

Nutzenbewertung von Arzneimitteln - zehn Fallbeispiele -

Prof. Dr. Dr. Reinhard Rychlik

BPI



Nutzenbewertung von Arzneimitteln - zehn Fallbeispiele -

Prof. Dr. Dr. Reinhard Rychlik
Institut für Empirische Gesundheitsökonomie

Erste Auflage

Mit dem am 1. Januar 2004 in Kraft getretenen GKV-Modernisierungsgesetz (GMG) haben sich die damalige Regierungskoalition und die Oppositionsfraktion CDU/CSU erstmals auf die Einführung einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln in das Sozialgesetzbuch, Fünftes Buch, geeinigt.

Die Nutzenbewertung von Arzneimitteln soll – im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) – von einem unabhängigen „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen“ verantwortet werden, das von einer Stiftung der Gemeinsamen Selbstverwaltung getragen wird. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist der Adressat für die Bewertungsergebnisse des Instituts. Er soll diese Ergebnisse bei der ständigen Aktualisierung seiner Arzneimittelrichtlinien berücksichtigen und es wird ihm explizit an die Hand gegeben, „die Erbringung und Verordnung von Leistungen oder Maßnahmen einschränken oder ausschließen (zu können), wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit“ einer medikamentösen Therapie nicht nachgewiesen sind.

Ziel dieser Regelung ist es, den therapeutischen Nutzen neu an den Markt kommender Arzneimittel oder solcher, deren Verordnung erhebliche Relevanz insbesondere für die Erstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung haben, zu bestimmen. Die Verbindung zu den Regelungen über Festbeträge (§ 35 SGB V) – insbesondere nach Eröffnung der Option, auch patentgeschützte Arzneimittel ggf. in die Bildung von Festbetragsgruppen mit einzubeziehen – verdeutlicht, dass es bei der Nutzenbewertung in erster Linie darum geht, therapeutische Verbesserungen und damit die Überlegenheit von bestimmten Arzneimitteln gegenüber anderen therapeutischen Interventionen zu markieren und somit eine Basis zu schaffen, Arzneimittel als Innovationen zu klassifizieren, die den Festbetragsregelungen nicht unterworfen werden dürfen.

Entscheidendes Gewicht kommt in einem solchen Verfahren der Methodik zu, mit der die Nutzenbewertung vorgenommen wird. Der Gesetzgeber hat hierzu keine Vorgaben

gemacht, sondern das Institut autorisiert, Methoden zu bestimmen "und ... diese abruf-fähig im Internet" zu veröffentlichen. Eine Verpflichtung, diese Methoden insbesondere mit der durch die Bewertung ihrer Produkte betroffenen Industrie zu konsentieren, wurde leider versäumt.

In ihrem im März 2005 veröffentlichten Papier "Methoden – Version 1.0" stellte die Leitung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen fest:

"Für den Begriff des 'Nutzens'" (von medizinischen Maßnahmen) existiert bislang weder national noch international eine einheitliche und allgemein akzeptierte Definition. Die allgemeine Einschätzung, welche medizinischen Maßnahmen für die Bürger notwendig und nützlich sind, hängt nicht nur von ihrer jeweiligen objektiven Wirksamkeit, sondern auch von den gesellschaftlich akzeptierten Werten und den wirtschaftlichen Möglichkeiten, also Ressourcen eines Staates, ab. ... Bei der Beurteilung des Nutzens und des Schadens sollten primär patientenrelevante Ereignisse und nicht ihre Surrogate (krankheitsrelevante Aspekte) berücksichtigt werden. Weiterhin ist das Vorliegen aussagekräftiger medizinisch-wissenschaftlicher Untersuchungen zur Abschätzung der Effektgröße dieser Ereignisse wesentlich".

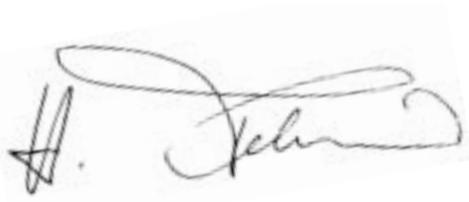
Gerade in der Frage der für die Feststellung eines patientenrelevanten Nutzens von Arzneimitteln und der für deren Beurteilung heranzuziehenden wissenschaftlichen Studien scheiden sich in der Praxis der Nutzenbewertung die Geister: Während das Institut in erster Linie auf Studien der Evidenzklasse I (RCTs – randomisierte, kontrollierte Studien) zurückgreift, bezieht der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) die Position, dass die vornehmliche Berücksichtigung solcher Studien als Basis für die angestrebten Aussagen zum Patientennutzen wenig zielführend ist. In seiner Stellungnahme zum "Methodenpapier" stellt der BPI daher fest:

“Der Nutzen eines Arzneimittels kann erst im Zeitraum der Vermarktung bei der Anwendung in der Praxis erfasst werden. Praktische Anwendungserfahrungen von Ärzten und Patienten mit Arzneimitteln können in kontrollierten (experimentellen) klinischen Studien (RCTs) nicht abgebildet werden. Klinische Studien sind konzipiert, um einen weitgehenden Ausschluss von ‘Störfaktoren’ zu erreichen. Neben RCTs müssen daher andere Studientypen, z. B. Messungen und Modellierungen des Patientennutzens, epidemiologische Kohortenstudien u. a. nicht interventio-nelle Studien einbezogen werden. Diese Bewertung kann daher erst einige Jahre nach der Zulassung erfolgen.“

Damit wird implizit auch eine institutionelle Zuordnung vorgenommen: Während die Feststellung der “efficacy”, der Wirksamkeit (Sicherheit und Qualität) eines Arzneimittels, von der Zulassungsbehörde vorgenommen wird, wird der Fokus “effectiveness” – der Bewährung eines Arzneimittels unter Alltagsbedingungen – dem Institut aufgetragen. Dem sollten dann auch die hinzuzuziehenden Studien korrespondieren.

Mit dieser Broschüre legt der BPI zehn Fallbeispiele zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln vor. Diese Beispiele basieren auf allgemein anerkannten wissenschaftlichen Studien, die Professor Dr. Dr. Reinhard Rychlik – Institut für Empirische Gesundheitsökonomie – zusammengefasst und bewertet hat. Rychlik diskutiert anhand dieser Beispiele, ob klinische Studien (RCTs) im Kontext der Bewertung unterschiedlicher Nutzenparameter nicht grundsätzlich überbewertet werden, während die Erkenntnisse, die andere Studientypen wie z. B. Beobachtungsstudien (well designed !) im Sinne von Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien beitragen können, systematisch unterschätzt werden.

Wir legen diese Broschüre all denen ans Herz, die als Entscheidungsträger in der Politik, im Gesundheitswesen oder in der pharmazeutischen Industrie auf eine sachlich fundierte und allgemein verständliche Diskussionsgrundlage zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln Wert legen und nicht desorientiert durch "wissenschaftliches Niemandsland" irren wollen. Wir hoffen, dass die Debatte um Methoden und Kriterien der Nutzenbewertung mit dieser Veröffentlichung an Dynamik gewinnt.



Henning Fahrenkamp

Hauptgeschäftsführer
Bundesverband
der Pharmazeutischen Industrie e. V.



Thomas Brauner

Stellvertretender Hauptgeschäftsführer
Bundesverband
der Pharmazeutischen Industrie e. V.



Prof. Dr. Barbara Sickmüller

Stellvertretende Hauptgeschäftsführerin
Bundesverband
der Pharmazeutischen Industrie e. V.

02 Vorwort

Henning Fahrenkamp
Hauptgeschäftsführer, BPI e. V.

Thomas Brauner
Stellvertretender
Hauptgeschäftsführer, BPI e. V.

Prof. Dr. Barbara Sickmüller
Stellvertretende
Hauptgeschäftsführerin, BPI e. V.

10 Einführung

Nutzenparameter Wirksamkeit

- 18** Wirksamkeit und Sicherheit von inhalierbarem Insulin (Exubera®) im Vergleich zur subkutanen Insulingabe bei Patienten mit Typ-2-Diabetes
- 24** Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit Formoterol b.i.d. via Multidosis Pulverinhalator und Albuterol q.i.d. via Dosieraerosol und Auswirkung auf die Asthma-bezogene Lebensqualität bei Patienten mit persistierendem Asthma
- 31** Wirksamkeit und Verträglichkeit von topisch appliziertem Pimecrolimus sowie Tacrolimus bei der Behandlung der atopischen Dermatitis: Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien

Nutzenparameter Lebensqualität

- 37** Schmerzreduktion und
Verbesserung der Lebensqualität
durch retardiertes Hydromorphon

Nutzenparameter Compliance

- 40** Adhärenz zu evidenzbasierten
Therapien nach Entlassung aus
der stationären Behandlung
akuter Koronarsyndrome:
Eine aktuelle prospektive
Beobachtungsstudie

Nutzenparameter Nebenwirkungen

- 44 Side-effects of hormone replacement therapy and influence on pattern of use among aged 45 - 64 years. The Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study 1997

Nutzenparameter Kosten

- 48 Sumatriptan Injection Reduces Productivity Loss During a Migraine Attack. Results of a Double-blind, Placebo-Controlled trial
- 53 Impact of Zanamivir Treatment on Productivity, Health Status and Healthcare Resource Use in Patients with Influenza

Weitere Beispiele zur
Nutzenbewertung

60 Statine – eine differenzierte
Betrachtung. Ein systematischer
Literaturvergleich von Atorvastatin
mit Fluvastatin, Lovastatin,
Pravastatin, Rosuvastatin und
Simvastatin

64 Effectiveness and
cost-effectiveness of initial
combination therapy with
interferon / peginterferon plus
ribavirin in patients
with chronic hepatitis C
in Germany

71 Impressum

Mit In-Kraft-Treten des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG) 2004 wurde eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln eingeführt, deren Regelwerk im März 2005 vorgelegt wurde. Grundlagen der Nutzenbewertung sind die §§ 35, 35 b und 139 a ff. SGB V¹.

„§ 35 SGB V Festbeträge für Arznei- und Verbandmittel

(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss bestimmt in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen,

zusammengefasst werden; unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel sind zu berücksichtigen,

sofern sie für die Therapie bedeutsam sind. Die nach Satz 2 Nr. 2 und 3 gebildeten Gruppen müssen gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen; ausgenommen von diesen Gruppen sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist und die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten. Als neuartig gilt ein Wirkstoff, solange derjenige Wirkstoff, der als erster dieser Gruppe in Verkehr gebracht worden ist, unter Patentschutz steht. Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder anderen geeigneten Vergleichsgrößen.

(1a) Für Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen kann abweichend von Absatz 1 Satz 4 eine Gruppe nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 2 mit mindestens drei Arzneimitteln gebildet und ein Festbetrag festgesetzt werden, sofern die Gruppenbildung nur für Arzneimittel erfolgt, die jeweils unter Patentschutz stehen. Ausgenommen von der Gruppenbildung nach Satz 1 sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten.“

¹ Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung - Rechtsstand 1. Juni 2005.
www.bmgs.bund.de/download/gesetze_web/sgb05/sgb05xinhalt.htm

Entscheidend zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln ist jedoch § 35 b:

„§ 35 b SGB V Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln

(1) Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen bewertet bei Beauftragung nach § 139 b Abs. 1 und 2 den Nutzen von Arzneimitteln. Nutzenbewertungen nach Satz 1 können für jedes erstmals verordnungsfähige Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen sowie für andere Arzneimittel, die von Bedeutung sind, erstellt werden. Das Institut bestimmt einheitliche Methoden für die Erarbeitung der Bewertungen und veröffentlicht diese abruffähig im Internet.

(2) Die Nutzenbewertungen nach Absatz 1 werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 zugeleitet. Sie sind in geeigneten Abständen zu überprüfen und erforderlichenfalls anzupassen. Bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist die Nutzenbewertung auf Antrag der Hersteller zu überprüfen.

(3) Für die Abgabe von Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind, beruft das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung Expertengruppen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Absatz 2 Satz 1 gilt entsprechend. Eine entsprechende Bewertung soll nur mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmens erstellt werden.

(4) Gesonderte Klagen gegen Bewertungen nach den Absätzen 1 und 3 sind unzulässig.“

Einführung

Das hierzu gegründete Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) basiert auf der Grundlage der §§ 139a ff SGB V:

„(3) Das Institut wird zu Fragen von grundsätzlicher Bedeutung für die Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen insbesondere auf folgenden Gebieten tätig:

1. Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu diagnostizieren und therapeutischen Verfahren bei ausgewählten Krankheiten,
2. Erstellung von wissenschaftlichen Ausarbeitungen, Gutachten und Stellungnahmen zu Fragen der Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen unter Berücksichtigung alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifischer Besonderheiten,
3. Bewertungen evidenzbasierter Leitlinien für die epidemiologisch wichtigsten Krankheiten,

4. Abgabe von Empfehlungen zu Disease-Management-Programmen,
5. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln,
6. Bereitstellung von für alle Bürgerinnen und Bürger verständlichen allgemeinen Informationen zur Qualität und Effizienz in der Gesundheitsversorgung.“

Zur Nutzenbewertung hat das Institut Verfahrensregeln erstellt, in denen sich auch Aussagen zum Begriff „Nutzen“ finden:

„Für den Begriff des ‚Nutzens‘ (von medizinischen Maßnahmen) existiert bislang weder national noch international eine einheitliche und allgemein akzeptierte Definition.

Die allgemeine Einschätzung, welche medizinischen Maßnahmen für die Bürger notwendig und nützlich sind, hängt nicht nur von ihrer jeweiligen objektiven Wirksamkeit ab, sondern auch von den gesellschaftlich akzeptierten Werten und den wirtschaftlichen Möglichkeiten, also Ressourcen eines Staates, ab. Sind die Gesundheitsressourcen nicht grundsätzlich gesetzlich limitiert und bezieht sich der Begriff des Notwendigen sowohl auf Heilung einer

Krankheit als auch auf Prävention möglicher zukünftiger unerwünschter Ereignisse für Kranke und für Gesunde, dann konzentriert sich die Entscheidung auf die Abwägung zwischen den potentiell günstigen und schädigenden Ergebnissen einer medizinischen Maßnahme, sowie der Unsicherheit dieser Annahmen. Bei der Beurteilung des Nutzens und des Schadens sollten primär patientenrelevante Ereignisse und nicht ihre Surrogate (krankheitsrelevante Aspekte) berücksichtigt werden. Weiterhin ist das Vorliegen aussagekräftiger medizinisch-wissenschaftlicher Untersuchungen zur Abschätzung der Effektgröße dieser Ereignisse wesentlich. Die Wahrscheinlichkeit einer positiven Beeinflussung des

Gesundheits- bzw. Krankheitszustandes wird dabei dem diagnostischen oder therapeutischen Aufwand und dem möglichen Schaden, die jede medizinische Maßnahme zwingend mit sich bringt, gegenüber gestellt. Die Bewertung dieser drei Aspekte und die sich daraus ergebende Entscheidung sind individuell verschieden, sie können also nur auf der individuellen Ebene subjektiv befriedigend getroffen werden.²

Primat der Entscheidung ist dabei die evidenzbasierte Medizin (EbM) mit der einschlägigen Kategorisierung (Kunz et al. 2000)³:

² Steuergremium des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Methoden Version 1.0 vom 1. März 2005

³ Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H. et al. Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis; Seite 91; ISBN 3-7691-0383-1, erschienen 2000 im Deutschen Ärzte-Verlag

Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz

Stufe	Evidenztyp
Ia	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Vergleichs-, Korrelations-, Fall-Kontroll-Studien)
IV	Evidenz aufgrund von Berichten / Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Einführung

Therapeutische Wirksamkeit (efficacy) erfordert in der evidenzbasierten Medizin die klinische Studie (RCT) mit dem Anforderungsprofil:

- > klare Definition des Hauptzielparameters,
- > strikte Auswahlkriterien des Patientenguts und der zugrunde gelegten Methoden,
- > Randomisierung,
- > Kontrollgruppen,
- > homogene Stichproben,
- > Verblindung,
- > good clinical practice,
- > festgelegte Prüfzeit und -zeremonien.

RCTs stellen jedoch nur die eine Seite der evidenzbasierten Medizin dar, sie tragen wenig zur gesundheitspolitischen Entscheidungsfindung bei.

„Efficacy“ und „Effectiveness“ werden zeitweilig immer noch synonym verwendet und lassen sich zum Teil auch mit RCTs abbilden.

Grundsätzlich ist jedoch die klinische Wirksamkeit (efficacy) von der praktizierten Alltagswirksamkeit (effectiveness) zu unterscheiden.

Efficacy ist Gegenstand der biomedizinischen Forschung und vergleicht zwei unterschiedliche Behandlungsalternativen unter optimalen und sorgfältig kontrollier-

ten, experimentellen Bedingungen, während effectiveness die Versorgungsrealität repräsentiert. Diese stellt jedoch oft nur eine Teilmenge der evidenzbasierten Medizin dar. Aus diesem Grund ist die Alltagswirksamkeit besser zur Stützung gesundheitspolitischer Entscheidungen geeignet: Sie bildet Über-, Unter- und Fehlversorgung ab, efficacy nur die wissenschaftliche, gewünschte (evidenzbasierte) Regelversorgung. Darüber hinaus gehört zur Alltagswirksamkeit der Vergleich mit einer Behandlungsalternative; die Behandlung mit Placebo stellt keine Versorgungsalternative dar.

Dargestellt werden soll der Maximalnutzen im Sinne eines Kollektivnutzens. Ein Minimalnutzen muss mindestens als Zusatznutzen im Vergleich zur Therapiealternative und der bereits überprüften Wirksamkeit erkennbar sein.

Dieser Zusatznutzen lässt sich in Anlehnung an King⁴ den Kategorien des „outcomes research“ zuordnen:

- > administrativ,
- > klinisch,
- > funktional,
- > Lebensqualität,
- > Ökonomie.

Durch Einbeziehung der Perspektive (Patient, Arzt, Krankenkasse, Gesundheitspolitik, Gesellschaft) und der Indikatoren (z. B. Tod, Krankheit, Behinderung, Befind-

Beispiel von Zusatznutzen⁵

Prävention	Compliance / Akzeptanz
Verbesserung einer Erkrankung	Verträglichkeit
Heilung	Applikation (ease of use)
Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit	Vertrauen (peace of mind)
Vermeidung von Reha	
Vermeidung frühzeitiger Berentung	
Vermeidung von Pflege	
Vermeidung der Krankenhauseinweisung	
Vermeidung von Intensivstation	
Verkürzung der Liegezeit	
Vermeidung der Co-Medikation	
Reduktion der Arztbesuche	
Reduktion des Arzneimittels	
Reduktion der Facharztbesuche	

lichkeit, Zufriedenheit) lassen sich Merkmalsausprägungen des Zusatznutzens ermitteln:

Die Frage stellt sich deshalb, ob klinische Studien (RCTs) in diesem Kontext nicht grundsätzlich überbewertet werden und nicht auch andere Studientypen zum Erkenntnisgewinn verwendet werden können. Concato et al. (2000)⁶ stellte in diesem Zusammenhang fest, dass Beobachtungsstudien (well designed!) im Sinne von Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien keinesfalls die Größe der Effekte überschätzen – wie lange Zeit angenommen wurde – sondern durchaus mit RCTs vergleichbar sind.

