

# Das Instrument PhytoVIS – der Validierungsprozess



**Ralph Mösgele, Laura Ravens, Volker König**

## Einleitung

Bis auf wenige Ausnahmen sind die meisten Phytopharmaka im Jahr 2004 in Deutschland mit der Einführung des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes von der Erstattungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung ausgegrenzt worden. Sie lassen sich in apothekenpflichtige und frei verkäufliche Arzneimittel gliedern.

Während diese Produkte zuvor zu einem sehr grossen Anteil auf ärztliche Verordnung abgegeben worden waren, gingen sie danach fast vollständig in den Bereich der Selbstmedikation über (1, 2). Dadurch entfällt in Deutschland in der Phytotherapie zunehmend die Kontrolle der Behandlung durch Ärzte, die bis dahin die pflanzlichen Arzneimittel noch verschreiben konnten. Ärzten in Deutschland blieb lediglich die Möglichkeit, Privatrezepte zu verordnen. Diese sollen als Merkhilfe für den Patienten dienen und den Apothekern wichtige Informationen bezüglich des vom Arzt empfohlenen Arzneimittels liefern (3). Die Dokumentation und die Compliance des Patienten sind somit schwer beziehungsweise nicht nachzuvollziehen.

Von der Möglichkeit, Daten zu Nebenwirkungen und Verträglichkeiten von Arzneimitteln am Abgabepunkt Apotheke zu gewinnen, wird bislang nicht übergreifend Gebrauch gemacht. Die in Deutschland erfassten Informationen zu Phytopharmaka beschränken sich derzeit weitestgehend auf die Erfassung von Verkaufszahlen und von eher seltenen Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Weiterführende Daten, wie zum Beispiel nähere Produktinformationen oder Grün-

de für die Anwendung, werden meist nicht erfasst.

## PhytoVIS

Vor diesem Hintergrund startete im Jahr 2011 das Projekt PhytoVIS mit der Absicht, den Erkenntnisgewinn im Bereich der Versorgungsforschung von Phytopharmaka voranzutreiben. Ziel war es, ein Onlineinstrument zu entwickeln, mit dem Ärzte und Apotheker retrospektiv die Erfahrungen ihrer Patienten/Kunden mit allen in Deutschland und der Schweiz erhältlichen pflanzlichen Präparaten erfassen können. Die Erprobung/Validierung von PhytoVIS in den bisherigen abgeschlossenen Phasen (Evaluierungs- und Pilotphase) umfasst einerseits die Handhabung der zugehörigen Benutzeroberfläche und andererseits auch die Gewährleistung einer zuverlässigen Umgebung für die Erfassung von validen Daten.

## Material und Methoden

Das Projekt PhytoVIS wurde in den letzten zwei Jahren in zwei Phasen gegliedert: in die Evaluierungs- und die Pilotphase. In der ersten Phase (Evaluierung) sollte durch einen reduzierten Ärztee pool die Praxisfähigkeit geprüft und das Instrument validiert werden. Die Befragung von Patienten wurde zwecks Datenvalidität ausschliesslich in Arztpraxen durchgeführt, die nach Rücksendung der unterschriebenen Einwilligungserklärung zum Datenschutz und zur Teilnahme an der Onlinebefragung via E-Mail einen individualisierten Zugangscodes zum Fragebogen erhielten. Hintergrund dieses Zugangscodes war die eindeutige Identifikation der eingebenden Dokumentationsstelle, um die Datensicherheit zu gewährleisten. Durch die Fokussierung auf ausschliesslich «healthcare professionals» soll die Datenqualität gesichert werden.

Aufbauend auf den Erfahrungswerten aus der Evaluierungsphase startete im Juli 2012 die Pilotphase. Da die Pilotphase einen längeren Zeitraum als die Evaluierungsphase umfasste, folgte ausserdem eine Beratung

durch die Ethikkommission Köln nach § 15 Abs. 1 der Berufsordnung der Nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte in Verbindung mit § 2 Abs. 1 der Satzung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln. Der Antrag wurde zustimmend bewertet, da «die Unterlagen, einschliesslich des Beobachtungsplans und der Modalitäten für die Auswahl der Studienteilnehmer dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprachen». Der Beobachtungsplan, der für die Einreichung angefertigt wurde, wurde nach den Richtlinien der Ethikkommission Köln erstellt. Daneben entspricht er den Qualitätsstandards, die in dem ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoeconomics (4) ausgeführt sind.

