



Edition

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 33

Joerg Hasford
Ingrid Schubert
Edeltraut Garbe
Gerhard Dietlein
Gerd Glaeske

**Memorandum zu Nutzen
und Notwendigkeit
Pharmakoepidemiologischer
Datenbanken
in Deutschland**

München, Schwäbisch Gmünd

September 2004

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 33



Edition

**Memorandum zu Nutzen und Notwendigkeit Pharmako-
epidemiologischer Datenbanken in Deutschland**

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Gmünder Ersatzkasse:
Memorandum zu Nutzen und Notwendigkeit Pharmakoepidemiologischer Daten-
banken in Deutschland
[Hrsg: GEK-Gmünder ErsatzKasse. Autoren: Joerg Hasford, Ingrid Schubert,
Edeltraut Garbe, Gerhard Dietlein, Gerd Glaeske].
Sankt Augustin : Asgard-Verl. Hippe. 2004.(GEK-Edition; Bd. 33)
ISBN 3-537-44033-2

- Herausgeber: GEK - Gmünder ErsatzKasse
Bereich Gesundheitsanalyse
Gottlieb-Daimler-Straße 19
73529 Schwäbisch Gmünd
Telefon (07171) 801-0
<http://www.gek.de>
- Autoren: Joerg Hasford, Institut für medizinische Informationsverarbei-
tung, Biometrie und Epidemiologie, Marchioninistraße 15,
81377 München
Ingrid Schubert, PMV forschungsgruppe, Universität zu Köln
Herderstraße 53-54, 50931 Köln
Edeltraut Garbe, Institut für klinische Pharmakologie Charité -
Universitätsmedizin Berlin, Schumannstr. 21/21, 10117 Berlin
Gerhard Dietlein, IMS Health GmbH & Co. OHG
Hahnstraße 30-32, 60528 Frankfurt
Gerd Glaeske, Zentrum für Sozialpolitik, Universität Bremen,
Parkallee 39, 28209 Bremen
- Verlag: Asgard-Verlag, Einsteinstraße 10, 53757 St. Augustin

Dieses Memorandum wird von den nachfolgend genannten Fachgesellschaften mitgetragen:

Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel-epidemiologie - GAA e.V. (Vorsitzender: Prof. Dr. G. Glaeske)

Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie - GKPharm e.V. (Vorsitzender: Prof. Dr. I. Roots)

Arbeitsgruppe Pharmakoepidemiologie der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie - GMDS e.V. (Leiter: Prof. Dr. J. Hasford)

Inhaltsverzeichnis

0.	Zusammenfassung	7
I.	Grundlagen und Zielsetzung des Memorandums	10
II.	Arzneimittelverbrauchs- und –anwendungsforschung	15
II.1	Quantitative Fragestellungen	17
II.2	Qualitative Fragestellungen	19
II.3	Nutzer und erwartbarer Nutzen für Bevölkerung, Politik und Industrie	24
II.4	Warum sind für diese Fragestellungen pharmakoepide miologische Datenbanken in Deutschland erforderlich?	27
III.	Arzneimittelsicherheit	29
III.1	Anwendungsfelder	32
III.2	Warum sind PDBs in Deutschland für die Arzneimittelsicherheit erforderlich?	36
III.3	Konzeption für eine zeitgemäße Arzneimittelsicherheit	37
IV.	Outcomes Research und pharmakoökonomische Aspekte	40
V.	Struktur und Inhalt pharmakoepidemiologischer Datenbanken	44
V.1	Merkmalsliste für eine PDB	46
V.2	Zugangsmöglichkeiten	48
VI.	Schlussbemerkungen	49
	Literatur	51
	Autoren	57

0. Zusammenfassung

Arzneimittel spielen in der modernen Medizin eine überragende Rolle. Im Jahr 2002 wurden alleine 760 Millionen Verordnungen für 22,7 Mrd. € im ambulanten Bereich zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherungen ausgehändigt. Es ist voraussehbar, dass Bedeutung und Umfang der Arzneimitteltherapie weiter zunehmen werden. Diese Entwicklung wirft eine Vielzahl von Fragen auf, die es im Interesse aller Beteiligten - seien es Patienten, Ärzte, Krankenkassen oder die Industrie - zügig zu beantworten gilt. In vielen Ländern, so z.B. den Niederlanden, England, den USA und Kanada stehen dafür so genannte pharmakoepidemiologische Datenbanken (PDbs) zur Verfügung. Pharmakoepidemiologische Datenbanken basieren auf routinemäßig erhobenen Verordnungs-, Diagnose- und Leistungsdaten, die personenbezogen und pseudonymisiert über die Zeit miteinander verknüpft und analysiert werden können.

Wichtige Fragen zur Arzneimittelverordnung und -anwendung, die mit und zum Teil nur mit PDbs beantwortet werden können sind:

- Welche Arzneimittel werden wie häufig für welche Krankheiten verordnet?
- Entsprechen diese Verordnungen dem Stand des Wissens?
- Gibt es Über-, Unter- und Fehlversorgung?
- Was kosten die Therapien und Krankheiten?
- Werden erforderliche Therapiekontrollen durchgeführt?

Auch für die Arzneimittelsicherheit und die Risikoabwehr sind PDbs unverzichtbar und spielen daher international bereits eine große Rolle. PDbs ermöglichen

- eine wirksame Überwachung der Arzneimittelsicherheit neu eingeführter Arzneimittel,
- die rasche Überprüfung des Verdachts, dass ein bestimmtes Arzneimittel eine schwere unerwünschte Wirkung auslöst,
- die Untersuchung karzinogener Risiken von Arzneimitteln,
- die Bestimmung der Häufigkeit auch sehr seltener Arzneimittelrisiken,
- die Evaluierung von Maßnahmen zur Risikoabwehr.

Mehr und mehr stehen auch Fragen nach den Langzeitwirkungen der Arzneimitteltherapie und deren ökonomischen Implikationen im Vordergrund des Interesses. Outcomes Research lautet der Oberbegriff für diese Analysen der medizinischen, sozialen und ökonomischen Folgen ärztlichen Handelns. Strategien zur allseitig als notwendig erachteten Effizienzoptimierung sind ohne PDbs nicht vernünftig zu entwickeln, umzusetzen und zu evaluieren.

Eine Nutzung primär ausländischer PDbs ist nicht zielführend, da

- der deutsche Arzneimittelmarkt zahlreiche Besonderheiten aufweist, z.B. Arzneimittel und Kombinationen die nur hierzulande erhältlich sind,
- eigene medizinische Traditionen und kulturelle Prägungen vorhanden sind,
- wesentliche Einflussfaktoren auf das Versorgungsverhalten Deutschland-spezifisch sind. Dazu gehören auch die Kosten.

Das GKV Gesundheitsmodernisierungsgesetz sieht die Bildung eines Datenpools von Routinedaten der GKV (§ 303 GMG) vor. Damit ist eine wichtige und längst überfällige Voraussetzung für eine PDb in Deutschland geschaffen. Für die erfolgreiche Umsetzung der Vorgaben des GMG sollte ein modernes Projektmanagement eingerichtet werden, das die inhaltlichen und zeitlichen Zielvorgaben präzisiert und deren Erfüllung effizient überwacht, um gegebenenfalls unverzüglich gegensteuern zu können. Sachstands- und Fortschrittsberichte sind regelmäßig vorzulegen und der Öffentlichkeit zugänglich zu machen.

Essentiell für die Zukunft ist eine adäquate Beteiligung der universitären Forschung an der konkreten Umsetzung des GMB in diesem Bereich.

Nur ein freier und ungehinderter Zugang zu den PDBs sowie eine angemessene finanzielle Ausstattung wird es ermöglichen den potentiellen Nutzen voll auszuschöpfen.

Mit dem hier vorgelegtem Memorandum möchten wir den Nutzen sowie die Notwendigkeit und Struktur von PDBs für verantwortliches Handeln auf allen Ebenen des Gesundheitswesens und für eine qualitativ hochwertige Versorgung der Patienten in Deutschland aufzeigen.

I. Grundlagen und Zielsetzung des Memorandums

Arzneimittel spielen in der modernen Medizin eine überragende Rolle: 80% aller Krankheiten werden mit Arzneimitteln behandelt, statistisch betrachtet wird bei jedem Arztbesuch ein Rezept ausgehändigt. Im Jahr 2002 wurden rund 760 Millionen Arzneimittel auf etwa 400 Millionen Rezepten für insgesamt 22,7 Milliarden Euro allein im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet. Weitere 4,3 Milliarden Euro wurden für die Selbstmedikation aufgewendet. Rechnet man die privaten Verordnungen mit ein, so wurden im Jahre 2002 1,66 Mrd. Packungen Arzneimittel verbraucht (BAH 2003). Es ist voraussehbar, dass Bedeutung und Umfang der Arzneimitteltherapie weiter zunehmen werden, weil sie in vielen Fällen und zukünftig mehr noch als heute kostenintensivere Behandlungen im Krankenhaus ersetzen und damit zur weiteren Effizienzoptimierung beitragen wird. Ambulant vor stationär oder Sparen mit Arzneimitteln und nicht an Arzneimitteln - lautet nicht nur unter Kosten - sondern auch unter Aspekten der Versorgungs- und Lebensqualität eine seit Jahren propagierte Strategie, die auch den Disease Management Programmen handlungsleitend zugrunde liegt.

Dieser Bedeutungszuwachs der Arzneimitteltherapie wirft eine Vielzahl von Fragen auf, die es im Interesse der Patienten, der Ärzte sowie der Finanzierbarkeit der Krankenversorgung zügig zu beantworten gilt. In vielen Ländern, so z.B. Holland, Skandinavien, England, den USA und Kanada stehen dafür so genannte Pharmakoepidemiologische Datenbanken (PDbs) zur Verfügung. Pharmakoepidemiologische Datenbanken basieren auf routinemäßig erhobenen Verordnungs-, Diagnose- und Leistungsdaten, die personenbezogen und pseudonymisiert über die Zeit miteinander verknüpft werden können. Pseudonymisiert bedeutet in diesem Zusammenhang, dass eine Person über ihre Identifikationsnummer, aus der auch die Angaben zu Alter und Geschlecht hervorgehen, über den gesamten Beobachtungszeitraum hinsichtlich ihrer medi-

zinschen Inanspruchnahme erkannt werden kann, dass aber auch für diejenigen, die die Daten auswerten, die Identität unerkant bleibt.

Der Variablenumfang derartig strukturierter PDbs geht z.T. erheblich über den so genannter Versichertenstichproben hinaus. So verfügen beispielsweise die englische General Practice Research Database (GPRD) und die paneuropäische Datenbank Disease Analyzer - mediplus auch über Laborbefunde, die elektronisch personenbezogen zugespielt werden. In Deutschland stehen diese umfassenden, kommerziell ausgerichteten PDbs jedoch weder den Verantwortlichen für die Gesundheitspolitik und die Krankenversorgung noch für die Wissenschaft frei zugänglich zur Verfügung.

Obwohl schon seit Ende der 60er Jahre Instrumente zur Analyse des Arzneimittel-Marktgeschehens gefordert wurden, angestoßen einerseits durch die Erfahrung der mit dem Arzneimittelgebrauch verbundenen Risiken (Contergan, Menocil u.a.m.), andererseits durch die ständig steigende Ausgabenentwicklung im Arzneimittelsektor, steht erst seit Beginn der 80er Jahre mit dem Arzneimittelindex der gesetzlichen Krankenversicherung ein Instrument zur routinemäßigen Dokumentation und Globalanalyse der ärztlichen Arzneimittelverordnungen und der Entwicklungen des GKV-Arzneimittelmarktes zur Verfügung. Die Daten aus dem GKV-Arzneimittel-Index werden seit 1985 jährlich im GKV-Arzneimittel-Report auf aggregierter Ebene ohne Personenbezugsmöglichkeit veröffentlicht. In den späten 90er Jahren wurden zusätzlich Instrumente implementiert, die vor allem eine schnellere, auch regionale Analyse der Kostenentwicklung erlauben, z.B. die GKV-Arzneimittelschnellinformationen (GamSI).