⁴ King JT jr, Ratcheson RA. Cost and Outcomes Analysis, Neurosurgery clinics of North America 1998; 9(3):629-40

⁵ Rychlik R. Zur Nutzenbewertung der Therapie der Tumor- oder Tumorthherapie assoziierten Anämie mit Erythropoetin beta. Gesundh ökon Qual manag 2004; 9: 315-321

⁶ Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med 2000; 342: 1887-92

Einführung

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Benson und Hartz (2000)⁷, die die Annahme, dass Kohorten-Studien sogar klinischen Studien überlegen sein könnten, zwar entkräften, dennoch Beobachtungsstudien als valide und in der Ergebnisqualität als nicht unterschiedlich zu RCTs einstufen.

Diese Auffassung ist nicht unwidersprochen, wurde aber 2004 erneut von Delaney⁸, Jepsen et al.⁹ und Concato¹⁰ aufgegriffen und bestätigt.

Concato (2004, S. 346) kommt zu dem Schluss: „Yet, the popular belief that randomized, controlled trials inherently produce gold standard results, and that all observational studies are inferior, does a disservice to patient care, clinical investigation and education of health care professionals.“¹⁰

Aber auch Selbmann und Kopp (2005)¹¹ betonen die Relevanz des zu erwartenden Outcomes unter Alltagsbedingungen und die Berücksichtigung von Patientenpräferenzen.

Busse (2005)¹² fordert die klare Trennung von Wirksamkeit (efficacy) und „community effectiveness“ (true benefit) sowie anderer Wirkungen (impact), wobei die Evaluation der Wirksamkeit nicht nur durch RCTs erfolgen sollte.

⁷ Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878-86

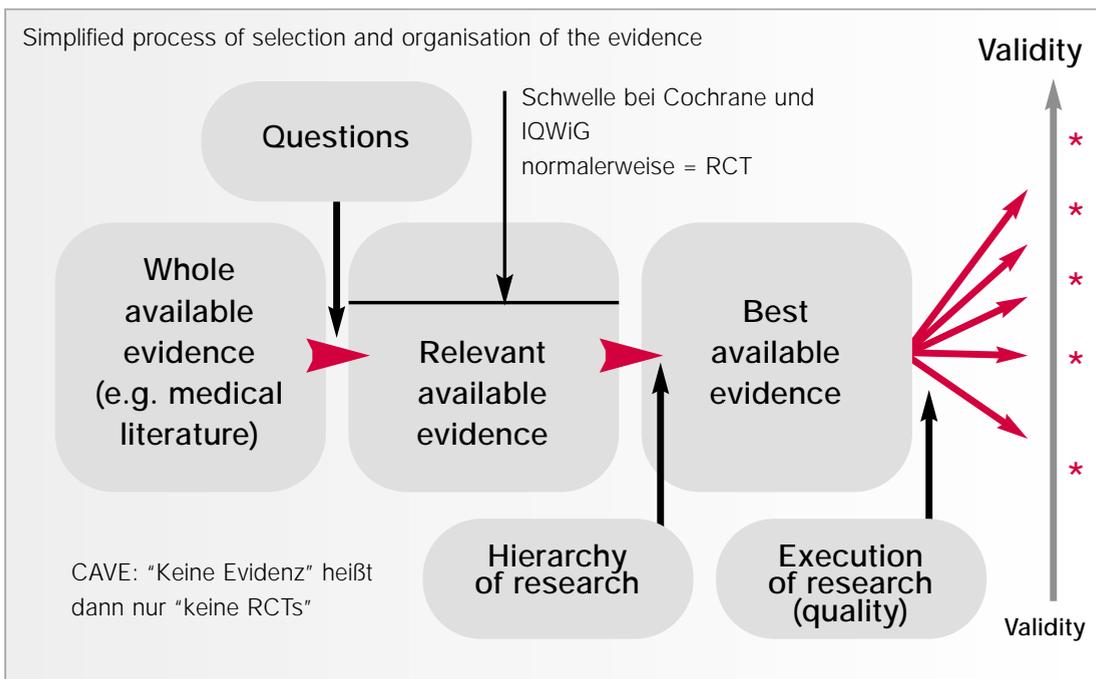
⁸ Delaney CJA. The best type of trial. *JAMC* 2004; 170(12): 1772

⁹ Jepsen P, Johnsen SP, Gillman MW, Sørensen. Interpretation of observational studies. *Heart* 2004; 90: 956-960

¹⁰ Concato J. Observational versus experimental studies: What's the evidence for a hierarchy? *NeuroRx*® 2004; 1 (3): 341-347

¹¹ Selbmann HK, Kopp I. Nutzen und Grenzen systematischer Reviews bei der Entwicklung von S3-Leitlinien. 6. Jahrestagung Deutsches Netzwerk EbM. 4. März 2005. awmf

¹² Busse R. Bedeutung von Health Outcomes bei Bewertungs- und Erstattungsentscheidungen in Deutschland heute und morgen; Technische Universität Berlin. 22.04.05 [<http://www.mig.tu-berlin.de>]

Evaluation der Wirksamkeit: nicht nur RCTs!¹²

* Single pieces of research

Vor dem Hintergrund dieser Diskussion entsteht diese Übersicht von Beispielen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln, die keineswegs verbindlich und endgültig ist, sondern Anregungen vermitteln soll. Alle ausgewählten Arbeiten wurden entsprechend den Statements CONSORT¹³ und TREND¹⁴ bearbeitet.

¹³ Moher D, Schulz KF, Altman DG for the CONSORT Group. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet 2001; 357: 1191-94

¹⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, and the TREND Group. Improving the Reporting Quality of Nonrandomized Evaluations of Behavioral and Public Health Interventions: The TREND Statement. American Journal of Public Health 2004; 94 (3): 361-366

Wirksamkeit und Sicherheit von inhalierbarem Insulin (Exubera®) im Vergleich zur subkutanen Insulingabe bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

Ergebnis einer sechsmonatigen, randomisierten Vergleichsstudie

Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, Chiasson JL, Levin SR: Diabetes Care 2004; Band 27, Nr. 10: Seite 2356-2362

Hintergrund und Ziel der Studie

Obwohl der Langzeitnutzen einer engen Blutzuckerkontrolle sowohl bei Typ-1- als auch Typ-2-Diabetikern gezeigt wurde, wird die Insulintherapie trotz erhöhter HbA_{1c}-Werte oft zu spät oder nicht opti-

mal umgesetzt, und eine beträchtliche Zahl von Diabetikern verbleibt in einem Zustand nicht ausreichender Kontrolle. Verschiedene Faktoren führen zu einer schlechten Realisierung der Insulintherapie, wobei die Unbequemlichkeit und schlechte Patientenakzeptanz eines Therapieregimes, welches eine mehrmals tägliche Injektion erfordert, jedoch eine große Rolle spielen mag. Gegenwärtig erreicht die Mehrheit der mit Insulin behandelten Diabetiker nicht die geforderten Zielwerte beim HbA_{1c}. Um die Implementierung einer Therapie, mit der empfohlene Behandlungsziele auch erreicht werden können, zu verbessern, bedarf es akzeptablerer Darreichungsformen.

Ein Beispiel dafür ist ein Insulin-Trockenpulver (Exubera® der Unternehmen Pfizer Pharma GmbH und Aventis Pharma Deutschland GmbH), welches eine nicht-invasive Applikation des kurz wirkenden Insulins via Inhalation erlaubt. Bei der Aufnahme über die Lungen werden die große Gefäßbahn sowie die Permeabilität der Alveolen genutzt, um das Insulin direkt in den Blutstrom abzugeben. Vorangegangene Studien bestätigten inhalierbarem Insulin einen schnellen Wirkeintritt bei einer Wirkdauer, die zwischen Insulin Lispro und Normalinsulin liegt. Aufgrund der schnellen Absorption scheint das inhalierbare Insulin den physiologischen Bedürfnissen zu entsprechen, so dass eine gleichzeitige Anwendung mit der Nahrungsaufnahme möglich ist.

Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob eine Therapie mit dem inhalierbaren Insulin-Trockenpulver plus einer einzelnen Injektion eines basalen subkutan applizierten Langzeit-Insulins eine vergleichbare glykämische Stoffwechseleinstellung zur zweimaligen subkutanen Insulingabe bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ermöglicht.

Patienten und Methodik der Studie

520 Männer und Frauen, deren Typ-2-Diabetes seit mindestens einem Jahr bekannt ist, wurden in 39 Prüfzentren in den USA und Kanada gescreent.

Kriterien für den Einschluss in die Studie waren:

- > Alter 35 - 80 Jahre,
- > festes Therapieregime mit zwei bis drei subkutanen Insulininjektionen täglich seit mindestens 2 Monaten vor Studieneinschluss ohne die Einnahme oraler Antidiabetika,
- > HbA_{1c}-Wert zwischen 6 und 11 %,
- > Nüchternplasma-C-Peptid > 0,2 pmol/ml,
- > BMI ≤ 35 kg/m²,
- > Bereitschaft zur selbständigen Blutzuckerkontrolle,
- > schriftliche Einverständniserklärung.

Kriterien für den Ausschluss von Patienten waren:

- > schlecht kontrollierte(s) Asthma, COPD oder andere signifikante Atemwegserkrankungen,
- > Rauchen innerhalb der letzten sechs Monate,
- > pathologisches Röntgenbild des Thorax,
- > pathologische Lungenfunktion (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität < 75 %, totale Lungenkapazität < 80 % oder > 120 %, Einsekundenkapazität < 70 % des erwarteten Wertes),
- > schwere Organerkrankung,
- > klinisch signifikante Abnormalitäten der Laborwerte,
- > Begleittherapie mit systemischen Glukokortikoiden,
- > Neigung zu schwerer Hypoglykämie (zwei oder mehr schwere Episoden innerhalb der letzten sechs Monate),
- > jegliche Hospitalisierung oder Behandlungen in der Notaufnahme aufgrund schlechter Diabeteskontrolle innerhalb der vergangenen sechs Monate,
- > Insulinpumpentherapie in den zwei Monaten vor dem Screening,
- > Therapie mit inhalierbarem Insulin in klinischen Studien,
- > Bedarf von > 150 Einheiten Insulin pro Tag.

Design

Die vorliegende Phase-3-Studie ist eine Vergleichsstudie im Parallelgruppen-Design, bestehend aus einem Screening, einer vierwöchigen Baseline-Einführungsphase (Wochen -4 bis 0) und einer 24-wöchigen Behandlungsphase. Während der Einführungsphase erhielten die Patienten ein an ihren Bedarf vor der Studie angepasstes Therapieregime, bestehend aus zwei Dosen subkutan verabreichten Mischinsulins (NPH- und Normalinsulin). Alle Patienten wurden angewiesen, viermal täglich (jeweils vor den Hauptmahlzeiten sowie dem Zubettgehen) eine Messung ihres Blutzuckerspiegels durchzuführen. Die empfohlenen initialen Dosierungen für die Insulingabe erfolgten entsprechend der vorangehenden Blutzuckermessungen und wurden während der Behandlungsphase wöchentlich angepasst, um die Nüchternzielwerte zu erreichen.

Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit

Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes innerhalb der 24-wöchigen Behandlungszeit, wobei als Ausgangswert das Mittel aus den Messungen der Wochen -1 und 0 gebildet wurde. Außerdem wurde der Anteil der Patienten, bei denen ein HbA_{1c}-Wert < 7 % in der 24. Woche erreicht wurde, bewertet.

Sekundäre Wirksamkeitsparameter waren FPG (fasting plasma glucose) sowie PPG (2-h postprandial plasma glucose) nach einer standardisierten Mahlzeit. Des Weiteren wurde von den Patienten in den Wochen 0, 6, 12 und 20 ein Fragebogen zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit ausgefüllt.

Statistische Methoden

Die Auswertung wurde für die Per-Protocol-Population durchgeführt. Das 95%-Konfidenzintervall für den Vergleich von inhaliertem und subkutan verabreichtem Insulin wurde aus einem ANCOVA-Modell abgeleitet. Die Nichtunterlegenheit des inhalierbaren Insulins im Vergleich zu subkutan appliziertem Insulin war dann gegeben, wenn die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für den Unterschied < 0,5 % HbA_{1c} entsprach.

Ergebnisse

Patienten und Demographie

Insgesamt wurden 298 Patienten in die Studie eingeschlossen (149 Patienten: inhalierbares Insulin, 149 Patienten: subkutan appliziertes Insulin). In der Gruppe „inhalierbares Insulin“ (il) brachen 17 Patienten die Studie vorzeitig ab (12 aus administrativen Gründen wie z. B. Verletzung des Prüfplans, zwei wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen, einer wegen unzureichendem Ansprechen auf die Therapie, zwei nicht mit der Therapie in Zusammenhang stehende Todesfälle). Aus der Gruppe „subkutanes Insulin“ (sl) beendeten neun Patienten vorzeitig die Studie (sechs aus administrativen Gründen, zwei UEs, die nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen, einer wegen unzureichendem Ansprechens auf die Therapie). Hinsichtlich der demographischen und klinischen Charakteristik der Patienten waren die beiden Behandlungsgruppen einheitlich. In beiden Gruppen waren jeweils 99 (66,5 %) männliche Patienten. Das Durchschnittsalter lag bei 58,7 Jahren (il) bzw. 56,2 Jahren (sl). Beide Gruppen verwendeten zu Beginn der Behandlung ausschließlich subkutanes Insulin, und der Gebrauch von kurz- und mittel- bis lang wirkendem Insulin war in beiden Gruppen vergleichbar.

Wirksamkeit

-> Durchschnittliche Veränderung des HbA_{1c}-Wertes: Der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert sank innerhalb der 24-wöchigen Behandlungsdauer in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (il: -0,7 %, von 8,1 % auf 7,4 %; sl: -0,6 %, von 8,2 % auf 7,6 %). 67 (47 %, il) bzw. 46 Patienten (32 %, sl) erreichten im Behandlungszeitraum einen HbA_{1c}-Wert von unter 7 %.

-> FPG und PPG: Der FPG sank von einem Ausgangswert von 152 mg/dl auf 132 mg/dl nach 24-wöchiger Behandlungszeit (il) bzw. von 158 mg/dl auf 149 mg/dl (sl). Der 2-h-PPG sank im gleichen Zeitraum von 244 mg/dl auf 221 mg/dl (il), verglichen mit einer Reduktion von 252 mg/dl auf 231 mg/dl (sl).

Therapiezufriedenheit und Lebensqualität

Der durchschnittliche Zufriedenheitsscore verbesserte sich signifikant in der il-Gruppe ($p < 0,0001$) und verschlechterte sich leicht in der sl-Gruppe. Die Lebensqualitätsskala zeigte ebenfalls signifikante Verbesserungen bei der inhalierbaren Therapie im Vergleich zur subkutanen Therapie ($p < 0,05$).

Sicherheit und Verträglichkeit

Bei insgesamt 126 (il) bzw. 118 (sl) Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf, die möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Die häufigsten UEs waren Tremor (il: 43 Patienten [29 %], sl: 40 Patienten [27 %]), Asthenie (il: 27 Patienten [18 %], sl: 21 Patienten [14 %]), Schwitzen (il: 25 Patienten, [17 %], sl: 29 Patienten [20 %]) und Schwindel (il: 23 Patienten [15 %], sl: 19 Patienten [13 %]). Als weiteres UE trat Husten auf, das in der il-Gruppe weitaus häufiger zu verzeichnen war (32 Patienten [21 %]) als in der sl-Gruppe (drei Patienten [2 %]). Die Intensität des Hustens bei den Patienten, die inhalierbares Insulin verwendeten, wurde als leicht bis mäßig eingestuft.

In der il-Gruppe wurden sechs schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) berichtet, die mit der Therapie in kausalem Zusammenhang standen, darunter drei Fälle von Hypoglykämie und je ein Fall von Hyperglykämie, Neuralgie sowie Angstzuständen. In der sl-Gruppe trat ein SUE in Zusammenhang mit der Therapie auf (Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie).

Kommentar

Die vorliegende randomisierte klinische Vergleichsstudie untersuchte eine sich im Zulassungsprozess befindliche neue Darreichungsform einer Insulintherapie für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. In der Studie wurde die Nichtunterlegenheit des inhalierbaren Insulins Exubera® im Vergleich zu einem etablierten subkutan applizierten Therapieregime nachgewiesen. Für diesen Nachweis wurde die klinische Wirksamkeit der Arzneimittel ermittelt. Hauptzielparameter waren die Veränderung des HbA_{1C}-Wertes zwischen dem Beginn der Studie und nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowie der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1C}-Wert unter 7 % nach der Behandlungsperiode erreichten. Des Weiteren wurde die Wirksamkeit anhand des prä- und postprandialen Plasmaglukosespiegels beurteilt.

Da die Bildung des HbA_{1C}-Wertes relativ langsam abläuft und dieser sich nicht unmittelbar auf das Befinden des Patienten auswirkt, wird mit der Reduzierung dieses Laborwertes eher ein krankheitsrelevanter Aspekt bewertet. Die Veränderung des Plasmaglukosespiegels vor bzw. nach einer Mahlzeit hingegen kann sich direkt und zeitnah auf den Gesundheitszustand des Patienten auswirken. Dieser Parameter eignet sich daher als Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens. Aufgrund der gut kontrollierten Studiensituation und insbesondere der standardisierten Anleitung der Patienten in die Technik dieser neuen inhalierbaren Darreichungsform ist die hier nachgewiesene Wirksamkeit nicht mit der Alltagswirksamkeit (effectiveness) gleichzusetzen. Diese sollte in einem nicht-interventionellen Studiendesign unter praxisnahen Bedingungen erforscht werden.

Zusätzlich wird in der Studie die Lebensqualität der Patienten unter der Therapie mit inhalierbarem im Vergleich zu subkutan appliziertem Insulin erhoben. Unter den Bedingungen einer guten Anleitung der Patienten bezüglich der Inhaliertechnik kommen die Vorteile der einfacheren Handhabung (ease of use) der Inhalation im Vergleich zur Injektion zum Tragen, die sich in den durchweg positiven Ergebnissen zugunsten des inhalierbaren Insulins niederschlagen.