Zur Optimierung des Fragebogens für den Bereich Wirksamkeit und Verträglichkeit einigte man sich im Projektteam PhytoVIS auf den CGI-E (Clinical Global Impression Efficacy Index) (5). Die Auswahl dieses validen und in der Wissenschaft seit Jahrzehnten eingesetzten Erhebungsparameters zur Erfassung des therapeutischen Effekts und möglicher unerwünschter Wirkungen ermöglicht es, dass die Ergebnisse aus PhytoVIS mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen verglichen werden können.

In der Pilotphase, in die auch Apotheken einbezogen wurden, konnten seit Juli 2012 mithilfe des optimierten Fragebogens folgende Themenkomplexe zu Anwendungserfahrungen von Phytopharmaka abgefragt werden: Krankheitsbild, Produktinformation, Daten zur Anwendung des Phytopharmakons, CGI-E: therapeutischer Effekt, unerwünschte Wirkungen, detaillierte Erfassung möglicher unerwünschter Wirkungen, Versorgungsforschung: Bezug und Empfehlung der Produkte, Basisdaten zum Patienten, Anwendung in der Schwangerschaft/Stillzeit.

Die Auswahl der Phytopharmaka wird innerhalb des Fragebogens durch eine Datenbank realisiert, die sämtliche in Deutschland vertriebenen pflanzlichen Produkte auflistet. Diese Daten stammen dabei aus dem Arzneimittelinformations-

system des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information), welches sich aus den Daten der Arzneimittelzulassungsbehörden BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), PEI (Paul-Ehrlich-Institut – Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel) und BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) zusammensetzt. Für die Pilotphase wurden zudem die Schweizer Phytopharmaka aus der Datenbank von Swiss Medic importiert. Online stand den Eingebenen neben der Direktwahl des entsprechenden Arzneimittels auch ein Freitextfeld zur Verfügung.

Der Fragebogen selbst war auf wenige Freitextfelder begrenzt, sodass hier mit der Anlage von Pflicht- und Zahlenfeldern eine sichere und konsistente Beantwortung gesichert war. In der Pilotphase sollten valide Daten durch die Erfassung von über 1000 Fragebögen gesammelt werden. Ziel war es, eine verlässliche Datenmenge zu Anwendungserfahrungen im Praxis- und Apothekenalltag zu sammeln.

Die Dokumentationsstellen erhielten keinerlei finanzielle Vergütung. Einziger Anreiz war die Anfertigung einer gepoolten Statistik für Stellen, die mehr als fünf Fragebögen abgeschickt hatten. Die Möglichkeit, besonders aktiven Eingabezentren eine individuelle Auswertung ihrer Eingaben zukommen zu lassen, wurde durch die Mindestanforderung von fünf Fragebögen zum Schutz von Individualdaten bestimmt. Die Studie an sich wurde anonymisiert und retrospektiv befragend mit einem online-basierten Fragebogen durchgeführt. Sie stellt eine multizentrische, retrospektive Anwenderbefragung dar, angelehnt an die Standards des European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (4, 5).

## Ergebnisse

### Evaluierungsphase

In der zweimonatigen Evaluierungsphase zu Beginn des Jahres 2012 wurden Daten aus 111 Fragebögen von Patienten im Alter von 5 bis 76 Jahren in sechs verschiedenen Arztpraxen aus Nord-, West- und Ostdeutschland anonym erfasst und online übertragen. Es wurden keine technischen Probleme gemeldet, alle Dokumentationsstellen kamen mit dem browserbasierten Fragebogen zurecht. Die durchschnittliche Bearbeitungsdauer betrug fünf Minuten.