Daneben analysieren einige Krankenkassen pseudonymisiert und personenbezogen ihre Verordnungsdaten. In der Regel besteht jedoch keine Möglichkeit, diese Verordnungsdaten der Versicherten routinemäßig mit Diagnosedaten zu verbinden und im Längsschnitt zu betrachten.

Fundierte Analysen zur Qualitätssicherung lassen sich daher zur Zeit in der ambulanten Arzneimitteltherapie nur bedingt durchführen. Repräsentative Krankheitskostenanalysen sind in Deutschland auf dieser Basis auf Grund der fehlenden diagnostischen Daten der ambulanten Versorgung nicht möglich.

Eine wichtige Rolle spielen PDbs auch bei der Arzneimittelsicherheit. Zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels liegen den Behörden in aller Regel nur Erfahrungen mit 2.000 bis 3.000 Patientinnen und Patienten über einen begrenzten Zeitraum vor. Hinzu kommt, dass die Patientinnen und Patienten in den meisten Fällen nicht der späteren Behandlungspopulation entsprechen, ältere Menschen oder Frauen und Kinder sind in den klinischen Studien bis zur Phase III unterrepräsentiert. Entsprechend beginnt die eigentliche Erkennungsphase seltener und spät auftretender unerwünschter Arzneimittelwirkungen erst mit der Zulassung. Im europäischen und außereuropäischen Ausland sind PDbs allgemein zugänglich und werden häufig und wirkungsvoll für die Arzneimittelsicherheit eingesetzt. Ihr Vorteil liegt in der Schnelligkeit, mit der ein plötzlich auftretender Risikoalarm abgeklärt werden kann. Auch deutsche Arzneimittelhersteller, wie z.B. Schering, Boehringer Ingelheim oder Bayer müssen solche ausländischen Datenbanken nutzen, weil die erforderlichen PDbs in Deutschland nicht zur Verfügung stehen. Dies kann zu gravierenden und folgenreichen Fehleinschätzungen führen, u.a. weil sich erfahrungsgemäß Dosierungsstärken und Komedikationen von Land zu Land sehr stark unterscheiden können. Dieser Mangel geeigneter PDbs in Deutschland ist nicht nur ein latentes Risiko für die Öffentliche Gesundheit, sondern auch nachteilig für die deutsche pharmazeutische Industrie. Ein Hersteller, der noch nicht einmal über überzeugende Sicherheitsdaten aus international üblichen Datenquellen aus dem eigenen Land verfügt, hat international keinen besonders guten Stand.

Der Einsatz und die Anwendung von Arzneimitteln bringt eine Vielzahl medizinischer, sozialer und ökonomischer Folgen mit sich. Diese gilt es unter den Alltagsbedingungen der medizinischen Versorgung in Deutschland zu untersuchen und zu quantifizieren. Eine wichtige Fragestellung betrifft die „Effectiveness“ unter real-life Bedingungen, d.h. ob die in klinischen Studien gezeigte Wirkung auch in der Anwendung im Alltag beobachtet wird. Die Entwicklung moderner Antidepressiva und Neuroleptika hat beispielsweise die Notwendigkeit der stationären Behandlung psychiatrischer Patienten stark zurückgedrängt. Die Anwendung von H₂-Blockern und Protonenpumpeninhibitoren hat erheblich zur Reduktion von Magenoperationen geführt. Outcomes Research ist heute der Oberbegriff für diese Analysen der medizinischen, sozialen und ökonomischen Folgen von medizinischen Interventionen wie der Arzneimitteltherapie. Pharmakoepidemiologische Datenbanken sind auch hier unverzichtbar, sowohl um die medizinischen Langzeitfolgen der Arzneimitteltherapie als auch die damit einhergehende Ressourcenutilisation vor allem mit Blick auf die therapeutischen Alternativen vergleichend zu quantifizieren. Strategien zur allseitig als notwendig erachteten Effizienzoptimierung sind ohne solche Studien nicht zu entwickeln und umzusetzen.

Die Autorinnen und Autoren des Memorandums begrüßen deshalb die im GKV Gesundheitsmodernisierungsgesetz (GMG) geplante Bildung eines Datenpools von pseudonymisierten Daten der Gesetzlichen Krankenversicherung (§ 303 SGB V) als ersten Schritt für den Aufbau einer PDb. Im § 303f SGB V werden als Nutzer ausdrücklich auch Institutionen der Gesundheitsberichterstattung und Versorgungsforschung sowie die Hochschulen benannt. Vertreter der Gesundheitsforschung sind bei der Zusammensetzung der Arbeitsgemeinschaft für Aufgaben der Datentransparenz gemäß § 303a jedoch nicht einbezogen! Dies sollte dringend geändert werden um sicherzustellen, dass die für wissenschaftli-

che Fragestellungen notwendigen Informationen qualitätsgesichert erfasst werden und für PDb möglichst ohne unnötigen Zeitverzug zur Verfügung gestellt werden. Mit dem hier vorliegenden Memorandum möchten wir den besonderen Nutzen, sowie die Notwendigkeit und Struktur von pharmakoepidemiologischen Datenbanken für verantwortliches Handeln auf allen Ebenen des Gesundheitswesens und für eine qualitativ hochwertige Therapie der Patienten in Deutschland aufzeigen.

II. Arzneimittelverbrauchs- und -anwendungsforschung

Neben dem in der Einleitung bereits erwähnten GKV-Arzneiverordnungs-Report konnten auch in Deutschland bis Anfang der 90er Jahre zusätzlich zu den Arzneimitteldaten auch andere GKV-Daten (z. B. Leistungen, Diagnosen) versichertenbezogen untersucht werden. Damals durften noch sämtliche Leistungsdaten in der jeweiligen Krankenkasse gesammelt und gespeichert werden. Erst seit der Änderung des § 295 des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) vom 21.12.1992 erhalten die Krankenkassen die für die Abrechnung ärztlicher Leistungen notwendigen Daten nur mehr fallbezogen und nicht mehr versichertenbezogen. Dieser Fallbezug bedeutet, dass Art und Menge der Leistungen nur noch als durchschnittliche Werte pro Kopf der Versicherten ermittelt werden können. Routinemäßige Analysen und Untersuchungen von Behandlungsverläufen sind deshalb über die Zeit - von vereinzelt regionalen Modellprojekten abgesehen - nicht möglich. Eine Ausnahme sieht allenfalls der § 287 im SGB V vor, der epidemiologische Untersuchungen mit anonymisierten Daten dann zeitbegrenzt erlaubt, wenn Kassen und Kassenärztliche Vereinigungen gemeinsam ein relevantes medizinisches Versorgungsthema bearbeiten möchten. Von dieser Möglichkeit ist allerdings bislang wegen der erheblichen Probleme, die mit dieser Regelung verbunden sind, nur ausgesprochen selten (z.B. durch die AOK Hessen und die KV Hessen) Gebrauch gemacht worden.

Für Forschung und Planung besteht bisher über den § 75 SGB X ein potenzieller Zugang zu personenbezogenen GKV-Daten, sofern durch die Untersuchung "schutzwürdige Belange des Betroffenen nicht beeinträchtigt werden und das öffentliche Interesse an der Forschung oder Planung das Geheimhaltungsinteresse des Betroffenen erheblich überwiegt". Die Daten dürfen ohne die Zustimmung des Betroffenen allerdings nicht übermittelt werden, wenn es dem Forscher zumutbar ist, eine Einwilligung einzuholen. Die Übermittlung der Daten bedarf der vorheri-

gen Genehmigung durch die zuständige oberste Bundes- oder Landesbehörde.

Auf die hier nur kurz skizzierte Problematik bei der Nutzung von Gesundheits- und Sozialdaten sowie auf die Notwendigkeit ihre Nutzung für die Public Health Forschung wurde von L. v. Ferber und J. Behrens bereits 1997 hingewiesen. Wie datenschutzrechtlich unbedenklich eine Zusammenführung der Datenbestände durchgeführt werden kann, haben Ihle et al. (1999) im Rahmen eines Methodenforschungsprojektes "Versichertenstichprobe aus der gesetzlichen Krankenversicherung" aufgezeigt.

Die derzeit geltenden gesetzlichen Rahmenbedingungen lassen - von Ausnahmen abgesehen - eine versichertenbezogene Untersuchung der Behandlungsqualität nicht zu. Wann und wie der durch das GMG vorgesehene Datenpool für eine PDb genutzt werden kann, ist gegenwärtig noch offen.

Im Folgenden werden einige Fragestellungen zum Arzneimittelgebrauch unter Alltagsbedingungen aufgezeigt, die sich nur mit personenbezogenen, jedoch pseudonymisierten, Daten beantworten lassen.

II.1 Quantitative Fragestellungen

Hier interessiert insbesondere, welcher Anteil der Bevölkerung Arzneimittel erhält, wie sich Männer und Frauen sowie die verschiedenen Altersgruppen in ihrer Behandlungsprävalenz und Verordnungsmenge für bestimmte Arzneimittel oder auch Indikationsgruppen unterscheiden. Mit Blick auf Steuerungsmöglichkeiten der Qualität und Wirtschaftlichkeit der Verordnungsweise sind auch Darstellungen nach Fachgruppe der verordnenden Ärzte von Interesse. Von besonderer Bedeutung sind Analysen zur Häufigkeit der Verordnung und Abgabe von den Arzneimitteln, für die neue UAW-Berichte oder Hinweise auf Fehlverordnungen vorliegen.

Globaldaten wie der GKV-Arzneiverordnungs-Report geben zwar eine Vorstellung zum Pro-Kopf-Verbrauch und zeigen auch die zeitliche Entwicklung, doch kann erst auf der Basis personenbezogener Daten, die Prävalenz und Behandlungsintensität gezeigt werden.

- In jüngster Zeit gab es Initiativen, die eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Methylphenidat (Handelsname z.B. Ritalin) forderten. Auf der Basis versichertenbezogener Daten konnte erstmals dargestellt werden, wie viele Kinder und Jugendliche in den verschiedenen Altersgruppen Methylphenidat erhalten (Glaeske, Janhsen 2002 auf Basis der Verordnungsdaten der Gmünder ErsatzKasse GEK, L. v. Ferber et al., 2003 auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen), wie sich der Verbrauch regional darstellt (Glaeske/ Janhsen 2002) und wie sich die Behandlungsprävalenz über die letzten Jahre entwickelt hat (v. Ferber et al, 2003). Es konnte außerdem (auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen) aufgezeigt werden, wie hoch die Behandlungsprävalenz mit Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen ist, auf deren Krankenschein der Behandlungsanlass „Hyperkinetische Störung“ dokumentiert war (Schubert et al., 2002). Diese

Beispiele zeigen, wie wichtig solche empirische Daten für die Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie sind.

II.2 Qualitative Fragestellungen

Der Fokus der Untersuchungen liegt hier auf Fragen zur Qualität der Arzneimittelverordnungen bzw. der Arzneimitteltherapie. Zur Bearbeitung dieser Fragestellungen wird der Status Quo der Verordnungsweise dargestellt und dieser unter Heranziehung von evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen und daraus abgeleiteten Indikatoren zur Verordnungsqualität bewertet. Erst vor diesem Bezugshintergrund lassen sich Aussagen zur "Über-, Unter- oder Fehlverordnung" treffen. Im Zentrum des Interesses stehen u.a. folgende Fragen

- Welche medikamentöse Therapie erhält ein Patient mit einer bestimmten Erkrankung (z. B. Diabetes, Asthma, Hypertonie, Rheuma, Depression, Osteoporose, Hyperkinetische Störung)? Dies beinhaltet auch die Frage, in welchem Umfang eine medikamentöse Therapie durchgeführt wird.