Fazit

Die Nichtunterlegenheit der untersuchten inhalierbaren Insulintherapie bezüglich der klinischen Wirksamkeit konnte in dem Setting der klinischen Studie nachgewiesen werden. Die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens, der hauptsächlich in der einfacheren Handhabung der betrachteten Darreichungsform zu sehen ist, kann durch Studien im nicht-interventionellen Design und der damit verbundenen Einbeziehung der Arzneimittelanwendung unter Praxisbedingungen eine sinnvolle Ergänzung erfahren.

Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit Formoterol b.i.d. via Multidosis Pulverinhalator und Albuterol q.i.d. via Dosieraerosol und Auswirkung auf die Asthma-bezogene Lebensqualität bei Patienten mit persistierendem Asthma

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie

Busse W, Levine B, Andriano K, Lavecchia C, Yegen Ü: Clinical Therapeutics 2004; Band 26, Nr. 10: Seite 1587-1598

Hintergrund und Ziel der Studie

Die Inhalationstherapie ist der effizienteste Weg zur Applikation von Bronchodilatoren bei Patienten mit Asthma. Generell stehen hierfür zwei Systeme, die Inhalation per Dosieraerosol (pressurized metered dose inhaler, pMDI) sowie die Anwendung mit Hilfe des Pulverinhalators (dry powder inhaler, DPI), zur Verfügung. Aus Gründen des Umweltschutzes sowie der einfacheren Handhabung (ease of use) nimmt der Gebrauch der Pulverinhalatoren zu. Durch ein aktives Einatmen entfällt die bei Dosieraerosolen nötige Koordination zwischen per Hand ausgelöstem Sprühstoß und gleichzeitigem Einatmen. Dies könnte die Akzeptanz und Compliance der Patienten verbessern und zu einer besseren Versorgung der Erkrankten führen. Außerdem kann bei Pulverinhalatoren völlig auf die Verwendung von Treibgasen verzichtet werden. Dennoch sind Dosieraerosole noch weit verbreitet und werden häufig als Komparator in Studien eingesetzt. Formoterol ist ein potenter Beta₂-Adrenozeptoragonist mit einem schnellen Wirkungseintritt von weniger als drei Minuten und einer langen Wirkungsdauer von über zwölf Stunden.

Die Studie untersucht die Therapie mit Formoterol 10 µg b.i.d. in Form eines Multidosis-Pulverinhalators (Certihaler™ von Novartis Pharma AG) im Vergleich zu Albuterol 180 µg q.i.d. (Ventolin® Inhalation Aerosol von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG) und Placebo bei Jugendlichen und Erwachsenen mit persistierendem Asthma hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie der Auswirkungen auf die Asthma-bezogene Lebensqualität.

Patienten und Methodik der Studie

Die randomisierte, doppelblinde, double-dummy, placebokontrollierte Studie im Parallelgruppen-Design wurde in 18 ambulanten Prüfzentren in den USA durchgeführt. Der zwölfwöchigen Behandlungsphase ging eine zweiwöchige Run-in-Phase voran, in der die Patienten mit dem Studienablauf, der Inhalationstechnik sowie der Dosierung der Medikation vertraut gemacht wurden. Die Studie wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten ab 13 Jahren mit persistierendem Asthma und dem Bedarf einer bronchodilatatorischen Therapie (regulär oder bei Bedarf) mit einer Einsekundenkapazität (FEV₁) von mindestens 40 % über dem Normalwert nach sechsständiger Auswaschungsphase. Weiterhin musste die

Reversibilität durch einen Anstieg des FEV₁ um mindestens 15 % oder um mindestens 12 % und 200 ml des Basiswertes innerhalb von 30 Minuten nach Inhalation von 180 bis 360 µg Albuterol via pMDI nachgewiesen werden.

Ausschlusskriterien:

- > Vorliegen einer Atemwegsinfektion,
- > Verwendung von parenteralen oder oralen Corticosteroiden,
- > Hospitalisierung aufgrund einer Asthma-Exazerbation innerhalb eines Monats vor Studieneinschluss,
- > kein sicheres anti-inflammatorisches Therapieregime,
- > korrigiertes QT-Intervall > 460 ms (nach Bazett's Index) zu den Terminen 1 bzw. 2 (Screening bzw. Baseline),
- > Raucher oder Exraucher > 10 „pack-years“ (1 „pack-year“ = 20 Zigaretten/d in einem Jahr),
- > schwerwiegende Begleiterkrankungen,
- > Schwangere, Stillende,
- > Therapie mit nicht kaliumsparenden Diuretika, Beta-Blockern, Quinidin oder Arzneimitteln mit Quinidin ähnlicher Wirkung, Antiarrhythmika, trizyklischen Antidepressiva, Monoaminoxidase-Hemmern, lebenden, attenuierten Virus-Impfstoffen.

Design

Zwischen dem Einschluss der Patienten (Termin 1) und dem Therapiebeginn (Termin 2) lag eine zweiwöchige einfach-blinde Run-in-Phase, in der die Patienten Placebo per DPI bzw. pMDI erhielten. In der zweiten Phase der Studie, der doppel-blinden zwölfwöchigen Behandlungsphase mit den Terminen 3 bis 5 in der jeweils 4., 8. und 12. Behandlungs-woche applizierten die Patienten entweder Formoterol (10µg b.i.d.), Albuterol (180 µg q.i.d.) oder Placebo. Die Zuordnung zu den einzelnen Behandlungsgruppen erfolgte über eine

computergenerierte Randomisierungsliste im Verhältnis 1:1:1. Zu den Terminen 2, 3 und 5 wurden eine 12-Stunden-Spirometrie (FEV₁) durchgeführt sowie die Asthma-spezifischen Lebensqualitätsfragebögen ausgefüllt. Patienten, die innerhalb der 12-Stunden-Spirometrie Symptome entwickelten, war eine zusätzliche Dosis Albuterol via pMDI oder Vernebler gestattet. Der Bedarf einer zweiten Dosis wurde als UE verzeichnet.

Die Verabreichung und Dosierung der Studienmedikation sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Protokoll für die Verabreichung der Studienmedikation

Uhrzeit der Verabreichung/Hilfsmittel	Anzahl Inhalationen	Formoterol Multidose DPI	Albuterol pMDI	Placebo
6 bis 9 Uhr (Morgen)				
pMDI	1	Placebo	Albuterol 90 µg	Placebo
Multidose DPI	1	Formoterol 10 µg	Placebo	Placebo
pMDI	1	Placebo	Albuterol 90 µg	Placebo
12 bis 15 Uhr (Mittag)				
pMDI	2	Placebo	Albuterol 180 µg*	Placebo
18 bis 21 Uhr (Abend)				
pMDI	1	Placebo	Albuterol 90 µg	Placebo
Multidose DPI	1	Formoterol 10 µg	Placebo	Placebo
pMDI	1	Placebo	Albuterol 90 µg	Placebo
22 bis 1 Uhr (Nacht)				
pMDI	2	Placebo	Albuterol 180 µg*	Placebo

* Gesamtdosis, appliziert als 2 Inhalationen à 90 µg/Inhalation

Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit

Als primärer Wirksamkeitsparameter diente die 12-Stunden-AUC (area under the curve) der FEV₁ in Relation zum Basiswert (Termin 2 vor Applikation des Arzneimittels). Der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsparameter war die Lebensqualität, die mit Hilfe des „Mini Asthma Quality of Life Questionnaire“ (MiniAQLQ) erhoben wurde. Da der Fragebogen für Patienten ab 18 Jahren validiert ist, wurden jüngere Patienten von der Hauptauswertung der Lebensqualitätswerte ausgeschlossen. Der Fragebogen umfasst 15 Punkte aus 4 Bereichen (Symptome, Aktivitätseinschränkung, emotionale Funktion, Umweltreize). Die vier Punkte zur Einschränkung der Aktivitäten sind allgemeiner Art, die anderen 11 Asthma-spezifisch.

Beginnend mit der zweiten Woche der Run-in-Phase (Woche -1) führten die Patienten Tagebücher über den morgendlichen und abendlichen expiratorischen Spitzenfluss (peak expiratory flow, PEF), Asthma-Symptomscores, Verwendung von Notfallmedikation und jegliche medizinische Probleme (weitere sekundäre Wirksamkeitsparameter). Für die Erfassung und Bewertung von UEs wurden alle Eintragungen in die Tagebücher überprüft sowie die Patienten zu ihren medizinischen Problemen befragt. Außerdem wurden zu allen Terminen eine Bewertung der Vitalwerte (Pulsfrequenz, Atemfrequenz,

Blutdruck im Sitzen), eine physikalische Untersuchung sowie Blutuntersuchungen vorgenommen.

Statistische Auswertung

Für die Intent-To-Treat-For-Efficacy-Population (ITTE, alle randomisierten Patienten mit Daten von mindestens einem Termin während der zwölfwöchigen Behandlungsphase) wurden alle Wirksamkeitsparameter ausgewertet. Der primäre Wirksamkeitsparameter wurde außerdem für die Per-Protocol-Population (PP) ausgewertet. Die 12-Stunden-AUC der FEV₁, der MiniAQLQ sowie der Gebrauch von Notfallmedikation wurden per Kovarianzanalyse mit den Kovarianten Therapie, Zentrum und dem entsprechenden Baseline-Wert evaluiert.

Ergebnisse

Patienten und Demographie

Insgesamt 239 Patienten (147 weiblich, 92 männlich) wurden randomisiert und erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Formoterol: n=80, Albuterol: n=79, Placebo: n=80). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 39,1 Jahre in der Formoterol-Gruppe, 38,4 Jahre in der Albuterol-Gruppe und 36,8 Jahre in der Placebo-Gruppe. Sowohl in der Demographie als auch bezüglich der klinischen Charakteristik und dem MiniAQLQ-Score bestanden zwischen den Behandlungsgruppen keine bedeutenden Unterschiede.

Nutzenparameter Wirksamkeit

30 Patienten brachen die Studie vorzeitig ab (Formoterol: n = 10 [12,5 %], Albuterol: n = 7 [8,9 %], Placebo: n = 13 [16,3 %]). Häufigste Gründe hierfür waren UEs (Formoterol: n = 5 [6,3 %], Albuterol: n = 3 [3,8 %], Placebo: n = 4 [5,0 %]) und Zurücknahme des Einverständnisses (Formoterol und Albuterol: jeweils n = 2 [2,5 %], Placebo: n = 4 [5,0 %]).

Wirksamkeit

-> Lungenfunktion: Per mDPI appliziertes Formoterol führte zu einem klinisch relevanten ($> 0,2$ l) und statistisch signifikantem Anstieg der 12-Stunden-AUC der FEV₁: Nach zwölfwöchiger Behandlung (ITTE-Population) war dieser Wert signifikant größer als nach Applikation von Albuterol per pMDI ($p < 0,019$) und Placebo ($p < 0,001$). Auch während der zwölfwöchigen Behandlungsphase war er unter der Behandlung mit Formoterol durchweg größer als unter Albuterol und Placebo (für alle: $p < 0,005$). Die serielle FEV₁ nach 12 Wochen ergab für Formoterol im Vergleich zu Placebo signifikant höhere Werte zu allen Messzeitpunkten außer 11 Stunden nach Applikation (alle $p \leq 0,05$). Formoterol und Albuterol führten fünf Minuten nach Applikation zu einem höheren Anstieg der FEV₁ als Placebo ($p < 0,001$). zwei, drei, vier und sechs Stunden nach der Applikation war der Anstieg bei Formoterol signifikant größer als bei Albuterol ($p < 0,05$). Ab zwei Stunden nach Anwendung von Albuterol

war kein signifikanter Unterschied zu Placebo zu verzeichnen. Der PEF am Morgen und Abend war bei den Formoterol-Patienten signifikant größer als bei Patienten der Albuterol- und Placebo-Gruppe (alle $p < 0,001$), wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen Albuterol und Placebo gab.

-> Lebensqualität: 21 Patienten wurden aufgrund ihres Alters (< 18) oder fehlender Werte aus der Auswertung ausgeschlossen, so dass die Auswertung 74 Patienten der Formoterol-, 69 der Albuterol- und 75 der Placebo-Gruppe umfasste. Die durchschnittlichen Score-Werte des Gesamtfragebogens waren nach 12 Wochen bei den Formoterol-Patienten durchweg höher im Vergleich zu den Albuterol- und Placebo-Patienten ($p < 0,015$). Ähnliche Verbesserungen zeigten sich unter Formoterol in den einzelnen Bereichen des Fragebogens im Vergleich zu Placebo ($p < 0,05$). Im Gegensatz dazu führte die Behandlung mit Albuterol zu keinen signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo.

-> Asthmasymptome, Gebrauch von Notfallmedikation: Die mit Formoterol behandelten Patienten hatten signifikant niedrigere Score-Werte bezüglich nächtlich auftretender Symptome als die mit Albuterol behandelten ($p < 0,001$) oder Placebo-Patienten ($p < 0,003$). Dagegen konnte ein solcher signifikanter

Unterschied zwischen Albuterol und Placebo nicht gezeigt werden. Auch bezüglich der Entwicklung von Symptomen am Morgen und Abend konnten bei den Formoterol-Patienten signifikant bessere Score-Werte erreicht werden als bei den Albuterol-Patienten (durchschnittlicher Gesamtwert morgendliche Asthma-Symptome: $p < 0,002$, Asthma-Symptome am Abend: $p < 0,024$). Der Gebrauch von Notfallmedikation über 24 Stunden war in der Formoterol-Gruppe signifikant niedriger als in der Albuterol- ($p < 0,004$) und der Placebo-Gruppe ($p < 0,002$).

Bewertung der Sicherheit

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen und lag bei 53,8 % ($n = 43$) in der Formoterol-Gruppe, bei 59,5 % ($n = 47$) in der Albuterol-Gruppe und bei 60 % ($n = 48$) bei den Patienten, die Placebo erhielten. Die häufigsten UEs waren Naropharyngitis (acht Patienten, 10 %), Infektion der oberen Atemwege (sechs Patienten, 7,5 %), schweres Asthma (fünf Patienten, 6,3 %) und Sinusitis (vier Patienten, 5,0 %). Drei Formoterol-Patienten (3,8 %), drei Albuterol-Patienten (3,8 %) und fünf Placebo-Patienten (6,3%) hatten mindestens ein UE, das in dem Verdacht stand, arzneimittelinduziert zu sein.

Kommentar

Die vorliegende randomisierte klinische Studie stellt ein klassisches Instrument zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln, entsprechend den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin, dar. In der Studie wird die inhalative Arzneimitteltherapie bei Patienten mit persistierendem Asthma anhand zweier unterschiedlicher Applikationssysteme, Inhalation per Dosieraerosol und Inhalation mit Hilfe eines Multidosis-Pulverinhalators unter kontrollierten Bedingungen untersucht. Die Durchführung der klinischen Prüfung erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki.

Es wird die klinische Wirksamkeit (efficacy) von Formoterol im Vergleich zu Albuterol (beides Beta₂-Adrenozeptoragonisten) und Placebo gezeigt. Diese wird anhand von mehreren Outcome-Parametern dargestellt:

- > Veränderung der 12-Stunden-AUC der FEV₁ (primärer Wirksamkeitsparameter),
- > Häufigkeit der Verwendung von Notfallmedikation (sekundärer Wirksamkeitsparameter),
- > Häufigkeit des Auftretens von Asthmasymptomen (sekundärer Wirksamkeitsparameter).

Nutzenparameter Wirksamkeit

Alle drei Parameter wirken sich unmittelbar auf das Befinden des Patienten aus, so dass die klinische Wirksamkeit in der vorliegenden Indikation nicht lediglich einen krankheitsrelevanten Aspekt (wie z. B. die Verbesserung eines Laborwertes), sondern durchaus einen patientenrelevanten Nutzen („der Patient bekommt besser Luft“) darstellt. Des Weiteren wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität bewertet, die - korrelierend mit der klinischen Wirksamkeit - ebenfalls als patientenrelevanter Nutzen innerhalb der kontrollierten Studiensituation zu sehen ist.

Der Vergleich der zwei untersuchten Arzneimittel bezieht sich in der vorliegenden Studie auf die Wirksamkeit bei Einhaltung des als optimal angesehenen Therapieregimes. Die eingangs in der Studie beschriebenen Unterschiede in der Handhabung (ease of use) der zwei verschiedenen Inhalationssysteme können unter Alltagsbedingungen jedoch eine differente Compliance - und damit Versorgung - der Erkrankten zur Folge haben. Die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen (effectiveness) wäre somit ebenso als wichtiger Nutzen zu betrachten.

Fazit

Bezüglich der klinischen Wirksamkeit konnte eine signifikante Überlegenheit der Therapie mit Formoterol gegenüber Albuterol gezeigt werden. Aufgrund der direkten Auswirkungen, die die gewählten Wirksamkeitsparameter auf das Befinden und die Lebensqualität der Patienten in der Indikation Asthma haben, konnte mit der klinischen Wirksamkeit ein patientenrelevanter Nutzen nachgewiesen werden. Die Alltagswirksamkeit der betrachteten Therapien hingegen müsste im Rahmen eines naturalistischen Studiendesigns gezeigt werden.

Wirksamkeit und Verträglichkeit von topisch appliziertem Pimecrolimus sowie Tacrolimus bei der Behandlung der atopischen Dermatitis: Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien

Ashcroft DM, Dimmock P,
Garside R, Stein K,
Williams HC: BMJ 2005;
Volume 330:
Seite 516-522

Hintergrund und Ziel der Studie

Die Präferenz der atopischen Dermatitis beträgt in den Industrieländern 15 - 20 % bei Kindern und 1 - 3 % bei Erwachsenen. Die traditionelle Therapie umfasst sowohl Emollientien als auch gelegentlich topisch anzuwendende Corticosteroide. Mit letzteren werden jedoch häufig verschiedene lokale und systemische unerwünschte Ereignisse, wie z. B. die Verdünnung der Haut, assoziiert.

Mit Pimecrolimus und Tacrolimus wurden zwei neue topische Wirkstoffe entwickelt, um Alternativen zu topischen Corticosteroiden ohne die typischen Nebenwirkungen zu liefern.

Um zu untersuchen, ob die neuen Wirkstoffe Vorteile gegenüber bereits existierenden Therapien im Hinblick auf Wirksamkeit, Akzeptanz und unerwünschte Ereignisse bieten, wurden ein systematischer Review und eine Meta-Analyse entsprechender randomisierter klinischer Studien vorgenommen.