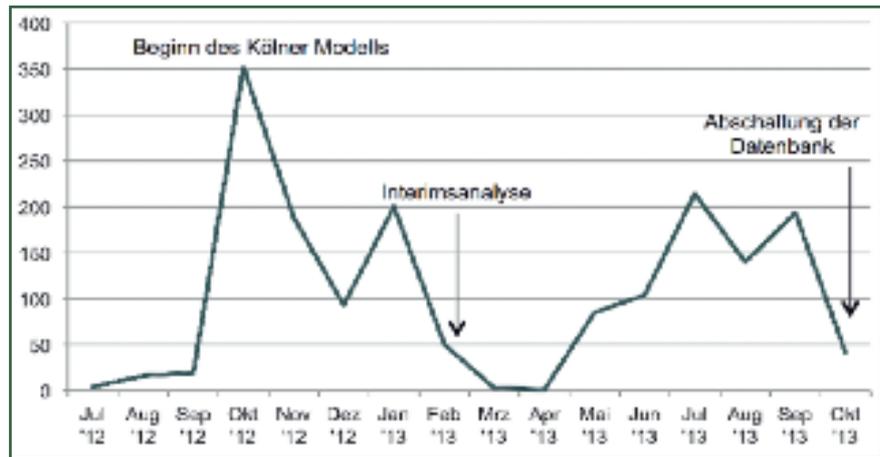


Abbildung: Verlauf der Dateneingaben aus der Pilotphase

Es konnten 98 Anwendungen von 46 verschiedenen Phytopharmaka erfasst werden. Der Hauptteil der Anwendungen lag im Bereich der Erkältungskrankheiten. Aufgrund der geringen Anwenderzahlen konnten in der Evaluierungsphase keine repräsentativen Ergebnisse zu Anwendungserfahrungen von Phytopharmaka gewonnen werden. Die Erfahrungen der Evaluierungsphase trugen jedoch zur Konkretisierung des Fragenkataloges, zur technischen Umsetzung sowie zur Handhabung im täglichen Praxisalltag für die Pilotphase von PhytoVIS bei.

### Pilotphase

Die Pilotphase des Projektes PhytoVIS begann nach positivem Votum der Kölner Ethikkommission genau wie die Evaluierungsphase mit der ausschliesslichen Einbindung und Ansprache von «healthcare professionals» (Ärztinnen und Ärzten sowie Apothekerinnen und Apothekern) am 5. Juli 2012.

Neben den Ergebnissen aus den Fragebögen dieser Phase konnten Erfahrungen gesammelt werden, die zu folgender Anpassung im Projektdesign führte:

### Das Kölner Modell

Nach wenigen Wochen zeigte sich, dass die Erfassung der geplanten 1000 Fragebögen innerhalb der begrenzten Pilotphase (1 Jahr) mit diesem Modell nicht zu schaffen ist. Von den bis September insgesamt 61 rekrutierten Zentren aus Deutschland und der Schweiz wurden lediglich 32 Fragebögen aus 31 aktiven Zentren bis Mitte September in die Datenbank hochgeladen. Als Hauptgrund für diesen schleppenden Eingang wurden zeitliche Engpässe während des

Praxis-/Apothekenalltags genannt. So entschied man sich, das Projektdesign zu erweitern, um eben diesem Engpass zu entgegen. Möglich wurde das durch die Entwicklung und Implementierung des Kölner Modells im Projekt PhytoVIS im Oktober 2012.

Aufgrund der starken Gebundenheit der Mitarbeiter in Arztpraxen und Apotheken in die laufende Tagesarbeit wurden diese bei der Patientenbefragung beziehungsweise Datenerfassung durch Studentinnen und Studenten der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln unterstützt. Diese leisteten damit ihre wissenschaftliche Projektarbeit ab, die als Besonderheit des Kölner Modellstudiengangs gilt.

Diese Studentinnen und Studenten arbeiteten dabei mit einem internetfähigen Tablet-PC und gaben die Daten online in die Datenbank ein. Zur Gesprächserleichterung war es ihnen gestattet, eine Papierversion des Eingabebogens zu nutzen, während sie mit den Patienten sprachen. Vor Beginn dieser Tätigkeit wurden die Studentinnen und Studenten einheitlich vom Projektkoordinator geschult. In einem Manual war festgehalten, welches Vorgehen beim Befragen der Patienten zu beachten ist (z.B. keine Auswahl, sondern Ansprache des nächsten zur Verfügung stehenden Patienten).