Gegenwärtig kann auf der Basis der Verordnungsdaten einer Krankenkasse zwar der Anteil der Versicherten mit Antihypertensiva festgestellt werden, jedoch liefert dies keine Informationen zur Qualität der Behandlung oder z.B. zur Frage, ob eine Mono- oder Kombinationstherapie der arteriellen Hypertension durchgeführt wird. Ob nämlich ausreichend therapiert wird, kann nur beurteilt werden, wenn noch weitere Informationen, z.B. Blutdruckwerte, wie sie pharmakoepidemiologische Datenbanken enthalten könnten und sollten, verfügbar sind. Um zu bestimmen, welcher Anteil der Hypertoniker in der Bevölkerung behandelt wird, müssen zusätzliche Daten über die Prävalenz vorliegen, die dann mit den Behandlungsdaten abgeglichen werden.

- Wurde entsprechend der Patientencharakteristika (Alter, Schwangerschaft, Grunderkrankungen und Komorbidität) das richtige Arzneimittel gewählt? Wurden Arzneimittel der ersten Wahl eingesetzt?

Werden Off-label Therapien eingesetzt? In welchem Umfang werden neue Arzneimittel verordnet?

Als Patientencharakteristika kann hier neben demographischen und klinischen Daten (z.B. Alter, Geschlecht, Dokumentation einer Niereninsuffizienz) auch die Medikation herangezogen und untersucht werden, in wie weit diese als relative und absolute Kontraindikationen berücksichtigt wurden. Ein aktuelles Beispiel ist hier die gleichzeitige Verordnung von Statinen mit Fibraten oder Makroliden, die eine erhöhte Gefahr für die Entwicklung einer Rhabdomyolyse birgt. Während Analysen zum Umfang der Verordnung so genannter umstrittener Arzneimittel auch weitgehend ohne Diagnosebezug durchgeführt werden können (nicht sinnvoll zusammengesetzte Arzneimittel z.B. bleiben in jeder Indikation unsinnig), kann eine Aussage über eine evidenzbasierte Anwendung eines an und für sich wirksamen Arzneimittels nur im Zusammenhang mit der Diagnose erfolgen, auch „richtige“ Arzneimittel können schließlich „falsch“, z.B. zu lang oder zu kurz oder falsch dosiert eingesetzt werden (Beispiel Benzodiazepine oder Antidepressiva). Aussagen zur Qualität der Versorgung sind daher an die Kenntnis der Diagnosen gebunden. Verordnungsdaten mit Hinweis auf bestimmte Patientengruppen (z.B. Kinder) erlauben in gewissem Umfang auch eine Abschätzung zum Off-label use (Bücheler et al. 2002), zum Einsatz neuer Arzneimittel (Schubert et al. 2000) oder zu bestimmten Risiken wie z.B. beim Antibiotikagebrauch bei Kindern, Psychopharmakagebrauch bei älteren Menschen oder auch bei der Medikation von Multimorbidität (Vogelreuter 1999).

- Wird ein indiziertes Arzneimittel überhaupt verordnet?
Für verschiedene Erkrankungen gibt es Hinweise aus internationalen Studien, dass Therapieempfehlungen nur unzureichend umgesetzt werden. Versichertenstichproben mit Diagnose- und Verordnungsdaten erlauben ein Monitoring der Versorgungsqualität. So zeigt sich beispielsweise in den Daten der AOK Hessen und KV Hessen, dass im Jahr 2000 knapp 50% der Herzinsuffizienzpatienten eine Verordnung eines ACE-Hemmers bzw. AT-1 Antagonisten erhalten haben; es zeigt sich jedoch auch, dass die Therapieempfehlungen aufgegriffen werden, denn im Jahr 2001 erhielten deutlich mehr Patienten diese Therapie (59% der Männer und 53% der Frauen mit Herzinsuffizienz).
- Werden zeitlich befristet indizierte Therapien wieder abgesetzt?
Die oftmals jahrelange Behandlung mit Benzodiazepinen oder anderen Arzneimitteln mit Abhängigkeitspotential (Glaeske/Janhsen 2002) oder mit säurehemmenden Medikamenten bei dyspeptischen Beschwerden sind Beispiele für eine Fehlversorgung.
- Wird ausreichend lange verordnet?
Pharmakoepidemiologische Studien zeigen auf, dass Therapien, für die ein Nutzen erst bei längerer Anwendung belegt ist (z.B. Statine) nur zu einem erschreckend geringen Prozentsatz als Dauerbehandlung durchgeführt wurden (Krappweis et al. 2000). Auch Therapien mit Arzneimitteln, deren Wirkung erst nach mehreren Wochen einsetzt (z.B. Antidepressiva) werden oftmals zu kurz durchgeführt (Adam 1998)
- Werden Therapiekontrollen durchgeführt?
Leitlinien und Lehrbücher benennen Laboruntersuchungen, die in bestimmten Zeitabständen durchzuführen sind. Liegen in der PDb

entsprechende Leistungsziffern vor, kann die Qualität der Behandlung abgebildet werden.

So zeigt Adam 1998 (beruhend auf der damals noch zugänglichen Datenbasis der AOK Dortmund für 1989), dass nur bei rund der Hälfte der Patienten mit einer Antidepressiva-Therapie im Laufe eines Jahres eine Blutbilduntersuchung durchgeführt wurde. Die Daten von Hauner und Kollegen (2003a,b) zeigen bei Diabetikern erhebliche Versorgungsdefizite (z.B. in Bezug auf die Kontrolle der Blutzuckerwerte, die Untersuchung auf Mikroalbuminurie und Retinopathie).

- Werden Arzneimittel unter- oder überdosiert?
Diese Fragen können gegenwärtig ebenfalls nur in grober Abschätzung und somit unzureichend auf Grund der Verordnungsfrequenz eines Arzneimittels bearbeitet werden. Aber auch auf der Grundlage dieser Angaben ließ sich zeigen, dass Diabetiker über einen längeren Zeitraum mit durchschnittlich zwei definierten Tagesdosen von oralen Antidiabetika behandelt wurden (Hauner et al. 1996). Hier stellt sich die Frage, ob diese Dosen überhaupt noch wirksam sind oder ob nicht längst hätte eine Umstellung auf Insulin erfolgen müssen.
- Lassen sich Therapiewechsel beobachten?
Diese Frage lässt sich einerseits in Bezug auf eine Veränderung der Therapie untersuchen, wenn Patienten in verschiedenen Sektoren des Gesundheitssystems (stationär / ambulant) behandelt werden. Von Interesse sind aber auch Substitutionseffekte auf Grund des Markteintritts neuer Präparate (Analoginsuline, Sartane, Atomoxetin, Etezimib) oder veränderter Rahmenbedingungen (z. B. Einschränkungen in der Verordnungsfähigkeit, Indikationserweiterung, Warnhinweise).

- Wie werden Arzneimittel (bestimmte Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen) verordnet?

Bei dieser Fragestellung stellt nicht eine Erkrankung den Ausgangspunkt der Untersuchung dar, sondern die Verordnungscharakteristika von bestimmten Arzneimitteln. Fragestellungen sind z.B. Behandlungsprävalenz, zeitliche Trends, Indikationen, durchschnittliche definierte Tagesdosierungen pro Patientin oder Patient (PDD), Therapiedauer, verordnende Arztgruppen, Therapie-initiiierende Arztgruppen. Als Beispiele sei hier auf die Veröffentlichung des Wissenschaftlichen Instituts der AOK 1996 oder auf die Untersuchungen zu Methylphenidat (Glaeske / Janhsen 2002, v. Ferber et al. 2003) hingewiesen.

II.3 Nutzer und erwartbarer Nutzen für Bevölkerung, Politik und Industrie

Analysen auf der Basis pharmakoepidemiologischer Datenbanken oder Versichertenstichproben stellen Informationen bereit, die es den Akteuren im Gesundheitssystem ermöglichen, „informierte Entscheidungen“ zu treffen.

Der Gesundheitsbericht für Deutschland (Statistisches Bundesamt 1998) sowie die Gutachten des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (SVR) verweisen immer wieder auf die unzureichende Datenlage, so dass Einschätzungen von Über-, Unter- und Fehlversorgung überwiegend auf Expertenmeinungen und nicht auf breiten und repräsentativen Daten beruhen (SVRiKaiG 2000/ 2001). Der Nutzen der Datenbanken liegt hier in der Möglichkeit, Prävalenz- und Inzidenzschätzungen für Morbidität und Arzneimittelgebrauch durchführen zu können, neue Arzneimittel zu monitorieren oder auch den Versorgungsbedarf z.B. bei bestimmten Erkrankungen (Alzheimer-Krankheit, Apoplex etc.) mit einiger Sicherheit abzuschätzen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch die Möglichkeit, Unwirtschaftlichkeit in der medizinischen Versorgung erkennen zu können. Solche Informationen sind für die Gesundheitsberichterstattung unverzichtbar.

Analysen von pharmakoepidemiologischen Datenbanken liefern damit wichtige Informationen zum Status Quo der Verordnungs- und Behandlungsweise, die sowohl eine Bewertung der Versorgungsqualität erlauben als auch - im zeitlichen Verlauf - die erwünschten und unerwünschten Effekte gesundheitspolitischer Maßnahmen abbilden können („Politikfolgenforschung“).

Die Ergebnisse der auf pharmakoepidemiologischen Datenbanken beruhenden Untersuchungen stellen darüber hinaus wertvolle Informationen für die ärztliche Fortbildung bereit, da sie z.B. an Hand von Indikato-

ren den Umsetzungsgrad einer leitliniengestützten, evidenzbasierten Medizin abbilden können.

Als vorrangige Nutzer der Datenbanken sowie der Ergebnisse pharmakoepidemiologischer Analysen sind zu nennen:

- das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS)
- das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI),
- die Landesgesundheitsministerien und Überwachungsbehörden der Länder,
- der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen,
- der Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen,
- das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin / Leitlinienclearingstelle incl. der Koordinierungsstelle für die Disease Management Programme
- demnächst das geplante Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
- die Arzneimittelkommissionen der Deutschen Ärzteschaft und der Apotheker,
- das Robert-Koch-Institut (RKI),
- pharmazeutische und medizinische Forschungseinrichtungen an Universitäten, die Public Health Forschung und Fachgesellschaften
- die pharmazeutische Industrie.

Der Aufbau von PDbs wird auch erkennen lassen, in welchen Bereichen nach wie vor Forschungsdefizite bestehen. Die Datenauswertungen werden daher auch hypothesengenerierend wirken und verdeutlichen,

welche Fragestellungen im Zusammenhang mit Über-, Unter- und Fehlversorgung sowie mit der missbräuchlichen Anwendung von Arzneimitteln oder der übermäßigen Anwendung risikoreicher einzelner Indikationsgruppen (z.B. Hormontherapie in den Wechseljahren) dringend und prioritär bearbeitet werden müssen.

II.4 Warum sind für diese Fragestellungen pharmakoepidemiologische Datenbanken in Deutschland erforderlich?

Für die genannten Zielsetzungen der Steuerung von Qualität und Wirtschaftlichkeit und für die Monitoringfunktion zur frühzeitigen Erfassung von Risiken und Risikogruppen bedarf es aus mehrerlei Gründen Datenbanken, die den deutschen Arzneimittelmarkt aktuell abbilden.