Methodik der Studie

Berücksichtigt wurden randomisierte kontrollierte Studien, in denen eine Therapie der atopischen Dermatitis mit den Wirkstoffen Pimecrolimus oder Tacrolimus im Vergleich zu anderen aktiven Wirkstoffen bzw. einer Trägersubstanz untersucht wurde.

Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit

Für die Untersuchung der Wirksamkeit wurde die Beurteilung der Verbesserung der Symptomatik durch die Prüfer herangezogen. Primärer Wirksamkeitsparameter bei Pimecrolimus war der Anteil der Patienten, die als gänzlich oder nahezu symptomfrei bewertet wurden. Für Tacrolimus wurde der Anteil der Patienten mit mindestens 90-prozentiger Verbesserung der Symptomatik als primärer Wirksamkeitsfaktor festgesetzt.

Sekundäre Wirksamkeitsparameter umfassten die Beurteilung durch den Patienten („Patient fühlt sich besser oder viel besser“), den Anteil der Patienten mit Rezidiven und Verbesserungen der Lebensqualität.

Die Verträglichkeit des Arzneimittels wurde anhand der Gesamtzahl der Patienten, die ihr Einverständnis zurückzogen sowie anhand des Anteils der Patienten mit Hautbrennen und -infektionen bewertet.

Suchstrategie

Recherchiert wurde in den Datenbanken Cochrane („Cochrane Skin Group specialised register“ und „Cochrane central register of controlled trials“), Medline und Embase bis Dezember 2004 mit den Suchwörtern „pimecrolimus“, „Elidel“, „SDZ ASM 981“, „tacrolimus“, „Protopic“ und „FK506.“ Außerdem wurden die

Referenzlisten der aus der Suche erhaltenen Studien sowie die Webseiten der EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) und der FDA (Food and Drug Administration) in die Literatursuche einbezogen.

Die Eignung der Studien wurde anhand der methodologischen Qualität unter Verwendung der Jadad scale beurteilt.

Datensynthese

Einige Studienberichte enthielten nicht alle genannten Outcome-Parameter. Für jeden Vergleich und Outcome-Parameter wurde eine separate Meta-Analyse vorgenommen. Die topischen Corticosteroide wurden als schwach oder stark wirksam eingestuft. Außerdem wurde die Analyse der Wirksamkeitsdaten nach der Dauer der Behandlung stratifiziert. Dichotome Daten wurden als „rate ratios“ (relative Risiken) zusammengefasst, die mittels eines „random effects models“ kombiniert wurden. Des Weiteren wurden Statistiken zur Homogenität erstellt, um die Übereinstimmung der Ergebnisse der einzelnen Studien mit der kombinierten meta-analytischen Zusammenfassung zu testen.

Ergebnisse

Die Literatursuche ergab insgesamt 25 randomisierte kontrollierte Studien, in denen 6.897 Patienten mit atopischer Dermatitis untersucht wurden. Elf Studien befassten

sich mit den Auswirkungen einer Therapie mit Pime-crolimus 1 % Creme (davon eine im direkten Vergleich zu Tacrolimus 0,03 % bei Kindern) und 14 Studien untersuchten die Auswirkungen einer Behandlung mit Tacrolimus 0,1 % oder 0,03 % jeweils bei zweimaliger täglicher Anwendung.

Wirksamkeit:

-> Pimecrolimus 1 % gegen Trägersubstanz: Fünf Studien mit 783 Patienten berichteten über den Anteil der Patienten, die nach dreiwöchiger Behandlung gänzlich oder fast symptomfrei waren. Die Wirksamkeit von Pimecrolimus war der Trägersubstanz signifikant überlegen (pooled rate ratio: 2,72; 95 %-Konfidenzintervall: 1,84 bis 4,03). Das gleiche Ergebnis wurde in drei von diesen Studien nach sechswöchiger Behandlung berichtet (2,03; 1,5 bis 2,74). Nach sechsmonatiger Behandlung wurde in einer Studie mit 251 Patienten kein signifikanter Unterschied zu Placebo festgestellt (1,46; 0,98 bis 2,19). In drei anderen Studien mit insgesamt 1.156 Patienten führte die sechsmonatige Therapie im Vergleich zur Trägersubstanz zu einer signifikant geringeren Anzahl an Patienten mit einem Rezidiv (1,92; 1,56 bis 2,36). Auch nach zwölfmonatiger Therapie zeigte sich Pimecrolimus signifikant effektiver in der Prävention von Rezidiven im Vergleich zur Trägersubstanz (zwei Studien: 1,84; 1,50 bis 2,24).

-> Pimecrolimus 1 % gegen stark wirksames Corticosteroid: In einer Studie mit 87 Patienten wurde der Anteil der vollständig oder nahezu symptomfreien Patienten nach dreiwöchiger Behandlung mit Pimecrolimus 1 % im Vergleich zu Beta-methasonvalerat 0,1 % berichtet. Beta-methasonvalerat zeigte eine signifikant höhere Wirksamkeit als Pimecrolimus (0,22; 0,09 bis 0,54).

-> Tacrolimus versus Trägersubstanz: In einer Studie mit 136 Kindern wurde die Wirksamkeit von Tacrolimus 0,03 % im Vergleich zu Tacrolimus 0,1 % sowie einer Trägersubstanz untersucht. Die Wirksamkeit wurde anhand des Anteils der Kinder, die nach dreiwöchiger Therapie symptomfrei waren oder bei denen ausgezeichnete Verbesserungen zu verzeichnen waren, beurteilt. Tacrolimus 0,03 % war der Trägersubstanz signifikant überlegen (2,13; 1,24 bis 3,68). Zwischen Tacrolimus 0,1 % und der Trägersubstanz gab es keinen signifikanten Unterschied (1,57; 0,88 bis 2,81). Die Beurteilung durch die Patienten ergab für beide Dosierungen eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zu der Trägersubstanz (1,47; 1,06 bis 2,04 und 1,76; 1,31 bis 2,36). Drei Studien mit den gleichen Outcome-Parametern nach zwölfwöchiger Therapie ergaben für beide Dosierungen eine signifikant höhere Wirksamkeit als für die Trägersubstanz (4,50; 2,91 bis 6,96 und 5,62; 3,76 bis 8,61).

Nutzenparameter Wirksamkeit

-> Tacrolimus vs. schwach wirksame Corticosteroide: In zwei Studien mit 1.183 Kindern, die unter moderater bis schwerer atopischer Dermatitis litten, wurde die Therapie mit Tacrolimus (0,03 % und 0,1 %) im Vergleich zu Hydrocortisonacetat 1 % untersucht. Beide Wirkstärken von Tacrolimus waren Hydrocortisonacetat signifikant überlegen. Basis für diese Bewertung war Symptombefreiheit bzw. das Erreichen exzellenter Verbesserungen nach dreiwöchiger Behandlungszeit (2,56; 1,95 bis 3,36 bzw. 3,05; 2,12 bis 4,40).

In einer anderen Studie mit 143 Patienten mit atopischer Dermatitis im Gesicht und am Hals, in der Tacrolimus 0,1 % mit Aclometasondipropionat 0,1 % verglichen wurde, erwies sich Tacrolimus als signifikant wirksamer (Anteil der Patienten, die nach einwöchiger Behandlung eine Verbesserung von über 75 % erreichten: 3,94; 2,21 bis 7,00).

-> Tacrolimus vs. stark wirksame topische Corticosteroide: Eine weitere Studie mit dem Outcome-Parameter Anteil der Patienten mit Symptombefreiheit oder ausgezeichneten Verbesserungen wurde mit 570 Patienten mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis durchgeführt. Verglichen wurden Tacrolimus 0,03 % und 0,1 % mit Hydrocortisonbutyrat. Tacrolimus 0,03 % war signifikant weniger effektiv als das Corticosteroid (0,73; 0,58 bis

0,92), wohingegen Tacrolimus 0,1 % eine gleich gute Wirkung erzielte (0,95; 0,78 bis 1,17). In zwei anderen Studien hatte Tacrolimus 0,1 % die gleiche Wirksamkeit (Anteil der Patienten mit über 75 % Verbesserung nach dreiwöchiger Therapiedauer) wie Betamethasonvalerat und Hydrocortisonbutyrat (1,08; 0,97 bis 1,21).

-> Pimecrolimus 1 % vs. Tacrolimus 0,03 %: Ein direkter Vergleich zwischen der Behandlung mit Pimecrolimus 1 % und Tacrolimus 0,03 % an 141 Kindern mit moderater atopischer Dermatitis ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils der Kinder, die nach sechswöchiger Behandlung gänzlich oder nahezu symptomfrei waren (0,71; 0,45 bis 1,12).

Lebensqualität

Aufgrund unterschiedlicher Messinstrumente, die in den verschiedenen Studien eingesetzt wurden, sind die Informationen zur Lebensqualität der Patienten uneinheitlich. Die Behandlung mit Pimecrolimus führte in drei Studien zu einer signifikant verbesserten Lebensqualität im Vergleich zur Behandlung mit der Trägersubstanz.

Die Lebensqualität nach Behandlung mit Tacrolimus 0,1 % und 0,03 % wurde in drei Studien mit insgesamt 985 Patienten separat nach Säuglingen, Kindern und Erwachsenen erhoben. Im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Trägersubstanz

ergaben sich unter Tacrolimus signifikante Verbesserungen der Lebensqualität für alle drei Patientengruppen. Bei den Erwachsenen war außerdem eine signifikant größere Verbesserung unter Tacrolimus 0,1 % im Vergleich zu 0,03 % zu verzeichnen; bei den anderen beiden Patientengruppen war hier kein signifikanter Unterschied zu erkennen.

Abbruch der Therapie

Ein Abbruch der Therapie war bei signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit einer Trägersubstanz als unter Pimecrolimus 1 % oder Tacrolimus 0,03 % oder 0,1 % zu verzeichnen. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Zahl der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen der Therapie mit Pimecrolimus 1 % und Trägersubstanz. Jedoch überstieg die Zahl der Therapieabbrecher aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Tacrolimus 0,03 % oder 0,1 % signifikant die Zahl der Abbrecher unter der Behandlung mit einer Trägersubstanz (pooled rate ratios: 0,50; 95 %-CI: 0,30 bis 0,84 bzw. 0,47; 0,28 bis 0,80). Beim Vergleich zwischen der Behandlung mit Pimecrolimus oder Tacrolimus mit den topischen Corticosteroiden gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, ebenso beim Vergleich zwischen Tacrolimus 0,03 % und 0,1 %.

Unerwünschte Ereignisse

Die am häufigsten genannten unerwünschten Ereignisse waren Hautirritation und -brennen, wobei diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Pimecrolimus 1 % und einer Trägersubstanz zu erkennen war (pooled rate ratio von sechs Studien: 0,87; 95%-CI: 0,70 bis 1,09). Im Vergleich zu Betamethasonvalerat 0,1 % hingegen verursachte die Therapie mit Pimecrolimus ein signifikant häufigeres Auftreten von Hautbrennen (5,26; 1,92 bis 14,30).

Unter der Therapie mit Tacrolimus (0,03 % und 0,1 %) war eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hautbrennen zu verzeichnen als unter der Anwendung der Trägersubstanz (1,89; 1,43 bis 2,50 und 2,08; 1,35 bis 3,18). Beide Dosierungen verursachten auch signifikant häufiger Hautbrennen als die topischen Corticosteroide.

Kommentar

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Ergebnisse einer systematischen Literatursuche und Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) präsentiert. Ziel war der Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit sowie der Verträglichkeit zweier neuer Wirkstoffe, Pimecrolimus und Tacrolimus, in der Therapie der atopischen Dermatitis.

Für beide Wirkstoffe konnte bezüglich der Wirksamkeit eine deutliche Überlegenheit im Vergleich zu Placebo (Trägersubstanz) gezeigt werden. Die Therapie mit Tacrolimus 0,1 % erwies sich als ebenso wirksam wie die Behandlung mit den stark wirksamen Corticosteroiden Hydrocortisonbutyrat und Betamethasonvalerat. Beide Dosierungen von Tacrolimus (0,1 % und 0,03 %) waren effektiver als das schwach wirksame Hydrocortisonacetat 1 %. Pimecrolimus erwies sich als weniger effektiv als die stark wirksamen Corticosteroide. Ein Vergleich mit milden Corticosteroid-Präparaten liegt nicht vor.

Beide Wirkstoffe verursachten häufiger Hautbrennen als die Corticosteroide, wobei kein Unterschied bezüglich des Auftretens von Hautinfektionen zu erkennen war.

Vorteilhaft in dieser Nutzenbewertung ist die Fokussierung auf direkte Vergleiche zwischen Behandlungsalternativen anstatt ausschließlich Rückschlüsse aus placebo-kontrollierten Studien zu ziehen. Die

Verwendung verschiedener Outcome-Parameter, die sich auf den Grad der Verbesserung der Symptomatik, bewertet durch den Prüfer bzw. Patienten, beziehen (wie z. B. der Anteil der Patienten, die als symptomfrei oder nahezu symptomfrei bewertet wurden bzw. die eine Verbesserung der Symptome von über 75 % erreichten), erscheint subjektiv und schwer vergleichbar.

Die Analyse der Häufigkeiten von Therapieabbrüchen und unerwünschten Ereignissen basiert auf den Daten aus Studien mit unterschiedlichen Behandlungszeiträumen. Ebenso ist die Heterogenität der Ergebnisse bezüglich des Schweregrades der Erkrankung als Limitation zu sehen. Die gewonnenen Informationen zur Lebensqualität der Patienten sind durch die Uneinheitlichkeit der in den Studien verwendeten Fragebögen lückenhaft.

Fazit

Vorteile der beiden neuen Wirkstoffe im Vergleich zu der etablierten Therapie mit Corticosteroiden, wie z. B. Betamethasonvalerat, konnten in dieser Untersuchung aufgrund fehlender Langzeitdaten zur Sicherheit der Anwendung nicht klar gezeigt werden. Trotz des Nachweises der therapeutischen Wirksamkeit konnte der Nutzen daher nicht klar bewertet werden. Dies zeigt, dass Meta-Analysen nicht per se als geeignetes Nachweisinstrument zum Nutzen einer Therapie herangezogen werden können.

Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität durch retardiertes Hydromorphon

Sittig, HB; MMW –
Fortschritte der Medizin
Originalien Nr. III-IV/2004;
146: 95-98

Hintergrund und Ziel der Studie

Chronische Schmerzen gehören mit elf Millionen Betroffenen (13,7 % der Bevölkerung) zu den häufigsten und kostenträchtigsten Erkrankungen. Dabei sind 85 % nicht oder nur unzureichend therapeutisch versorgt.

Retardiertes Hydromorphon (WHO-Stufe-III-Opioid) bietet hier eine Therapieoption für Fälle, in denen andere Opiate nur zu einer ungenügenden Analgesie oder zu intolerablen Nebenwirkungen führen, also im Rahmen der so genannten Opioid-Rotation. In klinischen Studien hat sich dieser Wirkstoff bei Tumorpatienten bereits als wirksam und verträglich erwiesen.

In dieser Anwendungsbeobachtung sollte eine Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit von retardierten Hydromorphon-Kapseln (Palladon®) unter normalen Behandlungsbedingungen bei 500 Patienten mit starken Schmerzen unterschiedlicher Genese durchgeführt werden. Neben Allgemeinmedizinerinnen sollten auch andere niedergelassene Ärzte der Fachrichtungen Innere, Orthopädie, Anästhesie und Neurologie dokumentieren. Darüber hinaus wurden auch Klinikpatienten eingeschlossen.

Studiendesign und statistische Auswertung

Es sollten vier Termine von den Patienten wahrgenommen werden (Eingangsunter-suchung, zwei Kontrolluntersuchungen am 3. und 7. Tag, Abschlussuntersuchung nach drei Wochen). Studienparameter waren:

- > demographische Daten,
- > Anamnese,
- > Schmerzintensität durch Selbsteinschätzung des Patienten (numerische Rating-Skala NRS: 0 = keine Schmerzen, 10 = stärkste Schmerzen),
- > Lebensqualität (von den Patienten selbst charakterisiert durch Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, Belastbarkeit, soziale Kontakte, Schlaf, Lebensfreude, NRS: 0 = keine Beeinträchtigung, 10 = stärkste Beeinträchtigung). Bei jedem Termin wurden darüber hinaus auch Daten zur Verträglichkeit dokumentiert.

Es erfolgte zudem beim letzten Termin durch den behandelnden Arzt eine Therapiebeurteilung bezüglich der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Patientencompliance („sehr gut“, „gut“, „befriedigend“ oder „schlecht“).

Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet mit arithmetischem Mittel und Standardabweichung.

Ergebnisse

Demographische Daten

378 Zentren dokumentierten 487 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65,5 Jahren. 51,5 % waren weiblich. Die meisten Patienten wurden ambulant hausärztlich betreut.

-> Grunderkrankung und Vorbehandlung
Die Schmerzen wurden in 54,2 % durch eine Tumorerkrankung verursacht, in 49,1 % durch Erkrankungen des Bewegungsapparates, 10,5 % durch eine Erkrankung des Nervensystems und bei 52 % durch sonstige Grunderkrankungen (Mehrfachnennungen möglich). Unter Schmerztherapie, die länger als ein Jahr dauerte, standen 38,8 % der Patienten, bei 39,4 % war es längstens ein Monat. 19,5 % der Patienten hatten bereits vorher ein Analgetikum aus der WHO-Stufe I bekommen, 56,7 % aus Stufe II und 19,9 % aus Stufe III.

Therapie mit retardiertem Hydromorphon

Anfänglich erhielten 91,4 % 2 x, 5,1 % einmal und 2,7 % dreimal täglich Hydromorphon. Die Durchschnittsdosis stieg im Behandlungszeitraum von 13,4 mg pro Tag auf 18,6 mg an. Zusätzliche Arzneimittel nahmen zu Beginn 49,1 % (davon 7,2 % Koanalgetika) und am Ende 50,2 % (6,0 % Koanalgetika).

Wirksamkeit und Lebensqualität

Die Schmerzintensität, gemessen mit der NRS, nahm um 65,3% ab (Summenscore 7,2 zu Beginn, 2,5 bei der Abschlussuntersuchung). Die Lebensqualität (Summenscore aller Parameter) stieg um 53,7%. Dies wurde dargestellt durch eine Senkung des Summenscores von 49,4 auf 22,7.

Arzneimittelsicherheit

Zu Beginn der Anwendungsbeobachtung litten 65,4 % der Patienten unter Opioid-typischen Begleitsymptomen (Müdigkeit, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen). Unter Hydromorphon litt bei adäquater Behandlung ein deutlich geringerer Anteil an Patienten unter diesen Nebenwirkungen (16,2 %).

