studenten, Arbeitslose, Rentner, Vorruhestand)

Bitte bringen Sie den ausgefüllten Fragebogen bis spätestens **29. Mai 2009** in Ihre Apotheke zurück oder senden Sie diesen mit dem beigefügten Rückumschlag an das auswertende Institut.

Wir bedanken uns sehr herzlich für das Ausfüllen des Fragebogens und Ihre Unterstützung!

Ihre Bayer Vital GmbH & Co KG & Phillips-Universität Marburg, Fachbereich Pharmazie

Seite 3 von 4

Seite 4 von 4



---

## Danksagung

---

Die Seite 209 (Danksagung) enthält persönliche Daten. Sie ist deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.



---

## Erklärung

---

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

„Entwicklung eines Leitfadens zur Durchführung nicht-interventioneller Studien in Apotheken“  
selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir  
ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule  
eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den 18. Mai 2010



---

## Lebenslauf

---

Die Seiten 213 und 214 (Lebenslauf) enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.

Die Seiten 213 und 214 (Lebenslauf) enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.