- Trotz freien Warenverkehrs in der EU bestehen unterschiedliche medizinische Traditionen und in Folge unterschiedliche Arzneimittelmärkte. Häufig verordnete Arzneimittel in einem Land der EU sind in anderen Ländern mitunter gar nicht auf dem Markt oder hinsichtlich der verordneten Mengen bedeutungslos.
- Hinzu kommt die Besonderheit des deutschen Arzneimittelmarktes, der nicht nur durch ein breites Spektrum ähnlicher Wirkstoffe, sondern noch durch zahlreiche Kombinationspräparate sowie durch Phytopharmaka und Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen gekennzeichnet ist. Fragen zur Häufigkeit der Anwendung dieser Präparate und zu ihrer Risiko-Nutzen- und ökonomischen Bewertung können mit ausländischen Datenbanken nicht beantwortet werden.
- Die Einflussfaktoren auf das Verordnungs- oder Selbstmedikationsverhalten sind nicht nur durch ordnungspolitische Vorgaben sondern auch kulturell geprägt, so dass der Arzneiverbrauch im jeweiligen Anwendungskontext zu untersuchen ist. Ergebnisse aus pharmakoepidemiologischen Untersuchungen aus anderen Ländern können allenfalls signalgenerierend wirken.
- Darüber hinaus ist die Aussagekraft ausländischer Datenbanken für Fragestellungen, die den deutschen Arzneimittelmarkt betreffen wegen Unterschieden in der Organisation der Gesundheitsversorgung (z.B. Erstattungsregelungen, Leitlinienempfehlungen) sehr eingeschränkt.

- Auswirkungen nationaler Regulationen lassen sich nicht mit internationalen Datenbanken simulieren und abschätzen. Die Herausnahme der nicht-verschreibungspflichtigen Mittel aus der Verordnungsfähigkeit in der GKV ab dem 1.1.2004 kann problematische Substitutionseffekte mit verschreibungspflichtigen Mitteln nach sich ziehen, die zwar nicht notwendig, aber risikoreich sein können. Diese „Folgenforschung“ kann nur über nationale Datenbanken adäquat abgebildet werden.
- Insbesondere sind Auswertungen auf der Basis nationaler Datenbanken da notwendig, wo auch die Effizienz der medizinischen Versorgung bestimmt werden soll. Regulationen und Honorarsysteme haben erheblichen Einfluss auf die Realität der Versorgung. Im holländischen pauschalhonorierten und allgemeinärztlich orientierten System sind völlig andere Ordnungscharakteristika zu erwarten als im deutschen einzelleistungsvergütungs- und fachärztlich orientierten Versorgungssystem. Repräsentative Aussagen sind daher nur mit Daten aus den jeweiligen Systemen mit der Berücksichtigung entsprechender Rahmenbedingungen und Einflussgrößen möglich.

III. Arzneimittelsicherheit

Für die Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln kommt seltenen schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach Markteinführung eines Arzneimittels eine herausragende Bedeutung zu. Obwohl in den klinischen Studien vor Marktzulassung (Phase I-III-Studien) Wirkungen und Nebenwirkungen eines Medikaments intensiv erforscht werden, ist der Kenntnisstand über das pharmakologische Profil und insbesondere die Anwendungssicherheit eines Arzneimittels zum Zeitpunkt der Zulassung begrenzt (Faich 1996). In den klinischen Studien vor der Zulassung werden in der Regel weniger als 3000 Patienten untersucht. Seltene, schwere UAW werden deshalb vor Markteinführung eines Arzneimittels meist nicht erfasst. Statistisch gesehen ist die Wahrscheinlichkeit, bei Exposition von 5.000 Patienten eine UAW mit einer wahren Inzidenz von 1 in 10.000 wenigstens einmal zu beobachten, kleiner als 40% und bei einer UAW mit einer wahren Inzidenz von 1 in 100.000 sogar kleiner als 5% (Garbe 1999).

Seltene schwere UAW werden deshalb in der Regel erst nach Markteinführung manifest, wenn das Arzneimittel in die breite Anwendung eingetreten ist. In der Vergangenheit zeigte sich, dass es viele Jahre bis Jahrzehnte dauern kann, bis eine UAW auch als solche erkannt wird. Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ II ist hierfür ein besonders eindrückliches Beispiel. Eine HIT II kann mit schweren Thrombosen und Embolien einhergehen und tritt bei ca. 1-3% der längerfristig mit unfraktioniertem Heparin behandelten Patienten auf (Warkentin 1998). Es dauerte ca. 35-40 Jahre, bis die HIT II der breiteren medizinischen Öffentlichkeit als eine Nebenwirkung von Heparin bewusst wurde und diese Nebenwirkung auch in die Fach- und Gebrauchsinformation von Heparin aufgenommen wurde (Arzneimittelschnellinformation 3/1996). Im Falle der Ticlopidin-induzierten thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura dauerte es immerhin ca. 10 Jahre, bis die Assoziation zum

Ticlopidin erkannt (Bennett 1998) und entsprechende Warnungen in die Fach- und Gebrauchsinformationen des Arzneimittels aufgenommen wurden (Arzneimittelschnellinformation 12/1998).

Zur Zeit ist das Spontanmeldesystem unerwünschter Arzneimittelwirkungen das wichtigste Instrument zum möglichst zeitnahen Erkennen von seltenen schweren UAW nach Zulassung. Trotz seiner Leistungsfähigkeit weist dieses Instrument einige bedeutende Limitationen auf, bedingt durch das unzureichende Meldeverhalten von Ärzten und Apothekern, die oftmals schlechte Berichtsqualität der Meldungen und die Beeinflussung des Meldeverhaltens durch Berichterstattung in den Medien (Hasford 2002, Griffin 1986). Underreporting, aber auch fehlende Daten zur Zahl exponierter Patienten und Dauer ihrer Exposition machen es unmöglich, die Daten aus dem Spontanmeldesystem für systematische epidemiologische Studien zu nutzen. Demgegenüber verfügt eine PDb über die notwendigen Daten, Signale auf Arzneimittelrisiken aus dem Spontanmeldesystem systematisch im Vergleich zu anderen therapeutischen Alternativen oder auch zu keiner weiteren Arzneimitteltherapie zu untersuchen und damit eine Nutzen-Risiko-Bewertung des Arzneimittels nach Marktzulassung zu ermöglichen. Die Daten der PDb gestatten es, die Inzidenz von UAW zu bestimmen und die Höhe des Risikos im Vergleich zu therapeutischen Alternativen zu quantifizieren. Die Ergebnisse dieser Studien liefern wichtige Erkenntnisse für die Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln nach Marktzulassung und die Ergebnisse dieser Studien bilden die Grundlage für Empfehlungen, Indikationen einzuschränken, Kontraindikationen zu erweitern, eine Marktrücknahme aus Sicherheitsgründen zu veranlassen oder aber auch die Sicherheit eines Arzneimittels zu bestätigen (Garbe 1998). Im europäischen und außereuropäischen Ausland werden PDb für diesen Zweck in

großem Umfang eingesetzt und stellen eine unverzichtbare Datenresource zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit dar (Downey 2000, Evans 2000, Rodriguez 2000, Carson 2000, Saunders 2000, Leufkens 2000).

III.1 Anwendungsfelder

Eine pharmakoepidemiologische Datenbank ermöglicht eine:

Routinemäßige Überwachung der Arzneimittelsicherheit neu eingeführter Arzneimittel in großen Patientenpopulationen im Kohortenansatz.

Um rechtzeitig seltene schwere UAW zu erkennen und die häufig lange Latenz bis zum Erkennen von Arzneimittelnebenwirkungen zu verringern, ist es notwendig, neu eingeführte Arzneimittel einer systematischen Überwachung der Arzneimittelsicherheit an einer ausreichend großen Zahl von Patienten zu unterziehen. Dies stellt einen wesentlichen Beitrag zur Reduktion Arzneimittel-bedingter Morbidität und Mortalität dar. Die durch die PE-Datenbank gegebene Struktur ermöglicht es, solche Studien routinemäßig für neu eingeführte Arzneimittel durchzuführen. Hierbei könnte das neu eingeführte Arzneimittel hinsichtlich seiner Sicherheit gegenüber bereits zugelassenen therapeutischen Alternativen verglichen werden (was in den klinischen Studien vor Zulassung häufig nicht erfolgt, wenn diese Placebo-kontrolliert durchgeführt werden) oder aber auch gegenüber der spontanen Inzidenz in der Bevölkerung, wenn keine therapeutischen Alternativen verfügbar sind. Diese Studien bieten die Möglichkeit, auch seltene Arzneimittelnebenwirkungen systematisch zu erfassen, die aufgrund der begrenzten Patientenzahl in den klinischen Studien vor Zulassung nicht erkannt werden. Eine PDb bietet auch die Möglichkeit der Durchführung von Herstellerunabhängigen Anwendungsbeobachtungen nach Arzneimittelzulassung (Garbe 1998).

**Rasche Durchführung systematischer epidemiologischer Studien
bei Verdacht auf seltene schwere Arzneimittelrisiken:
Rapid Response.**

Im Interesse der öffentlichen Gesundheit ist es unabdingbar, den Verdacht auf schwere Arzneimittelrisiken *r a s c h* abzuklären, um notwendige regulatorische Maßnahmen zeitnah zu ermöglichen (Rapid Response). In Deutschland ist dies zur Zeit nur eingeschränkt möglich. Es fehlt eine Struktur für die rasche Durchführung systematischer epidemiologischer Studien, um Signale aus dem Spontanmeldesystem weiter abzuklären und die folgenden Fragen zu beantworten: (1) Kausalität zwischen Ereignis und Arzneimittel; (2) Inzidenz der UAW; (3) attributables Risiko und (4) Höhe des Risikos im Vergleich zu verfügbaren therapeutischen Alternativen. Zuverlässige wissenschaftliche Erkenntnisse zu diesen Fragen sind ein unverzichtbarer Bestandteil für die Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln nach Marktzulassung, die die Behörde im Interesse der öffentlichen Sicherheit rasch zu treffen hat. Für die rasche Klärung seltener schwerer UAW können Fall-Kontroll-Studien oder sog. „eingebettete“ Fall-Kontroll-Studien in Kohorten aus der Datenbank durchgeführt werden (Garbe 1998b, Garbe 1997).

Zur Zeit können in Deutschland sicherheitsorientierte pharmakoepidemiologische Studien nur als jeweils eigens konzipierte epidemiologische Feldstudien durchgeführt werden (z.B. Spitzer 1996, Feinstein 2000). Diese Studien sind kostenaufwendig und langwierig, da die Daten gezielt für die spezielle Fragestellung neu erhoben werden müssen. Demgegenüber ermöglicht eine PDb eine rasche Durchführung von Studien, da die Daten bereits in computerisierter Form vorliegen und nicht erst in oft langwieriger Feldarbeit erhoben werden müssen. Dies erst ermöglicht einen Rapid-Response-Ansatz zum Wohle der öffentlichen Gesundheit und auch eine kostengünstigere Durchführung solcher Studien (Garbe 1998a).

Studien basierend auf PDbs bieten zudem eine sehr gute Information zur Arzneimittelexposition (Tamblyn 1995). Es ist in pharmakoepidemiologischen Feldstudien häufig schwer oder sogar unmöglich, verlässliche Angaben zu früher eingenommenen Arzneimitteln, zur Arzneimitteldosierung und auch zur Dauer der Arzneimittelexposition zu ermitteln. Eine PDb bietet gerade für diese Parameter sehr zuverlässige Information, die für Studien zur Arzneimittelsicherheit von hoher Bedeutung ist. Die auf Verschreibungsdaten beruhende Information ist die wohl zuverlässigste Datenquelle, um Medikamentenexpositionen bei Patienten zu erfassen. Die Forschung mit Datenbanken bietet gegenüber epidemiologischen Feldstudien weiterhin den Vorteil, dass es in Fall-Kontroll-Studien nicht zu Verzerrungen durch unterschiedliches Erinnerungsvermögen von Fällen und Kontrollen kommen kann (Garbe 1998a). Da die Daten bereits vorhanden sind, können auch keine Verzerrungen durch die Fragetechnik der Interviewer entstehen.