Insgesamt brachen 49 Patienten (10,1 %) die Therapie wegen mangelhafter Wirkung oder Nebenwirkungen ab. Es wurden zehn Todesfälle dokumentiert, die ohne einen Zusammenhang zur Therapie standen.

Therapiebeurteilung

Die Wirksamkeit wurde von den Ärzten zu 88,5 % als „gut“ bis „sehr gut“ beurteilt. Gleiches galt für die Verträglichkeit in 92,2 % und für die Patientencompliance in 90,7 % der Fälle.

Kommentar

Die Autoren sehen sich durch diese Ergebnisse in ihrer These bestätigt, dass durch Opiode der WHO-Stufe III, zu der auch das retardierte Hydromorphon zählt, Tumorschmerzen effektiv gelindert werden können und die Lebensqualität der Patienten steigt.

Außerdem werden die Ergebnisse der Verträglichkeits- und Nebenwirkungsuntersuchungen durch andere Studien bestätigt.

Bei der vorliegenden Anwendungsbeobachtung handelt es sich um eine gut dokumentierte Studie. Allerdings wird keine Aussage zur Validität der eingesetzten Fragebögen zur Schmerzintensität und Lebensqualität gemacht.

Schwerpunkte der Arbeit waren der Patientennutzen im Sinne der Veränderung der Schmerzintensität, der Verträglichkeit und der Änderung der Lebensqualität im Rahmen einer Therapie mit retardiertem Hydromorphon. Mit einer ausreichend hohen Patientenzahl wurde über einen Zeitraum von drei Wochen die Entwicklung dieser Parameter beobachtet. Es konnte in dieser Untersuchung gezeigt werden, dass die Schmerzintensität abgenommen und die Lebensqualität zugenommen hatte. Die Verträglichkeit konnte durch eine adäquate Begleittherapie verbessert werden (Anmerkung: dieses würde allerdings auch für alle anderen Morphine gelten). Mit diesen Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass sich ein bedeutender Zusatznutzen für die Patienten durch eine adäquate Analgetikatherapie ergibt.

Fazit

Anwendungsbeobachtungen genießen evidenzbasiert häufig eine geringere Wertschätzung als klinische Studien und werden dementsprechend in einer niedrigeren Evidenzklasse eingestuft. Jedoch ist dem entgegenzuhalten, dass durch eine solche Studie die Versorgungsrealität abgebildet wird – ein Anspruch, der die klinische Studie auf Grund ihres engen Anforderungsprofils nicht genügen kann. Um Aussagen zum Nutzen einer Behandlung im Behandlungsalltag machen zu können, muss dieser aber in der Studie auch abgebildet sein.

Adhärenz zu evidenzbasierten Therapien nach Entlassung aus der stationären Behandlung akuter Koronarsyndrome: Eine aktuelle prospektive Beobachtungsstudie

Eagle K, Kline-Rogers E, Goodman SG, Gurfinkel EP, Avezum A, Flather MD, Granger CB, Erickson S, White K, Steg PG: The American Journal of Medicine 2004; Band 117: Seite 73-81

Hintergrund und Ziel der Studie

Zahlreiche klinische Studien haben nachgewiesen, dass bestimmte Arzneimitteltherapien als Sekundärprophylaxe das Risiko von Herzinfarkt, Tod, Schlaganfall oder rekurrenter koronarer Ischämie wirksam senken. Eine erfolgreiche Arzneimitteltherapie erfordert jedoch, besonders im Hinblick auf die Einhaltung der verordneten Therapie durch den Patienten (Adhärenz), die Koordination des Verhaltens von behandelndem Arzt und Patienten. So werden häufig Therapien akuter Koronarsyndrome, obwohl die Evidenz für deren Nutzen vorliegt, nicht verordnet. Ebenso ist es jedoch erforderlich, dass Patienten die verordneten Arzneimittel auch vorschriftsmäßig einnehmen. Untersuchungen zur Compliance der Patienten in den letzten 30 Jahren liefern ein komplexes Bild des menschlichen Verhaltens, das abhängig ist von Meinungen, Einstellungen, Wissen, arzneimittelabhängigen Faktoren (wie z. B. unerwünschten Ereignissen oder Kosten) und anderen Einflüssen, wie der Unterstützung durch den Arzt.

Trotz der gut dokumentierten therapeutischen Wirksamkeit von Aspirin, Beta-blockern, Statinen und ACE-Hemmern ist wenig über die Anzahl der Patienten, die die Therapie über einen langen Zeitraum beibehalten, oder deren Adhärenz zur Therapie, insbesondere aus internationaler Sicht, bekannt.

Ziel der Studie war es, den Anteil der Patienten, die die bei Entlassung aus dem Krankenhaus verordnete Therapie noch durchschnittlich sechs Monate beibehalten hatten, zu ermitteln. Besonderes Interesse galt der Identifizierung von Faktoren, die mit der Adhärenz korrelierten, wie z. B. die Fachrichtung des behandelnden Arztes oder die Region, in der der Patient behandelt wurde.

Methodik der Studie

Patienten wurden aus der GRACE-Studie (Global Registry of Acute Coronary Events) rekrutiert, einem internationalen Projekt von derzeit 104 Krankenhäusern in 14 Ländern, in dem Patienten mit akuten koronaren Syndromen verzeichnet sind. Dabei wurden unterschiedliche Arten von Krankenhäusern (wie Lehr- und Nichtlehrkrankenhäuser) mit unterschiedlichen Einrichtungen (wie z. B. Herzkatheterlabor, Zahl der Akutpflegebetten) ausgewählt, um eine repräsentative Stichprobe von Patienten zu erhalten.

Einschlusskriterien

Beobachtet wurden Patienten mit Einschluss in GRACE zwischen dem 1. April 1999 und dem 31. März 2003 mit der poststationären Entlassungsdiagnose Herzinfarkt oder instabile Angina pectoris, für die Follow-up-Daten für einen Zeitraum von fünf bis zwölf Monaten nach dem stationären Aufenthalt sowie bezüglich der Adhärenz zu den betrachteten evidenzbasierten Therapien vorlagen.

Design

Auf einem standardisierten Dokumentationsformular wurden demographische, klinische und elektrokardiographische Daten, Symptome, Anamnese sowie Labordaten, außerdem der stationäre Aufenthalt und die Ergebnisse der Behandlung festgehalten. Nach sechs Monaten wurde für die Überlebenden des stationären Aufenthaltes ein Follow-up-Formular ausgefüllt, wobei die Daten per Telefongespräch von dem Patienten, dem nächsten Angehörigen oder einer Pflegeperson erfragt wurden.

Statistische Auswertung

Gruppenvergleiche wurden mittels Wilcoxon-Rangsummentest und dem Chi-Quadrat-Test vorgenommen. Odds ratios und die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden berechnet, um Einflüsse auf die Adhärenz zur verordneten Therapie während des stationären Aufenthaltes zu untersuchen. Univariate Vergleiche für die Einhaltung bzw. Nichteinhaltung der Therapie wurden mit der Region (z. B. USA vs. anderes Land), dem Alter, Geschlecht, vorherigen Erkrankungen, der Art des akuten Koronarsyndroms, der Fachrichtung des Arztes und der Art des Krankenhauses korreliert.

Ergebnisse

Patienten und Demographie

Von den 21.408 Patienten mit Herzinfarkt oder instabiler Angina pectoris gab es zwischen dem fünften und zwölften Monat nach dem Krankenhausaufenthalt 13.830 Überlebende (65 %), für die Daten zur Einhaltung der betrachteten Therapien vorlagen. Die Patienten waren im Median 65 Jahre alt. 4.404 Patienten (32 %) waren weiblich. 4.662 (34 %) Patienten wurden mit der Diagnose Herzinfarkt mit ST-Hebung, 4.137 Patienten (30 %) mit der Diagnose Herzinfarkt ohne ST-Hebung und 5.031 (36 %) mit der Diagnose instabile Angina pectoris entlassen.

-> Patienten mit der Folgetherapie Acetylsalicylsäure (ASS) (n = 12.463): Nach einer medianen Follow-up-Phase von sechs Monaten nahmen noch 11.465 Patienten (92 %) weiterhin ASS (im Median 65 Jahre alt). Diejenigen Patienten, die die Therapie abgebrochen hatten, waren im Durchschnitt älter und hatten häufiger eine Herzerkrankung. Patienten, die die Therapie beibehalten hatten, wurden häufiger von Kardiologen behandelt.

-> Patienten mit der Folgetherapie Beta-Blocker (n = 7.738): Von den 7.738 Patienten, denen nach dem Krankenhausaufenthalt eine Therapie mit Beta-Blockern verordnet worden war (Median des Alters

64 Jahre), hatten nach sechsmonatigem Follow-up noch 6.796 Patienten (88%) die Therapie beibehalten. Faktoren, die mit der Einhaltung positiv korrelierten, waren die Behandlung in den USA, das Vorliegen von Bluthochdruck und Herzinfarkt mit ST-Hebung. Multivariatenanalysen ergaben die vier unabhängigen Prädiktoren Herzinfarkt, Bluthochdruck, Herzinfarkt mit und ohne ST-Hebung, die einen positiven Einfluss auf eine höhere Beibehaltung der verordneten Therapie hatten.

-> Patienten mit der Folgetherapie ACE-Hemmer (n = 2.379): Die Gruppe, die bei der Entlassung aus der stationären Behandlung ACE-Hemmer verschrieben bekommen hatte, umfasste diejenigen Patienten mit Vorderwandinfarkt, Herzversagen während des Klinikaufenthaltes oder niedriger linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Median des Alters: 67 Jahre). Nach sechsmonatigem Follow-up nahmen noch 1.906 Patienten (80 %) ACE-Hemmer ein. Die Faktoren Vorliegen von Bluthochdruck sowie kardiovaskulärer Schock während des stationären Aufenthaltes korrelierten mit einer höheren Adhärenz zur Therapie mit ACE-Hemmern während der Follow-up-Phase.

-> Patienten mit der Folgetherapie Statine (n = 6.320): Statine wurden 6.320 Patienten mit einem Gesamtcholesterinspiegel über 200 mg/dl bei der Entlassung aus dem stationären Aufenthalt als Folgetherapie

verordnet (Durchschnittsalter: 64 Jahre). Nach sechs Monaten nahmen noch 5.522 Patienten (87 %) Statine ein. Das Vorliegen von Bluthochdruck schien dabei mit einer geringeren Adhärenz zur verordneten Behandlung mit Statinen verbunden zu sein.

Kommentar

In der vorliegenden nicht-randomisierten, prospektiven, internationalen, multizentrischen Beobachtungsstudie wurde die Alltagswirksamkeit (effectiveness) von vier verschiedenen evidenzbasierten Therapien bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen nach einem stationären Aufenthalt untersucht. Der Outcome-Parameter zum Nachweis der Alltagswirksamkeit war der Anteil der Patienten, die die bei der Entlassung aus dem Krankenhaus verordneten Arzneimittel nach einem Follow-up von sechs Monaten weiterhin einnahmen. Insgesamt war die Adhärenz zu ASS am höchsten (92 % der Patienten). 88 % der Patienten, die bei Abschluss des stationären Aufenthaltes Statine verordnet bekommen hatten und 87 % der Patienten mit der Folgetherapie Beta-Blocker, befolgten diese Therapie auch sechs Monate später noch. Die niedrigste Adhärenz war bei der Therapie mit ACE-Hemmern (80 % der Patienten) zu verzeichnen. Außerdem wurden Faktoren identifiziert, die positiv mit der Adhärenz zur Behandlung korrelierten. So zeigte sich beispielsweise bei der Therapie mit ASS eine höhere Adhärenz sechs Monate nach dem stationären Aufenthalt bei

Patienten, die von einem Kardiologen im Vergleich zu einem Nichtspezialisten behandelt worden waren.

Die vorliegende Studie repräsentiert ein Beispiel für die Versorgungsforschung von Patienten mit akuten Koronarsyndromen im ambulanten Bereich nach einem stationären Aufenthalt. Im Gegensatz zu den in der evidenzbasierten Medizin geforderten randomisierten, kontrollierten Studien, mit denen hauptsächlich die therapeutische Wirksamkeit eines Arzneimittels unter optimalen Bedingungen nachgewiesen werden kann, wird in einer Versorgungsforschungsstudie die Versorgung der Patienten unter praxisnahen (Alltags-) Bedingungen widergespiegelt. Mit der Alltagswirksamkeit wurde hier die Prävention weiterer kardiovaskulärer Ereignisse als Nutzen der Arzneimitteltherapie nachgewiesen. Gerade in dem Bereich Sekundärprophylaxe kommt der Nutzen der klinisch erwiesenen Wirksamkeit eines Arzneimittels nur dann zum Tragen, wenn eine konsequente Beibehaltung der Therapie über Monate oder Jahre gegeben ist.

Fazit

Der betrachtete Bereich der Sekundärprophylaxe zeigt die mögliche Abweichung der Alltagswirksamkeit von Arzneimitteln von der therapeutischen Wirksamkeit und macht damit die Notwendigkeit, die Alltagswirksamkeit bei der Entscheidungsfindung in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu berücksichtigen, deutlich.

Side-effects of hormone replacement therapy and influence on pattern of use among aged 45 - 64 years. The Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study 1997

Bakken K, Eggen AE, Lund E, Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2004, 83: 850 – 856

Hintergrund und Ziel der Studie

Eine Hormonersatztherapie (HET) wird eingesetzt bei Frauen mit peri- oder postmenopausalen Beschwerden wie Hitzewallungen, nächtlichen Schweißausbrüchen

oder urogenitalen Symptomen. Außerdem scheint diese Therapie präventiv bei postmenopausaler Osteoporose oder vaskulären Erkrankungen und auf die Erhaltung kognitiver Funktionen zu wirken.

Möglicherweise haben diese Zusatznutzen zu einem viele Frauen dazu bewogen, eine HET zu beginnen und zum anderen die Dauer der Therapie beeinflusst. Jedoch wurde in einigen Studien gezeigt, dass Nebenwirkungen häufig zu einem Abbruch der Therapie führen, bevor sich positive Langzeit-Effekte zeigen können. Die Mindesttherapiedauer wäre hierfür sieben Jahre.

Neben schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Endometriumkarzinom, Schlaganfall, Embolien und Koronare Herzerkrankung (KHK) treten für die Patientinnen auch unangenehme Nebenwirkungen wie Vaginalblutungen, Gewichtszunahme oder Überempfindlichkeit der Brust auf. Das Auftreten und / oder die Angst davor sind immer wieder die Hauptgründe für einen Therapieabbruch.

Das Ziel der hier besprochenen Studie war, die Gründe für den Beginn und den Abbruch einer HET zu untersuchen. Außerdem sollte die Prävalenz der Nebenwirkungen und deren Auswirkungen auf das Verschreibungsmuster in einer norwegischen bevölkerungsbasierten Studie bestimmt werden.

Methodik

NOWAC (Norwegian Women and Cancer) ist eine prospektive Studie, bei der eine Datenerhebung per Fragebogen durchgeführt wurde. Die Fragebögen wurden per Zufallsauswahl aus dem Bevölkerungsregister an 10.000 Frauen zwischen 30 und 70 Jahren geschickt. Die hier besprochene Arbeit stellt die Ergebnisse der Querschnittsauswertung der Daten einer Subgruppe von Frauen zwischen 45 – 64 Jahren dar, die 1997 eingeschlossen wurden.

Mit dem Einladungsschreiben erhielten die Frauen alle für diese Studie relevanten Unterlagen. In einem Fragebogen sollten Daten zum Status bezüglich Gesundheit, Menstruation, Fruchtbarkeit, orale Kontrazeptiva oder HET in der Anamnese, sowie zu Lebensstil und sozioökonomischen Status dokumentiert werden.

Die Studienpopulation wurde auf Frauen im Alter zwischen 45 – 64 Jahren beschränkt, da erfahrungsgemäß ältere Frauen seltener (in ca. 10 – 12 % der Fälle) eine HET verordnet bekommen.

Anwendung der HET

Es sollten die Daten hinsichtlich verschiedener Aspekte analysiert werden, z. B.:

- > über den Anteil der Patientinnen, die bereits eine HET in der Vergangenheit erhalten hatten,

- > zum Anteil der Patientinnen, die eine HET zum Zeitpunkt der Erhebung erhielten,
- > das Alter bei Erstanwendung,
- > Gesamtdauer der Anwendung.

Die Beobachtungszeit wurde in Perioden eingeteilt, wobei eine Periode die Dauer der kontinuierlichen Anwendung einer HET einer bestimmten Marke darstellt.

Eine HET kann systemisch als Tabletten oder Pflaster (Estradiol, alleine oder in Kombination mit Progesteron) oder als lokales Präparat in Form von Vaginaltabletten, Cremes oder Vaginalringen (Estriol, Dienoestrol oder bei Vaginalringen Estradiol) verabreicht werden.

Ergebnisse

Es nahmen 4.996 Frauen (Response-Rate: 62 %) teil. 2.380 hatten bereits Erfahrungen mit einer HET, 2.616 noch keine. Das Durchschnittsalter betrug 53,7 Jahre. Über 60 % der Frauen wurde als postmenopausal eingestuft. 10,7 % der Frauen hatten eine Hysterektomie in der Anamnese. Für die Datenanalyse wurden spezielle statistische Programme und Tests verwendet.

Anwendung der HET

47,7 % der Frauen hatten in der Vergangenheit bereits eine HET erhalten. Zum

Zeitpunkt der Datenerhebung befanden sich 34,2 % in HET. Die durchschnittliche Dauer betrug 4,9 Jahre. 7 % der Patientinnen, die momentan unter HET standen, erhielten diese bereits seit über zehn Jahren.

Die Patientinnen mit HET zeichneten sich im Unterschied zu Frauen, die noch nie eine HET bekommen hatten, durch eine frühere Einnahme von oralen Kontrazeptiva und nach eigener Einschätzung durch eine schlechtere Gesundheit aus. Bildung, Rauchgewohnheiten und körperliche Aktivitäten unterschieden sich nicht.

Gründe für eine Anwendung der HET 75,9 % der Frauen gaben klimakterische Beschwerden als Grund für die HET an, 28,7 % Prävention der Osteoporose, 11,4 % Vermeidung der KHK. Der Präventionsgedanke wuchs bei den Frauen mit zunehmendem Alter, im Gegensatz zum Wunsch der Linderung postmenopausaler Beschwerden. Dieser war bei jüngeren Frauen größer.