Nach Sammlung einer vorgegebenen Mindestanzahl an Produktdatensätzen verfassten die Studenten/innen einen Bericht über das Projekt inklusive der persönlichen Erfahrungen, um so einen Leistungsnachweis im Rahmen ihres Studiums zu erwerben und die Erfahrungen während der Befragung zu dokumentieren.

**Die Fragebögen**

Insgesamt wurden innerhalb des Zeitraumes vom 5. Juli 2012 bis zum 18. Oktober 2013 1940 Fragebögen mit 2400 gemeldeten Produktanwendungen aus 96 Dokumentationsstellen hochgeladen. Davon wurden alleine 1760 Fragebögen von den Studentinnen und Studenten erfasst.

Nach Durchsicht dieser Datensätze konnten 259 Fragebögen nicht für die Auswertung eingeschlossen werden. Hauptgrund mit 227 Bögen war die Nennung von nicht pflanzlichen Arzneimitteln (u.a. Homöopathika, Nahrungsergänzungsmittel). Insgesamt konnten 1690 Fragebögen beziehungsweise Krankheitsbilder mit entsprechender Anwendung pflanzlicher Arzneimittel für die anschließenden Auswertungen eingeschlossen werden. Dabei wurden 8,6 Prozent von den Dokumentationsstellen in Deutschland und der Schweiz gemeldet und 91,4 Prozent der Daten von den Medizinstudentinnen und -studenten der Uniklinik Köln in den Dokumentationsstellen eingegeben. Die *Abbildung* zeigt den Verlauf der Dateneingaben aus der Pilotphase.

**Diskussion**

Die durch das Kölner Modell gesammelten Erfahrungen sind durchweg positiv. Die Medizinstudentinnen und -studenten erhalten ihrerseits sehr praxisnahe Erfahrung im Umgang mit den befragten Patienten und leisten neben der Erfassung von medizinischen Datensätzen einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Fragebogenumgebung (Fragekonstellation, Systemumgebung) durch die Dokumentation ihrer Erfahrungen vor Ort und die sich daraus ergebenden Kritikpunkte/Verbesserungsvorschläge ihrerseits sowie der befragten Person. Deshalb ist vorgesehen, diese Art der Datenerhebung auch in anderen Regionen beziehungsweise universitären Einrichtungen zu etablieren, die ähnliche Leistungsnachweise (z.B. Praktika, Hausarbeiten, Seminararbeiten) im Rahmen des Studiums vergeben.

Beim CGI-Score zeigten sich bei der produkt- und indikationsübergreifenden gepoolten Analyse Unsicherheiten, da dieser beispielweise bei Produktanwendungen, die der Verschlechterung des Zustandes entgegenwirken sollen, die Aussagen zum therapeutischen Effekt negativ beeinflusst. Diese Produkte müssten vor der Auswertung identifiziert und separat analysiert werden. Zusätzlich zum CGI-Score

sollte darüber hinaus eine visuelle Analogskala (VAS) hinzugezogen werden, um die Schwere der Beschwerden vor der Therapie zu erfassen. Eine zusätzliche Frage sollte in den Fragebogen eingebaut werden zur Feststellung beziehungsweise Dokumentierung des Wirkungseintritts.

Die Problematik, dass in der Datenbank via Freitextfeld auch Homöopathika und Nahrungsergänzungsmittel hochgeladen wurden, ist aus technischer Sicht nur bedingt lösbar. Oft waren sich nach Auskunft der Studentinnen und Studenten durch die angefertigten Projektberichte die «healthcare professionals» sicher, dass es sich bei besagten Produkten gewiss um Phytopharmaka handelt, was oft die anschließende Eingabe zur Folge hatte. Ein Ansatz, der hierbei helfen soll, ist die Datenbankoptimierung, die es den Eingebenen ermöglichen wird, einen Extrakatalog aufzurufen, in dem sämtliche Phytopharmaka gelistet sind und diese nach gewissen Suchkriterien eindeutig gefunden werden können. So sollte sichergestellt werden, dass eine erfolglose Produktsuche auch mit dem Ausschluss für die Datenerfassung einhergeht. Die Daten aus der Pilotphase dieses Projektes zeigten bereits interessante Tendenzen zur Gewichtung von Krankheitsbildern und zur Anwendung von pflanzlichen Arzneimitteln. Innerhalb von Subgruppenanalysen mit dem Zielparame- ter CGI-E konnten bereits signifikante Unterschiede festgestellt werden, die jedoch an der Stelle des Projektes PhytoVIS nur in diesem Abschnitt angesprochen werden.