Untersuchung karzinogener Risiken von Arzneimitteln

Karzinogene Arzneimittelrisiken werden im Spontanmeldesystem in der Regel nicht erkannt, da die Zeitdauer zwischen Arzneimittelexposition und dem Auftreten des Tumors in der Regel zu lang ist, als dass an eine Verursachung durch ein Arzneimittel gedacht wird. Ein Beispiel hierfür ist der seit Mitte der 90er Jahre geäußerte Verdacht auf Leberzellkarzinome durch das Gestagen und Antiandrogen Cyproteronacetat (Kasper 2001). Dieser Verdacht ergab sich aufgrund von in-vitro-Befunden zu Cyproteronacetat. Im Spontanmeldesystem in Deutschland gab es hierzu nur 2-3 Fallmeldungen, obwohl das Arzneimittel seit Jahrzehnten auf dem Markt war. Eine PDb mit ausreichend langer Beobachtungsdauer ermöglicht es in einem solchen Fall, systematische Untersuchungen zu möglichen karzinogenen Risiken von Arzneimitteln durchzuführen, die

z.B. aufgrund von in-vitro Untersuchungen angenommen werden (Downey 2000).

Bestimmung der Inzidenz seltener Arzneimittelrisiken

Die Bestimmung von Inzidenzen von seltenen schweren UAW ermöglicht eine Abschätzung des Gesundheitsrisikos für die Bevölkerung.

Evaluierung von Maßnahmen zur Risikoabwehr

In Deutschland fehlen zur Zeit Instrumente, um behördliche Maßnahmen zur Risikoabwehr auf ihre Effektivität zu evaluieren, wie z.B. die Einhaltung von Kontraindikationen, die aus Gründen der Arzneimittelsicherheit verfügt wurden. Dies betrifft auch die Evaluierung der Kontraindikation der gleichzeitigen Verordnung eines Arzneimittels mit anderen Arzneimitteln (Thompson 1996). Ein Beispiel hierfür ist LIPOBAY, das bei gleichzeitiger Verordnung mit Gemfibrozil zu einer Häufung von Rhabdomyolysen führte (Thompson 2003) und aufgrund der Nichteinhaltung dieser Kontraindikation vom Hersteller vom Markt genommen werden musste.

Bereitstellung von Daten für die Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln

Eine PDb ist ein wichtiges Instrument für die Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln. PDbs erlauben nicht nur die Durchführung oben genannter Studien zur Arzneimittelsicherheit, sondern auch Studien zum Nutzen von Arzneimitteln unter Routinebedingungen des klinischen Alltages (Babiker 1987, Ray 1989, Margolis 2002). Sie liefern hiermit weitere wertvolle Daten für die Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln.

III.2 Warum sind PDbs in Deutschland für die Arzneimittelsicherheit erforderlich?

Hier gelten die gleichen Argumente wie bereits unter II ausgeführt (S. 11), so dass hier auf eine Wiederholung verzichtet werden soll. In begrenztem Umfang können für bestimmte Fragestellungen der Arzneimittelsicherheit PDbs im Ausland herangezogen werden. Der Arzneimittelmarkt in Deutschland weist jedoch zahlreiche Eigenheiten auf, wie Zahl und Art der Präparate, die mit anderen Ländern schlichtweg nicht vergleichbar sind. Entsprechendes gilt für Dosierungen und Kombinationen.

III.3 Konzeption für eine zeitgemäße Arzneimittelsicherheit

Kein Untersuchungsansatz kann allein alle relevanten Fragestellungen zur Arzneimittelsicherheit beantworten. Für ein vollwertiges System der Arzneimittelrisikoerfassung bedarf es daher mehrerer methodisch voneinander unabhängiger, komplementärer Systeme. Dies ermöglicht die Überprüfung i.S. von Bestätigung oder Entkräften eines Risikosignals bzw. Verdachtes aus dem einen Datenkörper mit den Daten des anderen Datenkörpers. In Deutschland bietet sich hier die systematische Zusammenarbeit an, z.B. mit der Spontanberichtserfassung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der optimierten UAW-Erfassung in dem Modellvorhaben „Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhausaufnahmen führen“ und dem Modellvorhaben „Berliner Fall-Kontroll-Surveillance seltener schwerer Erkrankungen, die häufig Arzneimittel-induziert sind“, sowie dem Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen in Freiburg.

Ein komplementäres System von Pharmakovigilanz-Zentren und PDbs würde einen ganz großen Bereich der Arzneimittelanwendung und deren Risiken adäquat abdecken und Deutschland international in eine Spitzenposition vorrücken lassen.

Bestimmte Fragestellungen, wie z.B. die Beurteilung des Teratogenitätsrisiko von Arzneimitteln, bedürfen erfahrungsgemäß eigener Studien; entsprechendes gilt für sehr selten verordnete Arzneimittel. Unverzichtbar sind weiterhin so genannte clinical endpoint trials der Phase IV. Diese randomisierten Studien prüfen vor allem für primär und sekundär präventive Therapien, ob sie tatsächlich zu einer längeren Überlebenszeit und einer verminderten Morbidität führen. Der Nachweis, dass bestimmte Antiarrhythmika deutlich lebenszeitverkürzend wirken, konnte nur mit einer randomisierten Studie gezeigt werden, da nur dieser Studientyp es erlaubt, sicher den Störfaktor „Confounding by Indication“ auszuschließen.

Mit der Einrichtung der PDbs muss sicher gestellt werden, dass kontinuierlich nach möglichen Signalen unerwünschter Arzneimittelwirkungen gesucht wird. Da in Deutschland primär der pharmazeutische Hersteller für die Sicherheit eines Arzneimittels verantwortlich ist, muss gewährleistet werden, dass diese auch die PDbs nutzen, z.B. bei der Erstellung des Periodic Safety Update Reports. Darüber hinaus sollten auch die zuständigen Bundesoberbehörden - das BfArM und das PEI - eigenständige, primär wissenschaftlich orientierte Arbeitsgruppen einrichten, deren ausschließliche Aufgabe es ist, die PDbs zur Risikoabwehr zu nutzen. Diese Aufgabe beinhaltet sowohl die Generierung von UAW-Signalen als auch die Überprüfung von andernorts, z.B. Behörden anderer Länder oder Veröffentlichungen in Fachzeitschriften, generierten UAW-Signalen.

Eine erfolgreiche Arbeit erfordert eine erhebliche biostatistische, epidemiologische und pharmakologische Expertise, die auch für innovative Verfahren, wie z.B. die Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN)-Methodik (Bate 1998), kompetent ist. Bis eine solche qualifizierte pharmakoepidemiologische Arbeitsgruppe bei den Bundesoberbehörden etabliert, aufgebaut und arbeitsfähig ist, sollte diese Aufgabe unverzüglich extern, vorzugsweise an eine Arbeitsgruppe entsprechend geeigneter Universitätsinstitute vergeben werden, u.a. mit der Aufgabe, das BfArM beim Aufbau eigener Kompetenz zielführend zu unterstützen. Mittelfristig muss z.B. das BfArM eine ausgewiesene - in der scientific und regulatory community akzeptierte - eigene Arbeitsgruppe aufweisen.

Aber auch dann sollten die BOB noch über einen Haushaltstitel zur Vergabe von Fördermitteln für externe Projektvergaben und Kooperationen verfügen, denn es erscheint sinnvoll, in diesem Bereich eine dauerhafte Kooperation zwischen der Behörde und der universitären Forschung zu etablieren.

In jedem Fall muss sichergestellt werden, dass jeder, der ein fachliches Interesse an der Nutzung der PDbs hat, diese entsprechend nutzen kann.

IV. Outcomes Research und pharmakoökonomische Aspekte

Unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten werden PDbs in Zukunft eine tragende Rolle einnehmen. Der stetig wachsenden Druck der Kostenminimierung führt dazu, dass Outcomes Research als Instrument der Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen eine gesteigerte Wertigkeit einnimmt (Maloney, Chaiken 1999). Entscheidend ist dabei nicht mehr alleine die Beantwortung der Frage „Was kostet die Therapie?“, sondern vielmehr „Was ist die Therapie wert?“ (Clancy et al 2002). Entscheidungsträger im Gesundheitswesen müssen daher einerseits Verständnis für die Kosten von Therapien aufbringen, andererseits aber auch die Konsequenzen alternativer Therapien kennen. Der Schlüssel, limitierte Kosten zu kompensieren, sind effiziente Lösungen, die die konkurrierenden Interessengebiete Kostenreduktion und Qualitätsdenken miteinander verknüpfen. Das Gebiet der cost-effectiveness-Überlegungen wird daher in Zukunft das medizinische Denken und Handeln nachhaltig bestimmen (Huber 2003).

Pharmakoökonomische Fragestellungen

Auch für Krankheitskostenanalysen, Kosten-Effektivitätsanalysen und Kosten-Nutzen-Analysen stellen Versichertenstichproben und PDbs wichtige Instrumente dar. Stehen primär Abrechnungsdaten zur Verfügung, wird der Schwerpunkt auf der Beschreibung der direkten Kosten einer Behandlung (medizinische, pflegerische, rehabilitative Leistungen, Arznei, Heil- und Hilfsmittel) liegen. Eine Ermittlung der indirekten Kosten wird sich in erster Linie auf den durch eine Erkrankung verursachten Produktivitätsverlust beziehen. Auf der Basis der Daten einer Versichertenstichprobe können hierzu Informationen zur Arbeitsunfähigkeit, Frühberentung oder Tod herangezogen werden. Krankheitskostenstudien

können methodisch dem top-down-Ansatz folgen (Verteilung der Kosten auf Diagnosen, wie in der bundesweiten Krankheitskostenstatistik) oder dem bottom-up-Ansatz, d.h. der Ermittlung der Kosten einer Erkrankung durch Vergleich von Versicherten, die diese Erkrankung haben, mit Paarlingen ohne diese Erkrankung (s. beispielsweise zu Diabetes, Köster et al., 2003, Hauner et al. 2003a,b). Voraussetzung ist auch hier die Möglichkeit, Versicherte mit einer Erkrankung durch Diagnosenennung und unter Heranziehung weiterer Kriterien sicher zu definieren. Enthalten PDbs Parameter, die eine Abschätzung des Outcomes medizinischer Interventionen erlauben, sind differenziertere Kosteneffektivitätsanalysen (Vergleich der Interventionen hinsichtlich Outcome und Ressourceneinsatz) möglich.

Outcomes Research ist eine dieser Ansätze, die immer mehr an Bedeutung gewinnt (Slater 1997, Benjamin 1995). Die Kosteneindämmung im Gesundheitswesen muss kombiniert werden mit Outcome-Messungen, um die Qualität der Behandlungen weiterhin zu gewährleisten. Hierzu werden mehr Informationen über die Kosteneffektivität benötigt, denn nur so lassen sich verschiedene Behandlungsmethoden miteinander vergleichen und informierte Entscheidungen treffen (Ess 2002).

Die Ergebnisse klinischer Studien sind in solchen Fällen oft nur von eingeschränktem Wert. In klinischen Studien werden Präparate meist in stark kontrollierten Umgebungen geprüft. Bezüglich der Kosten ergibt sich hieraus ein verzerrtes Bild, da die abgeleiteten Kosten protokollgesteuert sind, somit einen falschen Eindruck über die wahren Therapiekosten ergeben und daher eher hypothetisch sind. Die mittels Outcomes Research erhaltenen Schätzungen der Kosten von Therapiestrategien sind hingegen wesentlich präziser und verallgemeinbarer.