Gründe für einen Abbruch der Therapie

- > Beschwerden (17,8 %),
- > Angst vor schwerwiegenden Nebenwirkungen (12,1 %),

- > Symptomfreiheit (10,2 %),
- > in 14,7 % der Fälle waren die Gründe für den Abbruch nicht bekannt.

Nebenwirkungen 43,0 % der Patientinnen berichteten über Nebenwirkungen, von denen 47,9 % unter mehr als einer litten. 56,3 % der Patientinnen litten unter Gewichtszunahme, 36,8 % unter einer Überempfindlichkeit der Brust und 25,8 % unter unregelmäßigen Blutungen.

Therapiewechsel Bei mehr als der Hälfte der Patientinnen, die unter Nebenwirkungen litten, wurde die Therapie geändert. Über ein Viertel (25,6 %) wechselte die Therapie, 52,6 % brachen die Therapie ab. Von den Therapiewechselerinnen brachen noch einige die Therapie ab, so dass die Gesamtabbruchrate bei 68,0 % lag.

Kommentar

Die auf Bevölkerungsdaten basierende, prospektive Studie zeigt einen guten Ansatz für die Darstellung des patientenorientierten Zusatznutzens. Dabei konnte durch diesen epidemiologischen Ansatz die relevante Zielgruppe für eine HET abgebildet werden.

Durch den häufigen Wechsel der Grundgesamtheiten in der Ergebnisdarstellung leiden Transparenz und Lesbarkeit der Publikation. Es handelt sich jedoch nicht um einen Mangel im Studiendesign.

Der mögliche Zusatznutzen ist hier definiert als:

- > Prävention zukünftiger Erkrankungen wie beispielsweise Osteoporose,
- > Milderung von Beschwerden wie Hitzewallungen oder nächtliches Schwitzen, wodurch die Lebensqualität der Patientinnen verbessert wird,
- > Compliance,
- > Akzeptanz der Patientinnen gegenüber der HET.

Der Nutzen im Bereich der Prävention kann nur im Rahmen von Langzeitbeobachtungen oder durch eine retrospektive Befragung erhoben werden. Allerdings war die Therapiedauer von durchschnittlich 4,9 Jahren noch nicht ausreichend, um hierzu Erkenntnisse zu gewinnen.

Fazit

Bei einem solchen Studientyp bietet sich die Erhebung der Lebensqualität an. So könnte der Netto-Effekt der Symptommilderung einerseits und auftretender Nebenwirkungen andererseits über die Veränderung der Lebensqualität abgebildet werden. Leider wurde die Lebensqualität hier nicht erhoben. Bei einer prospektiven Langzeitbeobachtung zur Nutzenbewertung ist die Erhebung der Lebensqualität angeraten.

Gut dargestellt werden kann beispielsweise:

1. Die Lebensqualität im Rahmen eines prospektiven Designs,
2. der präventive Nutzen einer Therapie,
3. die Compliance,
4. die Akzeptanz.

Insgesamt ist bei einer solchen Erkrankung in einer epidemiologischen Studie eine Untersuchung des Zusatznutzens für die Patienten sehr gut möglich, da von einer relativ großen Bevölkerungsgruppe Daten zum Behandlungsalltag über einen langen Zeitraum gewonnen werden können.

Sumatriptan Injection Reduces Productivity Loss During a Migraine Attack. Results of a Double-blind, Placebo-Controlled trial

Cady RC, Ryan R, Jhingran P, O'Quinn S, Pait DG; Arch Intern Med 1998; 158: 1013-1018

Randomisierte klinische Studie zu Sumatriptan Injektionen bei Migräneattacken

Hintergrund und Ziel der Studie

Geschätzte zehn Millionen US-Amerikaner leiden unter mäßiger bis schwerer Migräne, die in Verbindung mit Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit auftritt und zu tagelanger Bettlägerigkeit führen kann. Viele dieser Migränepatienten sind berufstätig. Einer Schätzung zufolge waren 1989 in den USA Migränepatienten für über drei Millionen Tage pro Monat

bettlägerig und für 74,2 Millionen Tage in ihren Tagesaktivitäten eingeschränkt. Eine kanadische Studie von 1992 zeigte, dass die Migräneattacken bei Beschäftigten zu jährlich sieben Millionen Fehltagen führten. Dieser Produktivitätsausfall stellt eine große ökonomische Belastung dar. In den USA wird dieser auf jährliche 5,6 Milliarden bis 17 Milliarden Dollar geschätzt.

Eine effektive Migränetherapie sollte dem Produktivitätsausfall entgegenwirken, indem sie die Symptome mildert und die Arbeitsunfähigkeit reduziert. In zwei sechsmonatigen Studien konnte gezeigt werden, dass mit Sumatriptan Succinate die migränebedingte verlorene Arbeitsproduktivität um 30 bis 38 % sank im Vergleich zu einer zwei bis viermonatigen Standardtherapie. Durch das offene Design der Studien kann aber die Reduzierung der Arbeitsproduktivität nicht eindeutig Sumatriptan zugeordnet werden. Durch die hier beschriebene Studie wird der Produktivitätsverlust von Patienten, die unter einer Migräneattacke am Arbeitsplatz leiden, mit einer Sumatriptan Injektion (6 mg) mit Placebo verglichen.

Patienten und Methodik der Studie - Einschlusskriterien

Patienten, die älter als 18 Jahre alt sind und seit mindestens einem Jahr unter mäßiger bis schwerer Migräne mit und ohne Aura nach den Kriterien der International Headache Society leiden, konnten in die Studie eingeschlossen

werden. Die Patienten mussten zwischen einer und sechs Migräneattacken pro Monat und mindestens eine beeinträchtigende Migräne am Arbeitsplatz in den letzten 60 Tagen erlitten haben. Zusätzlich musste die tägliche Arbeitszeit der Patienten mindestens acht Stunden betragen.

Ausschlusskriterien

Diese waren eine bestätigte oder vermutete ischämische Herzkrankheit oder Prinzmetal-Angina, unkontrollierter Bluthochdruck (systolisch ≥ 140 mm Hg, diastolisch ≥ 90 mm Hg), Raynaud-Syndrom, basilare oder halbseitige Migräne, Schwangerschaft, Stillzeit, frühere Behandlung mit Sumatriptan (jegliche Rezeptur) oder Behandlung mit Monoamin-Oxidase-Hemmern bis zu zwei Wochen vor der Selektion.

Design

Bei einem ersten Screening-Besuch in der Klinik erfolgte eine ärztliche Untersuchung mit einer medizinischen Migräneanamnese. Die Patienten erhielten Anweisungen zur Benutzung einer Diary Card zur Dokumentation des Produktivitätsausfalls und der Wirkung ihrer persönlichen Standardbehandlung. Zum Termin der Randomisierung wurden die Dokumentationen in der Klinik geprüft. Bei der nächsten mittelschweren bis schweren Migräneattacke in den ersten vier Stunden eines mindestens acht Stunden dauernden Arbeitstages injizierten sich die Patienten

entweder Sumatriptan (6 mg) oder Placebo.

Primäre Zielparameter sind

- > der durchschnittliche Produktivitätsausfall zwei Stunden nach der Dosierung,
- > der Anteil der Patienten, deren Kopfschmerzen
 - > gemildert wurden (von mäßiger bis schwerer Migräne zu milder Migräne oder keinen Schmerzen),
 - > vollständig nachgelassen haben (von mäßiger bis schwerer Migräne zu keinen Schmerzen),
 - > bedeutsam gemildert (patientendefiniert) wurden.

Dies wurde innerhalb von einer und zwei Stunden nach der Behandlung untersucht.

Sekundäre Zielparameter sind

- > der durchschnittliche Produktivitätsausfall innerhalb des Arbeitstages,
- > der durchschnittliche Zeitverlust aufgrund von reduzierter Effektivität und nicht verrichteter Arbeit wegen Migränesymptomen,
- > der Anteil der Patienten, die ihre Arbeit innerhalb von zwei Stunden bzw. innerhalb des Arbeitstages erneut aufnehmen können,
- > die mediane Zeit bis zur Rückkehr zur normalen Ausführung der Arbeit,
- > die mediane Zeit bis zur Milderung der Kopfschmerzen,
- > der Anteil der Patienten, bei denen eine weitere medikamentöse Behandlung erforderlich ist,
- > der Anteil der Patienten, bei denen die Kopfschmerzen erneut auftraten,

- > der Anteil der Patienten, die nach einer zweiten Dosis der Studienmedikation eine Milderung der Kopfschmerzen erfuhren,
- > die Verträglichkeit wurde am Anteil der Patienten, bei denen unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftraten, gemessen.

Zur Fallzahlbestimmung werden keine Angaben gemacht.

Die Studie wurde in 15 klinischen Zentren in den USA durchgeführt. Die Patienten wurden 1:1 während ihres Klinikaufenthaltes randomisiert und als doppel-blinde Studie angelegt.

Statistische Auswertung

Um Unterschiede zwischen der Sumatriptan-Gruppe und der Placebogruppe beim Produktivitätsverlust zu testen, wurden Varianzanalysen durchgeführt. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test kontrollierte Unterschiede dieser beiden Gruppen bezüglich des Anteils der Patienten, die zur Arbeit zurückkehren. Des Weiteren wurde der Log-Rank-Test genutzt, um die mediane Zeit bis zur bedeutsamen Milderung der Kopfschmerzen zu testen. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurde der Anteil der Patienten analysiert, bei denen die Kopfschmerzen erneut auftraten und bei denen eine bedeutsame Milderung der Kopfschmerzen innerhalb von 24 Stunden nach der zweiten Medikation auftrat.

Ergebnisse

Ein- und Ausschlüsse

67 Patienten wurden der Sumatriptan-Gruppe und 65 Patienten der Placebo-Gruppe zugeordnet. 132 von 135 eingeschlossenen Patienten beendeten die Studie. Alle drei Drop-outs waren der Placebo-Gruppe zugeordnet. Ein Patient erschien nicht in der Klinik, die zwei weiteren hielten sich nicht an das Studienprotokoll bezüglich der Behandlung.

Aufnahme / Rekrutierung

Hierzu gab es keine Angaben.

Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Demographische und klinische Charakterisierungen waren miteinander vergleichbar. Jeweils 85 % der Patienten waren weiblich. Das durchschnittliche Alter in der Sumatriptan-Gruppe lag mit 40,6 Jahren nur 1,3 Jahre über dem Wert der Placebo-Gruppe. Der überwiegende Teil (94 % Sumatriptan bzw. 95 % Placebo) der Patienten war weiß. Die Unterschiede des Migränetyps waren nicht gravierend. 73 % der Patienten der Sumatriptan-Gruppe litten unter Migräne ohne Aura. Dies sind acht Prozentpunkte mehr als in der Placebo-Gruppe. 9 % waren von Migräne mit Aura betroffen. Dies sind sechs Prozentpunkte weniger als in der Placebo-Gruppe. 18 % litten unter Migräne sowohl mit als auch ohne Aura. In der Placebo-

Gruppe waren es 20 %. Die zwei häufigsten Kategorien der Erwerbstätigkeit waren Verwaltungstätigkeiten (27 % in der Sumatriptan-Gruppe und 25 % in der Placebo-Gruppe) sowie Fachkräfte (27 % in der Sumatriptan-Gruppe und 25 % in der Placebo-Gruppe).

Ausgewertete Fälle

132 von 135 eingeschlossenen Patienten beendeten die Studie.

Outcomes und Beurteilung

-> Produktivitätsverlust: Der durchschnittliche Produktivitätsausfall war in der Sumatriptan-Gruppe signifikant ($p \leq 0,002$) geringer als in der Placebo-Gruppe. Innerhalb von zwei Stunden nach der Injektion betrug der Produktivitätsausfall durchschnittlich 39 Minuten mit Sumatriptan und 54 Minuten mit Placebo.

Während des weiteren Arbeitstages nach der Injektion betrug der Produktivitätsausfall durchschnittlich 86 Minuten mit Sumatriptan und 168 Minuten mit Placebo.

Der durchschnittliche Zeitverlust aufgrund von reduzierter Effektivität während der Arbeit mit Migränesymptomen lag mit Sumatriptan bei 55 Minuten und mit Placebo bei 109 Minuten. Der durchschnittliche Zeitverlust aufgrund von nicht verrichteter Arbeit wegen Migränesymptomen betrug mit Sumatriptan 31 Minuten und mit Placebo 69 Minuten.

Ein signifikant ($p < 0,001$) größerer Anteil von Patienten der Sumatriptangruppe im Vergleich zur Placebogruppe kehrte nach zwei Stunden (52 % Sumatriptan, 9 % Placebo) bzw. während des Arbeitstages (66 % Sumatriptan, 18 % Placebo) zur normalen Tätigkeit zurück.

Die mediane Zeit bis zur Rückkehr zur normalen Ausführung der Arbeit beträgt in der Sumatriptangruppe 120 Minuten. In der Placebogruppe konnte der Median nicht ermittelt werden, da weniger als 50 % der Patienten zur normalen Ausführung der Arbeit zurückkehrten.

-> Klinische Wirksamkeit: Der Anteil der Patienten, deren Kopfschmerzen innerhalb von einer Stunde nach der Injektion gemildert wurden, war in der Sumatriptan-Gruppe signifikant ($p \leq 0,001$) höher als in der Placebo-Gruppe (Sumatriptan 69 %, Placebo 18 %).

Ein ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) höherer Anteil von Patienten mit Sumatriptan erlebte eine Milderung der Kopfschmerzen innerhalb von zwei Stunden (Sumatriptan 51/67, Placebo 21/65). Bezogen auf den weiteren Arbeitstag waren es in der Sumatriptangruppe 57 von 67 Patienten und in der Placebo-Gruppe 26 von 65 Patienten.

Nutzenparameter Kosten

Die mediane Zeit bis zur Milderung der Kopfschmerzen betrug in der Sumatriptan-Gruppe 40 Minuten. In der Placebo-Gruppe konnte der Median nicht ermittelt werden, da weniger als 50 % der Patienten eine Milderung der Kopfschmerzen verspürte.

Ein signifikant ($p < 0,001$) geringerer Anteil mit der Sumatriptan behandelten Patienten (5/67) im Vergleich zu Placebo (20/65) benutzte eine weitere medikamentöse Behandlung.

Ein geringerer Anteil von Patienten der Sumatriptan-Gruppe (15%) als in der Placebo-Gruppe (33%) erlebte ein Wiederauftreten der Kopfschmerzen innerhalb des Arbeitstages. Unter den Patienten, die eine zweite Dosis der Studienmedikation eingenommen haben, haben sechs von acht Patienten der Sumatriptan-Gruppe und drei von sieben Patienten der Placebo-Gruppe über eine bedeutende Milderung beim Wiederauftreten der Kopfschmerzen berichtet.

-> Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW): 35 von 67 Patienten der Sumatriptan-Gruppe und 14 von 68 Patienten in der Placebo-Gruppe erfuhren eine UAW. Die am meisten aufgetretenen UAW in der Sumatriptan-Gruppe waren Bewärmung und Übelkeit bzw. Erbrechen. Von den UAW, die mindestens zu 5 % aufgetreten sind, waren Erwärmung und Druckgefühl

die einzigen UAW, die signifikant ($p < 0,05$) stärker in der Sumatriptan-Gruppe vertreten waren.

Kommentar

Nach den Qualitätsmerkmalen des CONSORT Statements für klinische Studien fehlen in dieser Veröffentlichung einige Angaben, die für die Beurteilung wichtig sind. Es gibt weder Angaben zur Fallzahlberechnung noch zur Randomisierung und Verblindung.

Darüber hinaus ist die Studie aber ein gutes Beispiel zur Erhebung des patientenrelevanten Nutzens eines Arzneimittels. Der Zusatznutzen wird hier definiert als schnelle Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit. Sowohl der Patient als Arbeitnehmer als auch der Arbeitgeber profitieren von einer schnelleren Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit. Ohne Behandlung würde die Arbeitsunfähigkeit einen Zeitraum umfassen, in dem die Arbeit des Patienten vermutlich nicht von anderen Kollegen aufgefangen würde. Die Verkürzung der Arbeitsunfähigkeit führt somit auch zu einer Reduzierung des Zeitdrucks für den Patienten. Da Migräne vorwiegend im arbeitsfähigen Alter auftritt, ist die hier untersuchte Patientengruppe charakteristisch für Migränepatienten. Dementsprechend ist die Betrachtung des Produktivitätsausfalls neben der Wirksamkeit ein wichtiger Beitrag zur umfassenden Nutzenbewertung.

Impact of Zanamivir Treatment on Productivity, Health Status and Healthcare Resource Use in Patients with Influenza

Aoki FY, Fleming DM, Griffin AD, Lacey LA, Edmundson S, im Namen der Zanamivir Study Group; Pharmocoeconomics 2000; 17(2): 187-195

Randomisierte, doppel-blinde Studie zur Ermittlung des Einflusses einer Zanamivir Behandlung auf die Produktivität, den Gesundheitsstatus und den Ressourceneinsatz von Patienten mit Influenza.

Hintergrund und Ziel der Studie

Influenza ist eine akute, üblicherweise einschränkende fieberhafte Erkrankung, die durch eine Infektion mit dem Influenza Virus Typ A oder B ausgelöst wird. Sie ist charakterisiert durch einen moderaten bis schweren Krankheitsverlauf, obwohl eben-

falls subklinische Infektionen und milde Krankheitsfälle auftreten. Die Erkrankung betrifft alle Bevölkerungsschichten und tritt jährlich weltweit auf. Daher hat sie einen signifikanten Einfluss auf globale Morbidität und Mortalität. Das Ausmaß der Auswirkungen hängt von der Bevölkerungsgruppe ab. Kinder haben z. B. ein größeres Ansteckungsrisiko. Weitere Risikogruppen sind alte Menschen, Personen mit geschwächtem Immunsystem und chronisch Kranke (Atemwegserkrankungen wie Asthma oder COPD und Diabetiker, Herzranke). Sie haben ein erhöhtes Risiko, schwere Erkrankungen und Komplikationen zu entwickeln. Die am weitesten verbreitete Komplikation ist Pneumonie.

Risikogruppen haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko während Influenzaepidemien. In den USA wird die Rate der Influenza-assoziierten Todesfälle bei Patienten über 65 Jahren auf 25 bis über 150 auf 100.000 Personen geschätzt. Mehr als 90 % der Todesfälle werden der Pneumonie und der Influenza zugeordnet.

Die Kosten, die die Influenza verursacht, sind erheblich. Zusätzlich zu den direkten Kosten der Infektion entstehen hohe indirekte Kosten. Diese entstehen in Form von verlorener oder reduzierter Produktivität sowie vorzeitiger Sterblichkeit. Es wird geschätzt, dass sie 80 bis 90 % der Gesamtkosten der Influenza ausmachen.