- ◆ Besonders die Ergebnisse im Bereich der Produktempfehlung zeigten, dass die Anwendung, sofern sie von mindestens einem Empfehler aus dem medizinischen/pharmazeutischen Fachbereich kam, signifikant besser war gegenüber dem «Rest ohne Einfluss eines Experten» (z.B. Internet, Zeitschriften). Besonders die Verwendung des Internets zur Selbstmedikation oder zur Selbstdiagnose durch Eingabe der Krankheitssymptome in die Suchmaschine von Google® wurde in diversen Studien bereits kritisch diskutiert (6, 7).
- ◆ Ähnlich gute Ergebnisse im CGI-Score zeigt der Bezug der Produkte in der Apotheke. Auch hier kam es zu einer signifikanten Überlegenheit der Werte des CGI-Scores nach dem Bezug in einer Apotheke gegenüber dem Rest (z.B. Onlineversand, Reformhaus, Drogerie). Die

Annahme und der Hinweis, dass eine Selbstmedikation ohne Beratung durch zumindest das Apothekenpersonal sehr kritisch zu sehen ist und es zudem auch zur Verschleppung von Krankheiten kommen könnte, wurden bereits 2008 von Berg publiziert (8).

- ◆ Die Interpretation der weiteren positiven signifikanten Unterschiede im CGI-Score, wie die der Produktanwendung bei Schwangeren, sind mit Vorsicht zu betrachten. Teilweise besteht die Subgruppenstärke nur aus 17 Fällen. Bei diesen Analysen sind lediglich erste Trends beziehungsweise Hypothesen formulierbar. Die Ergebnisse sind rein statistisch betrachtet signifikant, jedoch sollte die Anzahl zumindest bei diesen Fällen im Sinne der Repräsentativität in der nächsten Phase deutlich gesteigert werden.

**Fazit**

Die Betrachtung des Projektes PhytoVIS in der Pilotphase zeigt, dass das Instrument Onlinefragebogen eine einfach zu bedienende und schnelle Möglichkeit zur Sammlung von validen Daten im Bereich Phytopharmaka in Deutschland und der Schweiz darstellt. Die Erfahrungen aus der Evaluierungs- und der Pilotphase waren wichtig, um die Fragebogen- und die Systemumgebung zu optimieren, damit die geplante Projektphase erfolgreich starten kann. ◆

Anschrift des Referenten  
**Univ.-Prof. Dr. med. Ralph Mösges**  
 Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE)  
 Universität zu Köln, Köln  
 ralph.moesges@uni-koeln.de

Literaturreferenzen:

1. Biller-Andomo N, Wild V. Die Situation der Phytopharmaka nach dem GMG. Dtsch Apoth Ztg aktuell. 2004; 10: 34–8.
2. Phytotherapie Gf, eV. GfA, Phytopharmaka K. Gesundheitsreform 2004. Schwerwiegender Schaden für Ärzte und Patienten durch Ausschluss pflanzlicher Arzneimittel aus der Kassenleistung. Pressegespräch. Berlin: 7. Mai 2004.
3. Korzilius H. Grünes Rezept: Marketing oder Merkhilfe? Dtsch Ärztebl. 2011; 108(37):A-1888/B-608/C-599.
4. ENCEPP. Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 1) 2010; Juni 2013.
5. ENCEPP. ENCEPP Checklist for Study Protocols (Revision 2) 2011; Juni 2013.
6. Lam-Po-Tang J, McKay D. Dr Google, MD: a survey of mental health-related internet use in a private practice sample. Australasian psychiatry: bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. 2010 Apr; 18(2):130–3. PubMed PMID: 20175669. Epub 2010/02/24.
7. Imes RS, Bylund CL, Sabee CM, Routsong TR, Sanford AA. Patients' reasons for refraining from discussing internet health information with their healthcare providers. Health communication. 2008 Nov; 23(6): 538–47. PubMed PMID: 19089701. Epub 2008/12/18.
8. Berg C. Selbstmedikation ohne Apotheker geht nicht. Pharmazeutische Zeitung. 2008; 43.