Unter Outcomes Research versteht man jegliche Untersuchung, die versucht eine Verknüpfung herzustellen zwischen der Struktur, dem Prozess und dem Ergebnis der medizinischen Versorgung (Oderda

2002). Outcomes Research umfasst wenigstens die klinischen Endpunkte, eine gesundheitsbezogene Quality of Life und die Zufriedenheit mit der Gesundheit. Damit lässt sich eine Verknüpfung von Gesundheit und Ökonomie herstellen, die eine bessere Information der Gesundheitspolitiker über beides, Kosten und Qualität, liefert (Brooten 1997, McGlynn 1998). Außerdem bietet Outcomes Research eine Hilfestellung bei der Verhandlung zwischen Abnehmer und Geldgeber. Es wird die therapeutische Option identifiziert, die den größten gesundheitlichen Benefit für die Patienten garantiert und gleichzeitig werden ineffiziente Praktiken eliminiert. Als ein Beispiel von vielen kann die Reduktion der Häufigkeit von Brustkrebs nach Einführung eines nationalen Screening-Programmes (Clearing House) in England angeführt werden (Alexander et al 1999). Somit zeigt sich, dass Outcomes-Messungen durchaus einen Beitrag zur Prävention von Erkrankungen leisten können und ein nicht zu unterschätzendes Potential für Vorsorgemaßnahmen darstellen, was wiederum zur Kostenminimierung bei künftigen Erkrankungen führt (Vidaeff et al 2003).

Betrachtet man das Verschreibungsverhalten bei gängigen Therapieprinzipien unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten, sind die Daten aus PDbs ein wertvolles, unterstützendes Instrument (Brinsmead, Hill 2003). So werden beispielsweise erhebliche Kosten dadurch verursacht, dass die empfohlenen Leitlinien nur teilweise beziehungsweise gar nicht eingehalten werden. Leider besteht jedoch immer noch ein Defizit bei der Standardisierung von Outcomes-Messungen (Clancy, Lawrence 2002). Als Datenbasis sind daher PDbs unabdingbar (Bosco 2001).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Outcomes Research genau die Einwirkung einer Therapie in der realen Welt reflektiert. Im gegenwärtigen gesundheitspolitischen Umfeld wollen und müssen Ärzte in zunehmenden Maße sehen, wie gut eine Therapie an Pati-

enten in der täglichen Praxis wirkt (Torrance 1997, Hammermeister et al. 1994). Somit ist Outcomes Research eine vitale Komponente für eine zukünftige, informative Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen und der Aufbau entsprechender PDbs eine eng verknüpfte Notwendigkeit.

V. Struktur und Inhalt pharmakoepidemiologischer Datenbanken

Ein wesentliches Manko pharmakoepidemiologischer Forschung in Deutschland ist, dass seit 1992 - von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen - Versicherte und Patienten nicht über die Zeit und die verschiedenen in Anspruch genommenen Leistungserbringer (z.B. Allgemein- arzt, Facharzt, Krankenhaus) hinweg beobachtet und analysiert werden können. Auch ein Wechsel des Versicherers darf nicht zwangsläufig zu einem Abbruch der Beobachtung führen. Für den Aufbau einer funktio- nalen PDb in Deutschland muss daher die zeitlich zuordenbare zusam- menhängende Aufzeichnung aller Leistungen, Diagnosen und Verord- nungen der Patienten - sei es beim Hausarzt, beim Facharzt oder in der Klinik - unabhängig von der gewählten Krankenkasse gewährleistet werden. Dafür muss eine direkte Verknüpfung von Diagnosen und zu- geordneten Therapien einschließlich der entsprechenden Datumsanga- ben schon auf der Arzzebene sowie die Integration von Leistungsziffern sichergestellt werden. Andernfalls wären ganz wesentliche gesundheits- politische Zielsetzungen wie Qualitätssicherung und Krankheitskosten- rechnungen nicht erreichbar.

Das GMG von 2003 hat hier dankenswerter Weise einen Schritt in die richtige Richtung getan und als wichtige Voraussetzung die Einführung einer kassenunabhängigen Krankenversicherungsnummer (§ 290) vorge- sehen. Für die Weiterentwicklung zu einer vollwertigen PDb sind jedoch zusätzliche Leistungsmerkmale erforderlich:

- Aufbau des Datenpools als Versichertenstichprobe (nicht als Stich- probe von Leistungserbringern)
- ausreichende Größe zur Untersuchung auch seltener Arzneimittelri- siken, vorzugsweise 8 - 10 Millionen Patienten
- longitudinale Betrachtungsmöglichkeit

- Möglichkeit des Record Linkage zu anderen Datenquellen, z.B. zu Krebsregistern. Hierzu sollte ein entsprechendes Datenschutzkonzept wie es beispielsweise für die Kompetenznetze durch die Telematikplattform entwickelt wurde (Reng et al 2003) , genutzt werden.
- in speziellen Fällen die Möglichkeit des Zugriffs auf Patientenakten in Krankenhäusern oder Praxen,
 - zur Diagnosevalidierung oder auch zur Diagnosedifferenzierung, wenn die Kodierung im ICD-Code überlappend und nicht ausreichend spezifisch ist für die Fragestellung zur Arzneimittelsicherheit.
 - zur Gewinnung zusätzlicher Information, die für die Fragestellung zur Arzneimittelsicherheit von Bedeutung ist, z.B. zu Menarche / Menopause und reproduktiven Anamnese, falls diese Information nicht in der Datenbank enthalten sein sollte.

Die Datenvalidierung bzw. -extraktion könnte durch spezielle, zur Verschwiegenheit verpflichtete Forscher erfolgen oder auch durch Krankenhaus- oder Praxispersonal (Garbe 1998a).

V.1 Merkmalsliste für eine PDb

Die Aufstellung der Merkmalsliste für PDBs kann sich an bereits verfügbaren Datenbanken wie der englischen GPRD (Lawrensen et al 1999) oder der deutschen und paneuropäischen Datenbank Disease Analyzer -mediplus (Dietlein, Schröder-Bernhardi 2002) orientieren, deren Variablenlisten publiziert sind. Im wesentlichen sollten folgende Merkmale routinemäßig erfasst werden:

- eindeutiger Identifikator zur Personenzuordnung in allen Datenfiles gemäß § 290 (1) und § 303c (2), GMG
- Versicherungszeiten
- AU-Zeiträume und Diagnose
- Datum der Arzneimittelabgabe in der Apotheke, Pharmazentralnummer, Packungsgröße, Zahl der abgegebenen Packungen, PLZ der Apotheke, Aut item, verordnete Dosierung
- verordnender Arzt, Facharztgruppe
- Erkrankungsdiagnose(n) nach ICD10 mit Datumsangabe
- ambulante Arztkontakte: Datum, Diagnose(n), Leistungsziffern, medizinische Untersuchungsbefunde, Befunde mit Datumsangabe, Facharztgruppe, Ort, Überweisungen
- Heil- und Hilfsmittelverordnungen
- Pflegeleistungen
- Krankenhausaufenthalte: Zeitraum, Einweisungsdiagnosen, Entlassungsdiagnose
- Körpergröße und -gewicht
- Raucher- und Alkoholstatus
- Missbrauch (Arzneimittel und / oder Drogen)
- Allergien / Idiosynkrasien
- Blutdruck

- Impfungen inkl. Impfstoff, Chargennummer und Applikationsart
- Tod und Todesursache

In der Regel sollten alle Angaben mit einem Datum versehen sein.

PDbs müssen so aufgebaut sein, dass jederzeit Adaptionen an aktuelle politische Veränderungen möglich sind. Beispiele in jüngster Vergangenheit sind die Einführung der Aut-item-Regelung oder der bevorstehende Übergang auf elektronische Rezepte und elektronische Patientenakten.

V.2 Zugangsmöglichkeiten

PDbs in Deutschland müssen als allgemeinnützlich Instrument zur Verfügung stehen und erfordern daher das Zusammenwirken aller am Gesundheitssystem beteiligten Institutionen. Das GMG von 2003 hat hier bereits wesentliche gesetzliche Voraussetzungen geschaffen, die es jetzt mit Inhalten zu füllen gilt. Der geplante Datenkörper, der im Prinzip alle in der GKV Versicherten umfassen wird kann zu einem guten Grundstock für eine vollwertige PDb werden.

Der Aufbau von PDbs in Deutschland erfordert daher eine zentrale Verwaltung und eine kontinuierliche Pflege des gesammelten Variablensatzes. Nur dann kann eine effiziente Nutzung unter gesundheitspolitischen und ökonomischen Gesichtspunkten gewährleistet werden.

Die Daten werden in pseudonymisierter Form zur Verfügung gestellt.

Die Trägerschaft einer solchen Datenbank wie auch Zugriffs- und Nutzungsrechte müssen im Vorfeld klar geregelt sein und können analog des im GMG geplanten Procedere geregelt werden. Allerdings müssen Vertreter der Hochschulen in die geplanten Organe zwingend einbezogen werden, z.B. die Arbeitsgemeinschaft für Aufgaben der Datentransparenz und der Beirat nach § 303, GMG.

Es sollte sicher gestellt sein, dass bei speziellen Fragestellungen ggf. ein Rückgriff auf Patientenakten möglich ist, um Daten zu validieren oder weitere u.U. notwendige Patienteninformation zu gewinnen. Projekte, die einen Rückgriff auf Patientenakten erfordern, müssen von der zuständigen Ethikkommission zuvor beraten und positiv votiert werden.

VI. Schlussbemerkungen

Während im ambulanten Sektor Versichertenstichproben und pharmakoepidemiologische Datenbanken sich dank der vorgegebenen Strukturen wie Rezept, Apotheke und kassenärztliche Versorgung vergleichsweise leicht realisieren lassen, ist die Situation im stationären Sektor komplexer, da hier zumeist der personenbezogene Arzneimittelgebrauch nicht in EDV-geeigneter Form vorliegt. Daher liegen in Deutschland für den Bereich der Arzneimittelanwendung im Krankenhaus auch nur einige wenige nicht repräsentative und zeitlich sehr begrenzte Studien vor. Zur Risikoerkennung haben sich in der stationären Versorgung vor allem intensive Überwachungsschemata bewährt (Weber et al. 1978, Grohmann et al. 1993, Dormann et al. 2000). Jetzt sollte allerdings auch geprüft werden, wie PDbs im stationären Bereich realisiert werden können. Immer mehr Krankenhäuser richten rechnergestützte Klinik- Informations- bzw. Klinik-Kommunikationssysteme ein. Dabei gilt es darauf zu achten, dass diese neben der Verwaltung auch die Forschungsmöglichkeiten und die Krankenversorgung unterstützen. Arzneimittelverordnungs-, Diagnose- und Befunddaten können rechnergestützt und personenbezogen verknüpft werden. Kohorten und Fallkontrollstudien sind dann zügig durchführbar. Bei der Implementierung dieses Ansatzes ist darauf zu achten, dass diese Krankenhausübergreifend erfolgt. Die Expositionshäufigkeiten und Fallzahlen dürften pro Krankenhaus zu niedrig sein, um bei isolierten Lösungen seltenere UAW erkennen zu können.

Die Ausführungen des Memorandums zeigen klar, dass Aufbau und Analysen pharmakoepidemiologischer Datenbanken für ein modernes Gesundheitswesen unverzichtbar sind. Ohne PDbs ist eine gezielte Qualitätsförderung, sind Anreize zur wirtschaftlichen Verordnungsweise und zielgenaues Risikomanagement unerwünschter Arzneimittelwirkungen nicht möglich.

Aber auch Bereiche außerhalb der Krankenversorgung werden von PDbs gewinnen. Hier ist an erster Stelle die universitäre Forschung und Lehre und der Wissenschaftsstandort Deutschland zu nennen. Der Aufbau, die Pflege, die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse ist eine anspruchsvolle Aufgabe, die hoch qualifizierter Menschen bedarf. Es gilt dabei sowohl die „Hersteller“ wie die „Kunden“ entsprechend auszubilden. Universitäten mit entsprechenden Angeboten werden eine europaweite - wenn nicht gar internationale - kompetitive Ausstrahlung und Attraktivität entwickeln. Man darf nicht vergessen, dass in England, Kanada und in den USA PDbs bereits zur Standardinfrastruktur in Forschung und Lehre, z.B. in der Medizin und Public Health, gehört.