Nutzenparameter Kosten

In Deutschland werden die direkten medizinischen Kosten auf 149 Millionen DM und die indirekten Kosten auf 1.628 Milliarden DM geschätzt. Der ökonomische Nutzen einer Vermeidung und Behandlung der Influenza ist demnach erheblich.

Zanamivir ist der erste Wirkstoff in einer neuen Klasse von Antiinfluenza-Wirkstoffen. Es ist ein wirksamer und spezifischer Inhibitor des Neuraminidase Enzyms, das essentiell für die virale Nachbildung ist. Studien haben gezeigt, dass Zanamivir bei beiden Typen (A und B) in vitro wie auch bei Tieren mit experimenteller Influenza-infektion effektiv ist. Frühere Studien bei Erwachsenen haben gezeigt, dass die frühzeitige, direkte Verabreichung von Zanamivir in den Atemwegstrakt die Dauer der Symptome verkürzt.

Diese Phase II - Studie untersuchte mit fünf Patientenfragebögen den Nutzen von Zanamivir bei Patienten mit Influenza. Das Ziel ist die Beurteilung der Effekte von Zanamivir auf die Morbidität indem die Produktivität, der Gesundheitsstatus, die Schlafqualität und der Ressourcenverbrauch sowie die Patientenzufriedenheit mit der Behandlung untersucht werden. Zusätzlich wurde die klinische Wirksamkeit untersucht. Diese Ergebnisse wurden separat publiziert.

Patienten und Methodik der Studie

Es handelt sich um ansonsten gesunde Patienten, deren grippeähnliche Erkrankung vor Studienbeginn weniger als 48 Stunden andauerte. Eine grippeähnliche Erkrankung wurde definiert als Fieberhaftigkeit und mindestens zwei der folgenden Symptome: Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Husten oder Halsschmerzen. Die Patienten waren mindestens 13 Jahre alt und befähigt, einen Inhalierer und Nasensprays zu benutzen. Ausgeschlossen wurden Schwangere, Stillende und Patienten, die unter einer instabilen chronischen Erkrankung litten.

Design

Es handelt sich um eine multizentrische Studie, die in 14 Ländern in Europa und Nordamerika im Winter 1995/96 durchgeführt wurde. Die Studie wurde randomisiert (Verhältnis 2:2:1:1) und doppel-blind angelegt. Zur Fallzahl werden keine Angaben gemacht. Die Patienten erhielten entweder

- a) 10 mg Zanamivir Inhalation und zweimal täglich 6,4 mg Zanamivir intranasal (b.i.d.)
- b) 10 mg Zanamivir Inhalation und viermal täglich 6,4 mg Zanamivir intranasal (q.i.d.)
- c) Placebo (Laktose) Inhalation und zweimal täglich Placebo intranasal
- d) Placebo Inhalation und viermal täglich Placebo intranasal.

Die Behandlung dauerte fünf Tage, die Studie jedoch 21 Tage. Für statistische Analysen wurden die Placebogruppen zusammengefasst. Am ersten und 21. Tag wurden Serumproben genommen und auf Anti-Influenza Antikörper durch Haemagglutination Inhibition untersucht. Patienten wurden als Influenza-positiv definiert,

Ablaufplan der Patientenfragebögen

Outcome-Parameter	Tage 1-10	Tag 6 (Nachsorge)	Tag 21 (Follow-Up)
Produktivität		Fragebogen	Fragebogen
Gesundheitsstatus	MOS-6A		
Schlafqualität	Diary card	Sleep-6A	
Nutzung von Gesundheitsleistungen	Diary card	Fragebogen	Fragebogen
Zufriedenheit mit der Behandlung		Fragebogen	

sobald positive Ergebnisse auf folgende diagnostische Labortests vorlagen: Nachweis von Virusantigenen, Viruszellkulturen oder eine vierfache Erhöhung des Antikörpertiters zwischen Tag 1 und 21. Um die Produktivität des Patienten und der/des Pflegerin/s, den Gesundheitsstatus, die Schlafqualität, zusätzliche Gesundheitsleistungen und die Zufriedenheit mit der Behandlung beurteilen zu können, füllte der Patient verschieden Fragebögen aus. Den Ablaufplan zeigt die obere Tabelle.

Statistische Auswertung

Die Daten wurden paarweise zwischen Zanamivir b.i.d. und Placebo, Zanamivir q.i.d. und Placebo und Zanamivir b.i.d. und Zanamivir q.i.d. verglichen. Die individuellen Patientenwerte der Fragebögen MOS-6A und Sleep-6A wurden mit standardisierten Auswertungssystemen berechnet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit Kovarianz-Analysen verglichen. Interferenzen mit normalen Aktivitäten und der allgemeinen Zufriedenheitsfrage wurden analysiert mit dem Van-Elteren Test, nach Ländern geschichtet. Die Anzahl der Abwesenheitstage von der Arbeit und der Kontakt mit Gesundheitsfachkräften wurden mit dem Mantel-Haenszel Test mit ganzzahligen Werten analysiert und nach Ländern geschichtet.

Ergebnisse

Ein- und Ausschlüsse

1.256 Patienten wurden eingeschlossen. Davon hatten 722 Patienten eine laborbestätigte Influenza. 240 Patienten erhielten Placebo, und jeweils 241 Patienten erhielten entweder Zanamivir zwei- oder viermal täglich.

Patientencharakteristika

Es wurden keine demographischen Unterschiede zwischen den Patienten, die in Europa und Nordamerika rekrutiert wurden oder zwischen den Patienten der drei Behandlungsarme, beobachtet. 64 % der untersuchten Patienten waren Beschäftigte, 19 % waren Studenten. In den drei Behandlungsarmen waren jeweils 46 % der Patienten männlich. Das durchschnittliche Alter war annähernd gleich mit 34 (Zanamivir q.i.d.), 35 (Zanamivir b.i.d.) und 36 (Placebo) Jahren. In der Placebo-Gruppe waren 6 % der Patienten über 65 Jahre, in der Gruppe Zanamivir b.i.d. 4 % und in der Gruppe Zanamivir q.i.d. 3 %. Der Anteil des kaukasischen Typs ist in allen drei Gruppen ähnlich hoch (91 bzw. 93 %). Der Anteil der Raucher ist ebenfalls vergleichbar (25 %, 22 %, 27 %). Der überwiegende Teil der Patienten leidet unter Influenza Typ A (93 %, 91 %, 93 %). Die durchschnittliche Dauer der Symptome vor Studienbeginn liegt in den

Zanamivir-Gruppen bei 30 und in der Placebo-Gruppe bei 29 Stunden. Die Anzahl der für diese Jahreszeit geimpften Patienten ist in allen drei Behandlungsarmen sehr niedrig. Sie liegt zwischen unter 1 % und 3 % der Patienten.

Anzahl der ausgewerteten Patienten

Von den 1.256 eingeschlossenen Patienten (intent to treat) hatten 722 eine bestätigte Influenza (Influenza-positive Population). Statistische Analysen wurden für beide Gruppen durchgeführt. In diesem Bericht wurden jedoch nur die Ergebnisse der Influenza-positiven Population berücksichtigt.

Ergebnisse und Schätzmethoden

14 % der Patienten der Placebo-Gruppe und jeweils 8 % der Zanamivir-Gruppen hatten einen außerplanmäßigen Kontakt mit einer Gesundheitsfachkraft. (b.i.d. vs. placebo $p = 0,049$, q.i.d. vs. placebo $p = 0,019$). Die häufigsten Formen des Kontaktes waren der zusätzliche Besuch in der Praxis eines Allgemeinmediziners (48 %) und Hausbesuche eines Allgemeinmediziners (25 %). Weitere Kontakte waren Telefongespräche und Kontakte mit Krankenschwestern und Apothekern. Die durchschnittliche Anzahl der zusätzlichen Kontakte war in den Zanamivir-Gruppen (q.i.d. 0,08 Kontakte; $p = 0,010$; b.i.d. 0,10 Kontakte; $p =$ nicht signifikant) jeweils geringer als in der Placebo-Gruppe (0,17 Kontakte). Annähernd ein Viertel der Patienten nahm zusätzlich zur Studien-

medikation weitere Medikamente (verschreibungspflichtige oder OTC). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungstherapien. Jedoch war ein Trend zu sehen, dass weniger Patienten der Zanamivir-Gruppe (7 %) als in der Placebo-Gruppe (11 %) verschreibungspflichtige Arzneimittel zu sich nahmen. Die mediane Zeit der verschreibungspflichtigen Medikation lag in den Zanamivir-Gruppen bei 2,5 Tagen und in der Placebo-Gruppe bei 5 Tagen.

Der Gesundheitsstatus verbesserte sich schneller bei den Patienten, die Zanamivir erhielten als bei denen mit Placebo. Analysen des MOS-6A Fragebogens zeigen, dass der größte Nutzen in den Bereichen Körperfunktionen, soziale Funktionen und Rollenfunktionen bestand. In den ersten fünf Tagen sind die durchschnittlichen Werte in den Zanamivir-Gruppen signifikant höher als in der Placebo-Gruppe. Patienten, die viermal täglich Zanamivir erhielten, zeigten zusätzlich signifikante Verbesserungen in der aktuellen Gesundheitsempfindung ($p = 0,02$) und den körperlichen Schmerzen ($p < 0,001$) im Vergleich zu Placebo. Die signifikanten Verbesserungen in den Bereichen Körperfunktionen und Rollenfunktionen in den Zanamivir-Gruppen wurden in den Tagen sechs bis zehn beibehalten. Patienten, die viermal täglich Zanamivir erhielten, zeigten ferner in dieser Zeit signifikant höhere Werte in der aktuellen

Gesundheitsempfindung ($p = 0,036$) und den körperlichen Schmerzen ($p = 0,004$) als die Patienten der Placebo-Gruppe.

Zwischen dem Beginn der Symptome und dem Nachsorgebesuch am sechsten Tag sind die berufstätigen Patienten der Zanamivir-Gruppe weniger Tage arbeitsunfähig (b.i.d. 2,84 Tage: nicht signifikant im Vergleich zu Placebo, q.i.d. 2,52 Tage: signifikant im Vergleich zu Placebo $p = 0,031$) als die Vergleichsgruppe (3,28 Tage). Studenten waren im Durchschnitt 2,24 Tage (Zanamivir b.i.d., signifikant $p = 0,032$ im Vergleich zu Placebo), 2,47 Tage (Zanamivir q.i.d.: nicht signifikant im Vergleich zu Placebo) und 2,9 Tage (Placebo) von der Schule bzw. Universität abwesend.

Innerhalb der zwei Wochen zwischen Nachsorgetermin und Follow-up fehlten berufstätige Patienten im Durchschnitt etwa 0,5 Tage, während Studenten zwischen 0,25 und 0,45 Tage fehlten. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen.

Zwischen dem Beginn der Symptome und dem Nachsorgebesuch am sechsten Tag haben Patienten der Zanamivir-Gruppe zusätzlich mehr Möglichkeiten, ihren Freizeitaktivitäten (b.i.d. und q.i.d. $p = 0,001$ vs. Placebo) und Aktivitäten im oder ums Haus nachzugehen (b.i.d. vs. placebo $p = 0,001$; q.i.d. vs. placebo $p = 0,012$).

Nutzenparameter Kosten

Der zusätzliche Nutzen für die Freizeitaktivitäten im Vergleich zu Placebo bestand weiterhin für die Zanamivir-Gruppe qid in den folgenden zwei Wochen des Follow-ups ($p = 0,009$). Der durchschnittliche Wert zur Schlafqualität betrug in den ersten sechs Tagen der Studie in den Zanamivir-Gruppen jeweils 64 von 100 Punkten. Unter Placebo lag dieser Wert bei 60. Die Verbesserung war für die Zanamivir-Gruppe b.i.d. signifikant ($p = 0,049$). Schlafstörungen wurden ab Beginn bis zum 10. Tag der Studie untersucht. In der Zanamivir-Gruppe q.i.d. stieg die Anzahl der Tage, in denen der Schlaf leicht oder gar nicht gestört war im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Median acht vs. sieben Tage, $p = 0,009$).

75 bis 77 % der Patienten, die mit Zanamivir behandelt wurden, beurteilten ihre Behandlung mit „gut“, „sehr gut“ oder „ausgezeichnet“. In der Placebo-Gruppe waren es 66 %. Der Unterschied war jeweils signifikant (b.i.d. vs. placebo: $p = 0,041$; q.i.d. vs. placebo: $p = 0,045$).

Zusätzliche Analysen

Hierzu liegen keine Angaben vor.

Unerwünschte Wirkungen

Klinische Ergebnisse wurden bereits an anderer Stelle publiziert.

Kommentar

Das Ziel dieser randomisierten, doppelblinden Studie war ausschließlich die Untersuchung des Zusatznutzens von Zanamivir. Die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde bereits publiziert.

Die Studie enthält nicht alle relevanten Angaben nach den Empfehlungen des CONSORT Statements. Z. B. wird die Methodik in einer weiteren Publikation zu den klinischen Ergebnissen beschrieben. Dennoch bleibt unklar, ob es sich bei den genutzten Instrumenten um international validierte Fragebögen handelt.

In dieser Studie wurde der Nutzen definiert als:

- > Reduzierung des Gesundheitsressourcenverbrauchs (weniger Kontakte zu Gesundheitsfachkräften, geringerer Anteil von Patienten mit zusätzlicher Medikation, kürzere mediane Zeit der zusätzlich verschriebenen Medikation),
- > Verbesserung des Gesundheitsstatus,
- > Verbesserung der Produktivität (kürzere Arbeitsunfähigkeit oder Fernbleiben von der Schule, bessere Möglichkeit zur Teilnahme an Freizeitaktivitäten und Ausübung von Aktivitäten im und ums Haus),
- > Verbesserung der Schlafqualität,
- > höhere Patientenzufriedenheit mit der Behandlung.

Die Reduzierung des Gesundheitsressourcenverbrauchs ist primär ein wirtschaftlicher Nutzen für die Krankenversicherungen. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass der Patient ebenfalls davon profitiert, z. B. durch einen geringeren Zeitaufwand seiner Behandlung. Dies wird im Artikel nicht weiter ausgeführt.

Die weiter aufgeführten Punkte sind patientenrelevante Zusatznutzen, von denen der Patient sofort und merklich profitiert.

Der Nachteil dieser Studie ist das Fehlen der Risikogruppen. Wie bereits erwähnt, ist das Ansteckungsrisiko für Kinder besonders hoch, alte Menschen und chronisch Kranke entwickeln häufig schwere Erkrankungen oder Komplikationen. Diese Studie schließt jedoch keine Kinder bis 13 Jahre ein, und der Anteil der über 65 Jährigen ist sehr gering (Placebo 6 %, Zanamivir b.i.d. 4 %, Zanamivir q.i.d. 3 %). Die Ergebnisse der Studie gelten somit nicht für Risikogruppen und lassen sich demnach nicht auf die Gesamtbevölkerung übertragen. Für Risikogruppen wäre eine gesonderte Studie erforderlich.

Fazit

In dieser klinischen Studie scheinen ausschließlich Patienten mit Influenza ohne Begleiterkrankungen betrachtet zu werden. Durch diese Einschränkung ist zwar die klinische Wirksamkeit direkt dem Arzneimittel zuzurechnen. Die Ergebnisse können jedoch nicht einfach auf den Versorgungsalltag übertragen werden. Hier zeigen sich die Grenzen einer klinischen Studie im Vergleich zur Versorgungsforschung. Jedoch gibt diese klinische Studie Hinweise darauf, wo der patientenrelevante Nutzen von Zanamivir liegt.

Statine – eine differenzierte Betrachtung. Ein systematischer Literaturvergleich von Atorvastatin mit Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin

Rychlik R, Nelles S,
Perfusion 2004,
17: 1 - 8

Hintergrund und Ziel der Studie

Statine sind zur Lipidsenkung in der Herz-Kreislauf-Prävention Standardtherapie in Deutschland und den USA. Jedoch besteht die falsche Annahme, dass alle Statine beliebig therapeutisch gegeneinander austauschbar sind. Es gibt Hinweise, dass es bei Patienten nach Umstellung auf ein anderes, geringer wirksames Statin zu einer Erhöhung des Gesamt- und/oder LDL-Cholesterins und des Risikos von thrombotischen Gefäßereignissen kommt.

Anhand des hier besprochenen, systematischen Literaturreviews sollte ein direkter Vergleich der Therapien mit Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin hinsichtlich der Bewertungskriterien Indikation, Dosierung, Surrogatparameter (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride), Verträglichkeit, Risikofaktoren und Leitlinienkonformität gezogen werden.

Methodik

Im Rahmen einer internationalen, systematischen Literaturrecherche über das DIMDI (Deutsches Institut für Dokumentation und Information) wurden aus zehn biomedizinischen Datenbanken 777 Literaturverweise anhand der Abstracts selektiert. Von letztendlich 171 als relevant eingestuften Artikeln waren 167 erhältlich, von denen wiederum 94 als geeignet bewertet wurden und in die Analyse einfließen. Bei den beschriebenen Publikationen handelt es sich um klinische Studien, Übersichtsarbeiten und Reviews.

Eine statistische Auswertung wurde nicht durchgeführt, da qualitative Aussagen zu den gewählten Bewertungskriterien gemacht werden sollten.

Ergebnisse

Neben den Surrogatparametern in allen betrachteten Arbeiten konnten in zwei Studien auch Angaben zur effectiveness im Sinne von Alltagswirksamkeit, Lebensqualität, ease of use, Patientenakzeptanz, -compliance und -präferenz sowie peace of mind gefunden werden.

Bezüglich der Indikation wurden betrachtet: primäre Hypercholesterinämie (72 Artikel), familiäre Hypercholesterinämie (zehn Artikel) und koronare Herzkrankheit (12 Artikel). In 51 Publikationen wurde die Leitlinienkonformität untersucht. Die Beobachtungszeiten lagen zwischen vier Wochen und 5,5 Jahren, die Behandlungszeit zwischen acht Wochen und einem Jahr. Eine Langzeitwirksamkeitsbetrachtung konnte daher nicht durchgeführt werden.

Als Risikofaktoren wurden in den analysierten Studien Herzkrankheit, Apoplexie, pAVK, Diabetes und Hypertonie angegeben.

Dosierung

Es wurden in den meisten Studien die Dosierungsanleitungen der Hersteller befolgt. Als vergleichbar wurden bei Zusammenfassung der Surrogatparameter 10 mg/d Atorvastatin, 40 mg/d Fluvastatin, 40 mg/d Lovastatin, 40 mg/d Pravastatin, 5 mg/d Rosuvastatin und 40 mg/d Simvastatin gewertet.