Das GKV-Gesundheitsmodernisierungsgesetz hat erfreulicherweise einen großen und längst überfälligen Schritt in die richtige Richtung getan und die rechtlichen Voraussetzungen für den Aufbau einer Versichertenstichprobe und pharmakoepidemiologischer Datenbanken geschaffen. Jetzt gilt es, diese Optionen so schnell und erfolgreich zu nutzen wie möglich. Das hier vorgelegte Memorandum will dazu einen wichtigen Beitrag leisten.

Literatur

- Adam Chr (1998): Depressive Syndrome und ihre Behandlung im primärärztlichen Versorgungssystem der Bundesrepublik Deutschland. Sekundärdatenanalyse einer gesetzlichen Krankenversicherung. Dissertation (Dr. med.) Medizinische Fakultät, Universität zu Köln.
- Alexander et al 1999 14 years of follow-up from the Edinburgh breast cancer screening. *Lancet* 353(9168):1903-8.
- Babiker IE (1987). Comparative efficacy of long-acting depot and oral neuroleptic medications in preventing schizophrenic recidivism. *J Clin Psychiatry* 48: 94-7.
- BAH e.V. Der Arzneimittelmarkt in Deutschland in Zahlen 2002. 16. Aufl., Bonn 2003
- Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, De Freitas RM (1998). A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 54 : 315-321
- Benjamin K 1995 Outcomes research and the allied health professional. *J Allied Health* 24(1):3-12.
- Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D (1998). Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 128(7): 541-4.
- Bosco L 2001 Databases for outcomes research: what has 10 years of experience taught us? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 10(5):445-55.
- Brinsmead R, Hill S 2003 Use of pharmacoeconomics in prescribing research. *J Clin Pharm Ther* 28(4) :339-46.
- Brooten D 1997 Methodological issues linking costs and outcomes. *Med Care* 35(11):87-95.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Arzneimittelschnellinformation 3/1996. Thrombose-Risiko bei relativer Heparin-assoziiierter Thrombozytopenie.
http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/am_sicher/am_sicher_asi/index.php.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Arzneimittel-Schnellinformation 12/98: Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura nach Gabe von Ticlopidin.
http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/am_sicher/am_sicher_asi/index.php?more=asi986.php.
- Bücheler R, Schwab M, Mörike K, Kalchthaler B, Mohr H, Schröder H, Schwoerer P, Gleiter C. Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort Study. *BMJ* 2002;324:1311-2.

- Carson JL, Ray WA, Strom BL (2000). Medicaid Databases. In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology* 3rd ed. Chichester: John Wiley and Sons: 307-24.
- Clancy CM, Dougherty D, Walker E 2002 The importance of outcomes research in pediatric medicine. *Ambul Pediatr* 2(4):293-300.
- Clancy CM, Lawrence W 2002 Is outcomes research on cancer ready for prime time? *Med Care* 40(6):92-100.
- Dietlein G, Schröder-Bernhardi D 2002 Use of the mediplus patient database in healthcare research. *J Clin Pharmacol Ther*, 40(3):130-3.
- Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M., Tegeder I, Schneider HT, Hahn EG, Levy M, Brune K, Geisslinger G. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf* 2000;22:161-8.
- Downey W, Beck P, McNutt M, Stang MR, Osei W, Nichol J (2000). Health databases in Saskatchewan. In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. Chichester: John Wiley and Sons; 325-46.
- Ess SM 2002 *Outcomes Research and Economic Evaluation*. Verlag EMH, Basel ISBN 3-7965-1972-5.
- Evans JMM, McDonald TM (2000). The Tayside Medicines Monitoring Unit (MEMO). In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology* 3rd ed. Chichester: John Wiley and Sons: 361-74.
- Faich GA (1996). US adverse drug reaction surveillance 1989-1994. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 5: 393-8.
- Fairman KA, Motheral BR 2003 Do decision-analytic models identify cost-effective treatments? A retrospective look at helicobacter pylori eradication. *J Manag Care Pharm* 9(5):430-40
- Feinstein AR, Heinemann LA, Curhan GC, Delzell E, Deschepper PJ, Fox JM, Graf H, Luft FC, Michielsen P, Mihatsch MJ, Suissa S, Van Der Woude F, Willich S (2000). Relationship between nonphenacetin combined analgesics and nephropathy: a review. Ad Hoc Committee of the International Study Group on Analgesics and Nephropathy. *Kidney Int* 58: 2259-64.
- Ferber L v, Behrens J (1997): *Public Health Forschung mit Gesundheits- und Sozialdaten. Stand und Perspektiven*. St. Augustin: Asgard Verlag.
- Ferber Le v, Lehmkuhl G, Köster I, Döpfner M, Schubert I, Fröhlich J, Ihle P (2003). s Methylphenidatgebrauchs in Deutschland 1 – eine versichertenbezogene epidemiologische Studie über die Entwicklung von 1998 bis 2000. *Deutsches Ärzteblatt*, 100.Jg., A41-46.

- Garbe E, LeLorier J, Boivin J, Suissa S (1997). Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 350: 979-982.
- Garbe E, Müller-Oerlinghausen B (1998a). Datenbanken im Ausland für die Arzneimittelforschung nach der Zulassung. Ein Modell auch für Deutschland? *Deutsches Ärzteblatt* 49: 3138-3143
- Garbe E, LeLorier J, Suissa S. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. *JAMA* 1998, 280: 539-543
- Garbe E (1999). Okuläre Hypertension, Offenwinkelglaukom und Katarakt als unerwünschte Wirkungen von Glukokortikoiden am Auge. Eine pharmakoepidemiologische Analyse. Habilitationsschrift Universitätsklinikum Charité, Berlin
- Griffin JP (1986). Survey of the spontaneous adverse drug reaction schemes in fifteen countries. *Br J Clin Pharmacol* 22 (Suppl. 1): 83S-100S.
- Glaeske G, Janhsen K et al. (2002). Untersuchung zur Arzneimittelversorgung von Kindern mit hyperkinetischen Störungen anhand von Leistungsdaten der GKV. Zentrum für Public Health Universität Bremen, Projektbericht.
- Glaeske G, Janhsen K (2002) GEK -Arzneimittel-Report 2002. Auswertungsergebnisse der GEK-Arzneimitteldaten aus den Jahren 2000 bis 2001, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 23. St. Augustin: Asgard Verlag.
- Grohmann R, Strobel C, Rütger E, Dirschedl P, Helmchen H, Hippus H, Müller-Oerlinghausen B, Schmidt LG, Wolf B. Adverse psychic reactions to psychotropic drugs – a report from the AMÜP study. *Pharmacopsychiatry* 1993;26:84-93.
- Hammermeister KE, Daley J, Grover FL 1994 Using outcomes data to improve clinical practice: what we have learned. *Ann Thorac Surg* 58(6):1809-11.
- Hasford J, Goettler M, Munter KH, Müller-Oerlinghausen B (2002). Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 55: 945-50.
- Hauner, H, Ferber L v (1996): Qualität der Versorgung von Diabetikern - Eine Analyse von Krankenkassendaten. *Diabetes und Stoffwechsel* 5:27-31.
- Hauner H, Köster I, Ferber L von (2003a) Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998 - 2001: Sekundärdatenanalyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen. *Dtsch med Wochenschr*, Vol. 128 (50):2632-2638.
- Hauner H, Köster I, Ferber L von: (2003b) Ambulante Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus im Jahr 2001 – Analyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen. *Dtsch med Wochenschr*, Vol. 128 (50):2638-2643.
- Huber F 2003 Outcomes Research and Economic Evaluation. *Managed Care* 4:39-40.

- Ihle P, Köster I, Schubert I, Ferber L v, Ferber Chr v (1999): GKV-Versichertenstichprobe. *Wirtschaft und Statistik*. Heft 9 742-749.
- Kasper P (2001). Cyproterone acetate: a genotoxic carcinogen? *Pharmacol Toxicol* 88: 223-31.
- Köster I; Ferber L v (2003): Direkte Kosten des Diabetes mellitus auf der Basis der Versichertenstichprobe KV Hessen/AOK Hessen. Abstract zur Wissenschaftlichen Jahrestagung der DGSMP in Greifswald, 24.-27.9.2003. *Gesundheitswesen* 65:A59.
- Krappweis J, Aumann D, Kirch W (2000) Prescribing of Lipid Lowering Drugs during a one year period. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 9, 119-125.
- Lawrenson RA, Williams T, Farmer RD 1999 Clinical information for research; the use of a general practice database. *J Public Health Medicine* 21:299-304.
- Leufkens HG, Urquhart J (2000). Automated pharmacy record linkage in The Netherlands. In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology* 3rd ed. Chichester: John Wiley and Sons: 361-74.
- Maloney K, Chaiken BP 1999 An overview of outcomes research and measurement. *J Health Qual* 21(6):4-9.
- Margolis DJ, Knauss J, Bilker W (2002). Hormone replacement therapy and prevention of pressure ulcers and venous leg ulcers. *Lancet* 359: 675-7.
- McGlynn EA 1998 The outcomes utility index: will outcomes data tell us what we want to know? *Int J Qual Health Care* 10(6):463-5.
- Oderda GM 2002 Outcomes research: what it is and what it isn't. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 16(3):1-3.
- Perez E, Schröder-Berhardi D, Dietlein G 2002 Treatment behaviour of doctor's regarding *Helicobacter pylori* infections. *Int J Clin Pharmacol Ther* 40(3):126-9.
- Reng CM et al. Akzeptiertes Datenschutzkonzept. Die Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze hat eine Lösung für den Datenschutz in medizinischen Forschungsnetzen vorgestellt. *Dtsch. Ärztebl.* 100.Jg, Heft 33.
- Ray WA, Griffin MR, Downey W, Melton LJ (1989). Long-term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture. *Lancet* 1: 687-90.
- Rodriguez LA, Perez-Guthann S, Jick S (2000). The UK General Practice Research Database. In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology* 3rd ed. Chichester: John Wiley and Sons; 375-86.
- Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (Gutachten 2000/2001) Band III. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit (Ausführliche Zusammenfassung; internetversion.

- Saunders KW, Davis RL, Stergachis A (2000). Group Health Cooperative of Puget Sound. In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology* 3rd ed. Chichester: John Wiley and Sons: 247-62.
- Schubert I, Köster I, Ferber Lv (2000): Die Verordnung neuer Arzneimittel - ein Thema für Pharmakotherapie. In: *Innovation im Arzneimittelmarkt*, hrsg. von J. Klauber, H. Schröder, G. Selke. Berlin: Springer Verlag:145-168.
- Schubert I, Köster I, Adam Chr, Ihle P, Ferber Lv, Lehmkuhl G (2002). "Hyperkinetische Störung als Krankenscheindiagnose bei Kindern und Jugendlichen" - eine versorgungsepidemiologische Studie auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen. Abschlussbericht an das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. Köln
[<http://www.bmgs.bund.de/download/broschueren/F308.pdf>].
- Schwabe U, Paffrath D (2001) *Arzneiverordnungs-Report 2001*. Berlin/ New York: Springer Verlag.
- Slater CH 1997 What is outcomes research and what can it tell us? *Eval Health Prof* 20(3):243-64.
- Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD (1996). Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ* 312: 83-8.
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.): *Gesundheitsbericht für Deutschland*. Stuttgart: Metzler-Poeschel.
- Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J (1995). The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 48: 999-1009.
- Thompson D, Oster G (1996). Use of terfenadine and contraindicated drugs. *JAMA* 275: 1339-41.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH (2003). Statin-associated myopathy. *JAMA* 289: 1681-90.
- Torrance GW 1997 Preferences for outcomes and cost-utility analysis. *Am J Manag Care* 3:8-20.
- Vidaeff AC, Francini L, Low MD 2003 The unrealised potential of prenatal care. A population health approach. *J Reprod Med* 48(11):837-42.
- Vogelreuter A (1999) *Analyse der Arzneimittelverordnungen im Alter in der ambulanten Versorgung auf der Basis von Krankenkassendaten*. Dissertation an der Medizinisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I der Humboldt Universität zu Berlin.

- Warkentin TE (1998). Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 35 (Suppl 5): 9-16.
- Weber E, Gundert-Remy U, Walter E, Ding R, Harenberg J, von Keune H, Spohr U. Experiences of Hospital Drug Monitoring. In: *Computer Aid to Drug Therapy and to Drug Monitoring*, Ducrot H. et al. (eds.), pp. 35-42. North Holland Publishing Co., Amsterdam 1978.
- Wissenschaftliches Institut der AOK (Hg.) (1996) *Wieviel Arzneimittel (ver)braucht der Mensch? Arzneiverbrauch in der Bevölkerung: Behandlungshäufigkeiten, Therapiedauer und Verordnungsanlässe.* Bonn.

Autoren

Prof. Dr. Joerg Hasford (Korrespondenz)
Institut für medizinische Informationsverarbeitung,
Biometrie und Epidemiologie
Marchioninistraße 15
81377 München
Tel. 089 / 7095-7480
Fax 089 / 7095-7482
E-mail: has@ibe.med.uni-muenchen.de

Dr. Ingrid Schubert
PMV forschungsgruppe
Universität zu Köln
Herderstraße 53-54
50931 Köln
Tel. 0221 / 478-6545
Fax 0221 / 478-6766
E-Mail: ingrid.schubert@medizin.uni-koeln.de

Prof. Dr. Edeltraut Garbe, M.Sc.
Institut für klinische Pharmakologie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Schumannstr. 21/21
10117 Berlin
Tel 030 / 450 52 52 69
Tel 030 / 450 52 59 29
E-mail: edeltraut.garbe@charite.de

Dr. Gerhard Dietlein
IMS Health GmbH & Co. OHG
Hahnstraße 30-32
60528 Frankfurt
Tel. 069 / 6604-298
Fax 069 / 6604-351
E-mail: gdietlein@de.imshealth.com

Prof. Dr. Gerd Glaeske
Zentrum für Sozialpolitik, Universität Bremen
Parkallee 39
28209 Bremen
Tel. 0421 / 218-4401
Fax 0421 / 218 7455
E-mail: gglaeske@zes.uni-bremen.de

**In der GEK-Edition, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse
sind erschienen:**

Bericht über die Belastungs- und Gesundheitssituation der Berufsgruppe ...*

Nr. 1: Werkzeugmechaniker (²1994)

Nr. 2: Edelmetallschmiede (1993)

Nr. 3: Zahntechniker (1993)

Nr. 4: Elektroniker und Monteure im Elektrobereich (1994)

Nr. 5: Augenoptiker (1995)

Nr. 6: Zerspanungsmechaniker (1996)

Nr. 7: Industriemeister (1996)

Nr. 8: Maschinenbautechniker (1996)

Nr. 9: Techniker im Elektrofach (1996)

Nr. 10: Industriemechaniker (1996)

- Band I: Müller, R. et al.: Auswirkungen von Krankengeld-Kürzungen. Materielle Bestrafung und soziale Diskriminierung chronisch erkrankter Erwerbstätiger. Ergebnisse einer Befragung von GKV-Mitgliedern. 1997
ISBN 3-930 784-02-5 Euro 9,90
- Band II: Bitzer, E. M. et al.: Der Erfolg von Operationen aus Sicht der Patienten. – Eine retrospektive indikationsbezogene Patientenbefragung zum Outcome elektiver chirurgischer Leistungen in der stationären Versorgung – am Beispiel operativer Behandlungen von Krampfadern der unteren Extremitäten, von Nasenscheidewandverbiegungen sowie von arthroskopischen Meniskusbehandlungen. 1998
ISBN 3-980 6187-0-6 Euro 9,90
- Band III: Grobe, T. G. et al.: GEK-Gesundheitsreport 1998. Auswertungen der GEK-Gesundheitsberichterstattung. 1998.*
ISBN 3-537-44003 Euro 7,90
vergriffen

Gmünder ErsatzKasse GEK (Hrsg.): Bericht über die Belastungs- und Gesundheitssituation der Berufsgruppe: Ergebnisse von Beschäftigtenbefragungen, Analyse von Arbeitsunfähigkeitsdaten und Literaturrecherchen zu Zusammenhängen von Arbeitswelt und Erkrankungen.

- Band IV: Gesundheitsbericht 11 – Werkzeugmechaniker.
ISBN 3-537-44001 Euro 4,90

- Band V: Gesundheitsbericht 12 – Bürofachkräfte.
ISBN 3-537-44002 Euro 4,90
- Band VI: Gesundheitsbericht 13 – Zerspanungsmechaniker.
ISBN 3-537-44006-5 Euro 4,90
- Band VII: Gesundheitsbericht 14 – Industriemechaniker.
ISBN 3-537-44007-3 Euro 4,90
- Band VIII: Gesundheitsbericht 15 – Zahntechniker.
ISBN 3-537-44008-1 Euro 4,90
- Band IX: Gesundheitsbericht 16 – Augenoptiker.
ISBN 3-537-44009-X Euro 4,90
- Band X: Gesundheitsbericht 17 – Edelmetallschmiede.
ISBN 3-537-44010-3 Euro 4,90
- Band XI: Gesundheitsbericht 18 – Elektroberufe.
ISBN 3-537-44011-1 Euro 4,90
- Band XII: Grobe, T. G. et al.: GEK-Gesundheitsreport 1999. Auswertungen der
GEK-Gesundheitsberichterstattung. Schwerpunkt: Arbeitslosigkeit und
Gesundheit. 1999.
ISBN 3-537-44012-X Euro 7,90
- Band XIII: Marstedt, G. et al.: Young is beautiful? Zukunftsperspektiven, Belas-
tungen und Gesundheit im Jugendalter. Ergebnisbericht zu einer Stu-
die über Belastungen und Probleme, Gesundheitsbeschwerden und
Wertorientierungen 14-25jähriger GEK-Versicherter. 2000.
ISBN 3-537-44013-8 Euro 9,90
- Band XIV: Bitzer, E. M. et al.: Lebensqualität und Patientenzufriedenheit nach
Leistenbruch- und Hüftgelenkoperationen.
Eine retrospektive indikationsbezogene Patientenbefragung zum Out-
come häufiger chirurgischer Eingriffe in der zweiten Lebenshälfte.
2000.
ISBN 3-537-44014-8 Euro 9,90
- Band XV: Marstedt, G. et al. (Hrsg.): Jugend, Arbeit und Gesundheit. Dokumen-
tation eines Workshops, veranstaltet vom Zentrum für Sozialpolitik
(ZeS) der Universität Bremen und der Gmünder Ersatzkasse (GEK)
am 20. Mai 1999 in Bremen. Mit einem Grafik- und Tabellen-Anhang
„Materialien zur gesundheitlichen Lage Jugendlicher in Deutschland“.
2000.
ISBN 3-537-44015-4 Euro 9,90

- Band XVI: Grobe, T. G. et al.: GEK-Gesundheitsreport 2000. Auswertungen der GEK-Gesundheitsberichterstattung. Schwerpunkt: Erkrankungen des Rückens. 2000.
ISBN 3-537-44016-X Euro 7,90
- Band XVII: Braun, B.: Rationierung und Vertrauensverlust im Gesundheitswesen – Folgen eines fahrlässigen Umgangs mit budgetierten Mitteln. Ergebnisbericht einer Befragung von GEK-Versicherten. 2000.
ISBN 3-537-44017-4 Euro 9,90
- Band XVIII: Grobe, T.G. et al.: GEK-Gesundheitsreport 2001. Auswertungen der GEK-Gesundheitsberichterstattung. Schwerpunkt: Psychische Störungen. 2001.
ISBN 3-537-44018-9 Euro 9,90
- Band XIX: Braun, B.: Die medizinische Versorgung des Diabetes mellitus Typ 2 – unter-, über- oder fehlversorgt? Befunde zur Versorgungsqualität einer chronischen Erkrankung aus Patientensicht. 2001.
ISBN 3-537-44019-7 Euro 9,90
- Band XX: Glaeske, G.; Janhsen, K.: GEK-Arzneimittel-Report 2001. Auswertungsergebnisse der GEK-Arzneimitteldaten aus den Jahren 1999 - 2000. 2001.
ISBN 3-537-44020-0 Euro 9,90
- Band XXI: Braun, B., König, Chr., Georg, A.: Arbeit und Gesundheit der Berufsgruppe der Binnenschiffer.
ISBN 3-537-44021-9 Euro 9,90
- Band XXII: Grobe, T.G. et al.: GEK-Gesundheitsreport 2002. Auswertungen der GEK-Gesundheitsberichterstattung. Schwerpunkt: "High Utilizer" – Potentiale für Disease Management.
ISBN 3-537-44022-7 Euro 9,90
- Band XXIII: Glaeske, G., Janhsen, K.: GEK-Arzneimittel-Report 2002. Auswertungsergebnisse der GEK-Arzneimitteldaten aus den Jahren 2000 bis 2001.
ISBN 3-537-44023-5 Euro 9,90
- Band XXIV: Grobe, T.G. et al.: GEK-Gesundheitsreport 2003. Auswertungen der GEK-Gesundheitsberichterstattung. Schwerpunkt: Charakterisierung von Hochnutzern im Gesundheitssystem – präventive Potenziale? 2003
ISBN 3-537-44024-3 Euro 9,90

- Band XXV: Glaeske, G., Janhsen, K.: GEK-Arzneimittel-Report 2003. Auswertungsergebnisse der GEK-Arzneimitteldaten aus den Jahren 2001 bis 2002. 2003.
ISBN 3-537-44025-1 Euro 9,90
- Band XXVI: Braun, B., Müller, R.: Auswirkungen von Vergütungsformen auf die Qualität der stationären Versorgung. Ergebnisse einer Längsschnittanalyse von GKV-Routinedaten und einer Patientenbefragung. 2003
ISBN 3-537-44026-X Euro 9,90
- Band XXVII: Schmidt, Th., Schwartz, F.W. und andere: Die GEK-Nasendusche. Forschungsergebnisse zu ihrer physiologischen Wirkung und zur gesundheitsökonomischen Bewertung. 2003
ISBN 3-537-44027-8 Euro 7,90
- Band XXVIII: Jahn, I. (Hg.): wechselljahre multidisziplinär. was wollen Frauen – was brauchen Frauen. 2004
ISBN 3-537-44028-6 Euro 9,90
- Band XXIX: Glaeske, G., Janhsen, K.: GEK-Arzneimittel-Report 2004. Auswertungsergebnisse der GEK-Arzneimitteldaten aus den Jahren 2002 bis 2003. 2004.
ISBN 3-537-44029-4 Euro 9,90
- Band XXX: Grobe, T.G. et al.: GEK-Gesundheitsreport 2004: Auswertungen der GEK-Gesundheitsberichterstattung. Schwerpunkt: Gesundheitsstörungen durch Alkohol. 2004
ISBN 3-537-44030-8 Euro 9,90
- Band XXXI: Schametzky, E., Deitermann, B., Michel, C., Glaeske, G.: GEK-Heil- und Hilfsmittel-Report 2004. Auswertungsergebnisse der GEK-Heil- und Hilfsmitteldaten aus dem Jahre 2003.
ISBN 3-537-44031-6 Euro 9,90
- Band XXXII: Braun, B., Müller, R., Timm, A.: Gesundheitliche Belastungen, Arbeitsbedingungen und Erwerbsbiographien von Pflegekräften im Krankenhaus. Eine Untersuchung vor dem Hintergrund der DRG-Einführung. 2004.
ISBN 3-537-44032-4 Euro 9,90