Surrogatparameter

Über die hier definierten Surrogatparameter hinaus hat eine neuere Studie aus dem Jahr 2004 ergeben, dass eine intensive Therapie mit Atorvastatin der Standardtherapie mit Pravastatin bezüglich der vitalen Outcome-parameter Letalität, Mortalität, Time to progression, Veränderungen des Schweregrades und kardiovaskulärer Ereignisse überlegen ist.

-> Gesamtcholesterin In niedrigen Dosierungen zeigen sich bei der Senkung des Gesamtcholesterins in den meisten Studien Atorvastatin (-35 %) und Rosuvastatin (-40 %) innerhalb von einer Therapiedauer von acht Wochen bis einem Jahr den anderen Wirkstoffen überlegen. Dieser Effekt verstärkt sich noch bei einer Erhöhung der Dosis auf bis zu 80 mg.

-> LDL-Cholesterin Auch hier sind die beiden Wirkstoffe Atorvastatin und Rosuvastatin in niedrigen Dosierungen mit Senkungen des LDL-Cholesterins um 35 % bzw. 53 % den anderen Wirkstoffen über

Weitere Beispiele zur Nutzenbewertung

legen. Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin zeigten erst eine vergleichbare Wirkung bei höheren Dosierungen. Bei einer Steigerung der Dosis von Atorvastatin und Rosuvastatin konnte eine weitere Senkung des LDL-Cholesterins erreicht werden.

Durch Einsatz der beiden Substanzen konnten die Patienten in den betrachteten Studien die LDL-Werte früher und auch leitlinienkonform reduzieren.

-> HDL-Cholesterin Bei Beurteilung der Studienergebnisse nach den Leitlinien wird eine Steigerung des HDL-Cholesterins durch Atorvastatin und Rosuvastatin früher erreicht. Im direkten Vergleich zeigte sich, dass Simvastatin den anderen Substanzen häufiger überlegen ist.

-> Triglyzeride Bei der Senkung der Triglyzerid-Werte zeigte sich, dass Atorvastatin die stärkste Wirkung von allen betrachteten Substanzen hat. In niedriger Dosierung wurden die Triglyzeride um bis zu 20 % gesenkt, im Hochdosisbereich bis zu 37 %.

-> Nebenwirkungsprofil In 42 Studien wurde die Verträglichkeit betrachtet und als durchweg gut bewertet. An leichteren Nebenwirkungen wurden gastrointestinale Beschwerden, Myalgien, Appetitlosigkeit und gelegentlich Depressionen in von Publikation zu Publikation stark variieren-

den Häufigkeiten dokumentiert (zwischen 2 % und 56 %).

Diskussion

In der Diskussion werden die hier ermittelten Ergebnisse mit Resultaten anderer, zum Teil sehr aktueller Literatur (POVE-IT-Studie, IPCI-Datenbank), verglichen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse korrelieren. Sie sehen hierdurch ihre Hypothese bestätigt, dass Statine therapeutisch nicht gegeneinander ersetzbar sind.

Kommentar

Im Rahmen des systematischen Literaturreviews kann eine umfassende Darstellung aller für die Patienten relevanter Ergebnisse erfolgen. Hierzu muss die Auswahl der Studien durch die Definition des Anforderungsprofils an die Literatur sorgfältig durchgeführt werden. Diese Voraussetzungen sind in der vorliegenden Arbeit erfüllt.

Die Arbeit zeigt, dass es im Rahmen eines systematischen Literaturreviews möglich ist, die Ergebnisse verschiedener Studien im Hinblick auf den patientenrelevanten Nutzen zu vergleichen. Mögliche Nutzenparameter können so für unterschiedliche Therapien identifiziert werden.

In dieser Arbeit waren das die Surrogatparameter Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin und Triglyzeride. Es stellte

sich heraus, dass Statine mitnichten bedenkenlos therapeutisch gegeneinander austauschbar sind: Atorvastatin und Rosuvastatin (gegen das starke Sicherheitsbedenken existieren) konnten als wirksamste Substanzen bestimmt werden.

Die Nutzenparameter Verträglichkeit und Risikofaktoren wurden ebenfalls behandelt, wobei sich aber zwischen den Therapien kein Unterschied im Sinne eines Zusatznutzens eines Statins ergab.

Fazit

Durch die Auswertung von Ergebnissen vieler verschiedener Studien ist die Darstellung des patientenorientierten Zusatznutzens sehr gut möglich.

In klinischen Studien wird auf medizinische Parameter ein wesentlich stärkeres Augenmaß gelegt als auf den Nutzen für die Patienten (Beispiel: Surrogatparameter). Dieser wird häufig, wenn überhaupt, nur als Nebenaspekt behandelt.

Steht nun der patientenorientierte Zusatznutzen einer Therapie im Fokus, ist eine umfassende Übersicht sinnvoll, die untersucht, in welchen Publikationen mit welcher wissenschaftlichen Evidenz welche Aspekte thematisiert wurden.

Der systematische Literaturreview bietet ein wissenschaftlich anerkanntes Tool, um ein umfassendes Bild vom Nutzen einer Therapie zu erhalten. Die Grenzen dieses Instruments liegen darin, dass hier auf die vorhandene Literatur zurückgegriffen wird.

Effectiveness and cost-effectiveness of initial combination therapy with interferon / peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C in Germany

A health technology assessment commissioned by the German Federal Ministry of Health and Social Security

Siebert U, Sroczynski G, im Namen der German Hepatitis C Model (GEHMO) Gruppe und des HTA Expertenpanels; International Journal of Technology Assessment in Health Care, 21:1 (2005), 55-65

Hintergrund und Ziel der Studie

Die chronische Hepatitis C ist ein wachsendes Problem im Gesundheitswesen. Geschätzte 170 Mio. Menschen sind weltweit mit dem Hepatitis C-Erreger infiziert, davon etwa fünf Mio. in Westeuropa. In Deutschland beträgt die Prävalenz des Hepatitis C-Virus geschätzte 0,5 %, also zirka 400.000 Personen. Die Inzidenz liegt bei zirka 5.000 Neuinfektionen pro Jahr.

Das Virus führt bei den Infizierten zu signifikanten persönlichen und gesellschaftlichen Belastungen und zusätzlich zu erheblichen Kosten für die Gesellschaft. Bei der Mehrheit der Patienten wird die Infektion im Laufe der Zeit chronisch. Eine kompensierte Leberzirrhose tritt bei etwa 20 % der Patienten innerhalb von 20 – 30 Jahren auf, was zu einer hohen Mortalität aufgrund von Leberinsuffizienz führt.

Als Standardbehandlung für therapienaive (nicht vorbehandelte) Hepatitis C-Patienten mit erhöhten Transaminasewerten wird eine antivirale Kombinationstherapie mit Interferon alpha und Ribavirin erachtet. Neue multinationale, randomisierte kontrollierte klinische Studien zeigen jedoch, dass eine Kombinationstherapie mit Peginterferon alpha und Ribavirin zu höheren Langzeitansprechraten / Sustained Virological Response Raten (SVR) führen.

Forschungsfragen

Die folgenden Forschungsfragen beziehen sich auf therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten. Es wurden folgende Fragen untersucht:

a) Wie verhält sich die medizinische Wirksamkeit bezüglich der SVR in einem Vergleich der untersuchten antiviralen Therapien?

b) Wie verhält sich die medizinische Wirksamkeit bezüglich der folgenden Endpunkte in einem Vergleich der untersuchten antiviralen Therapien: kompensierte Leberzirrhose, dekompenzierte Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom, Lebertransplantation, krankheitsspezifische Mortalität, Gesamtmortalität, qualitätsadjustierte Lebenserwartung?

c) Wie verhält sich die Kosteneffektivität der untersuchten antiviralen Therapien im Vergleich zur nächstbesten Behandlungsstrategie?

d) Welche der untersuchten antiviralen Therapien kann unter Berücksichtigung der medizinischen Wirksamkeit und Kosteneffektivität innerhalb des deutschen Gesundheitswesens als Standardtherapie empfohlen werden?

Vor dem Hintergrund steigender medizinischer Kosten bei gleichzeitig begrenzten Gesundheitsbudgets stellt sich die Frage, ob der klinische Nutzen die höheren Kosten der antiviralen Kombinationstherapie rechtfertigt.

Aus diesem Grund erfolgte dieser HTA-Bericht im Auftrag der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) / Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung.

Ziele

Gegenstand dieses HTA-Berichtes war die systematische Bewertung der medizinischen Wirksamkeit und der Kosteneffektivität antiviraler Therapien bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C im Kontext des deutschen Gesundheitswesens.

Methodik

Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), Metaanalysen oder HTA-Berichte zu finden, die sich mit der Bewertung von initialen antiviralen Kombinationstherapien bei Patienten mit chronischer Hepatitis C befassen. Es wurden Publikationen von 1990 bis 2002 betrachtet.

Für die Entscheidungsanalyse wurde eine modifizierte Version des German Hepatitis C-Modells (GEHMO) genutzt. Es handelt sich um ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell, welches auf einem publizierten und validierten Markov-Modell zum natürlichen Krankheitsverlauf der Hepatitis C basiert und für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems modifiziert wurde. Das Modell wurde genutzt, um Langzeitmorbidity, Lebenserwartung, qualitätsadjustierte Lebenserwartung, Lebenszeitkosten und das diskontierte inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis festzulegen. Es wurde ein lebenslanger Zeithorizont verwendet. Folgende Strategien wurden analysiert:

- a) keine antivirale Therapie
- b) Interferon-Monotherapie (3 x 3 MU pro Woche) für 48 Wochen
- c) Kombinationstherapie mit Interferon (3 x 3 MU pro Woche) und Ribavirin (1.000 – 1.200 mg pro Tag) für 48 Wochen
- d) Kombinationstherapie mit Peginterferon (180 µg pro Woche für Peginterferon α-2a; 1,5 µg / kg für Peginterferon α-2b) und Ribavirin (800 – 1.200 mg pro Tag) für 48 Wochen.

Die Wahrscheinlichkeiten des natürlichen Krankheitsverlaufs wurden mehreren publizierten Studien entnommen. Die Leberhistologie wurde durch den modifizierten histologischen Aktivitätsindex von Knodell definiert. Um den deutschen Kontext abzubilden, wurden demographische und klinische Parameter, ebenso wie Nutzwerte aus Originaldaten eines Lebensqualitäts-Surveys von chronischen Hepatitis C-Patienten ermittelt.

Das Modell beinhaltet kurzfristige Outcomes (Gesamt SVR und relative Risiken) von publizierten RCTs und Metaanalysen. Virologische Responderaten der Interferon-Monotherapie und der Kombinationstherapie mit Interferon alpha plus Ribavirin basieren auf einer Metaanalyse und einem Cochrane Review. Für die Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin wurden Daten zu den virologischen Responderaten aus zwei randomisierten klinischen multizentrischen Studien entnommen.

Direkte jährliche Kosten wurden auf Basis von Häufigkeiten der ambulanten und stationären Arztbesuche, Diagnostik, Laboruntersuchungen und Medikation errechnet. Die Häufigkeit von Gesundheitsleistungen wurden einem deutschen Expertenpanel und einer Patientenbefragung entnommen. Kosten wurden Gesundheitsdatenbanken und der "Rote Liste" entnommen. Die jährlichen Kosten wurden mit 3 % diskontiert.

Das Entscheidungsmodell wurde auf drei Ebenen validiert: auf technischer, interner und externer.

Für alle Modellparameter wurden univariate Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Multivariate Sensitivitätsanalysen wurden für alle Krankheitsprogressionsraten durchgeführt. Zusätzlich wurde ein Worst-case-Szenario mit konservativen Schätzungen zu Nutzen und Kosten der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin konzipiert.

Entscheidungsanalytische Kalkulationen wurden mit dem Programm DATA Pro for Health Care (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA) durchgeführt. SAS 8.1 wurde für statistische Analysen genutzt.

Ergebnisse

-> Systematischer Review: Neun RCTs, zwei HTA-Berichte, ein Cochrane Review, zwei Metaanalysen und sieben ökonomische Evaluationen erfüllten die Einschlusskriterien dieses HTA-Berichtes.

Es zeigten sich signifikant höhere SVR für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zur Interferon-Monotherapie (Studien: 38 - 54 % vs. 11 - 21 %, Metaanalysen: 32 - 41 % vs. 8 - 16 %).

In multizentrischen klinischen Studien lag die SVR für die Kombinationstherapie Peginterferon plus Ribavirin im Vergleich zur Kombinationstherapie Interferon und Ribavirin bei 54 % vs. 47 % bzw. 56 % vs. 44 %. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten, die mit einer Dosis von mindestens 10,6 mg Ribavirin pro kg Körpergewicht behandelt wurden, höhere SVRs hatten. 61 % der Patienten, die mit Peginterferon plus Ribavirin behandelt wurden, erreichten eine SVR im Vergleich zu 48 % der Patienten, die mit Interferon plus Ribavirin behandelt wurden. Das gepoolte relative Risiko für die Zielgröße „keine SVR“

Weitere Beispiele zur Nutzenbewertung

bei Peginterferon plus Ribavirin vs. Interferon plus Ribavirin lag bei 0,83 (95 % Konfidenzintervall im „Fixed Effects“-Modell 0,76 – 0,91 und 0,75 - 0,91 im „Random Effects“-Modell).

Die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse variierten je nach Diskontierungsrate, Therapiedauer und Populationscharakteristika. In allen Studien wurde die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin als kosteneffektiv bewertet.

Sieben Studien, darunter ein HTA-Bericht, untersuchten die Kosteneffektivität der antiviralen Kombinationstherapie mit Interferon plus Ribavirin. Gesundheitsökonomische Analysen zu einer antiviralen Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin lagen nicht vor.

Vergleich antiviraler Therapien mit keiner antiviralen Therapie

	Interferon-Monotherapie	Interferon plus Ribavirin	Peginterferon plus Ribavirin
Um in 20 Jahren einen klinischen Vorfall* zu verhindern, müssen ... Patienten behandelt werden	8	3	2
Gewinn an Lebenserwartung in Jahren	1,1	2,9	4,6
Gewinn an qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALYs)	1,2	3,0	4,8

* klinischer Vorfall ist hier definiert als Leberzirrhose, dekompenzierte Leberzirrhose, hepazelluläres Karzinom, Lebertransplantation und Tod aufgrund von Leberinsuffizienz

Inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnisse

Vergleichstherapie	zu bewertende Therapie		
	Interferon-Monotherapie	Interferon plus Ribavirin	Peginterferon plus Ribavirin
keine antivirale Therapie	5.300 EUR	keine Angabe	keine Angabe
Interferon-Monotherapie	—	11.600 EUR	9.800 EUR

-> Entscheidungsanalyse für das deutsche Gesundheitssystem: Die Ergebnisse erwiesen sich in einer Sensitivitätsanalyse als robust gegenüber Variationen der relevantesten Modellparameter. Selbst bei einer Senkung der SVR um 50 % bleibt die Kombinationstherapie aus Peginterferon und Ribavirin die kosteneffektivste Behandlungsmethode. Auch bei einem Anstieg des Anteils von Patienten mit kompensierter Leberzirrhose von 0 % auf 52 %, einem Anstieg der männlichen Patienten von 20 % auf 100 % und einem Gewichtsanstieg um 20 % bleibt Peginterferon plus Ribavirin die wirksamste und kosteneffektivste Behandlungsalternative.

Es wurden mehrere Sensitivitätsanalysen zu den Progressionsraten durchgeführt. Bei einem konservativen Szenario wurde die 20-Jahre-Inzidenz der kompensierten Leberzirrhose auf 7 % festgelegt. In diesem Szenario war Peginterferon plus Ribavirin die medizinisch wirksamste Behandlungsmethode mit einem inkrementellen Kosten-Nutzwert-Verhältnis von 21.150 EUR pro QALY, was die Autoren als kosteneffektiv beurteilen. Bei zusätzlicher Betrachtung einer Lebensqualitätssenkung um 2 % aufgrund einer Hepatitis C Infektion, steigt das inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis auf 26.200 EUR pro QALY an.

Das Worst-case-Szenario wurde durchgeführt, um konservative Schätzungen des Nutzens (z. B. SVR) und der Kosten der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin zu erhalten. Dabei ist die Kombinationstherapie aus Peginterferon und Ribavirin die medizinisch wirksamste Behandlungsstrategie mit einem inkrementellen Kosten-Nutzwert-Verhältnis von 27.300 EUR pro QALY im Vergleich zu der nächstbesten nicht-dominierenden Strategie, z. B. der Interferon-Monotherapie.

Kommentar

Die Veröffentlichung enthält alle notwendigen Informationen zur Beurteilung der Qualität des HTA-Berichts.

Der patientenrelevante Nutzen wurde in diesem Artikel definiert als:

- > bessere Wirksamkeit,
- > Steigerung der Lebenserwartung,
- > Gewinn an QALYs.

Der relevante Zusatznutzen ist die Kosteneffektivität der Behandlungstherapien.

Die Steigerung der Lebenserwartung und der Gewinn an QALYs sind für den Patienten der entscheidende Nutzen. Weitere Merkmalsausprägungen des Nutzens sind zwar ebenfalls für den Patienten relevant, aber nicht von dieser entscheidenden Bedeutung.

Fazit

Ein HTA-Bericht basiert auf einer systematischen Literaturrecherche und ist ein wissenschaftlich anerkanntes Tool zur umfangreichen Bewertung einer Therapie. Es wird die aktuelle Studienlage, der Stand der Wissenschaft, einer Therapie oder Behandlung dargestellt und bewertet. Ziel ist, entscheidungsrelevante Informationen auf verschiedenen Ebenen der Steuerung des Gesundheitswesens zur Verfügung zu stellen. Wie auch im systematischen Literaturreview kann im HTA-Bericht durch die Auswertung von Ergebnissen vieler verschiedener Studien der Nutzen sehr gut dargestellt werden. Im Gegensatz zum systematischen Literaturreview können hier alle Aspekte ausführlich behandelt und bewertet werden. Die Grenzen dieses Instruments liegen darin, dass hier auf die publizierte Literatur zurückgegriffen wird und somit keine neuen Studienergebnisse präsentiert werden.

Insgesamt haben HTA-Berichte in der medizinischen Wissenschaft einen hohen Stellenwert und werden als Entscheidungsgrundlage von Ärzten, Patienten und nicht zuletzt von Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen genutzt.



Autor:

Prof. Dr. Dr. Reinhard Rychlik
Institut für Empirische
Gesundheitsökonomie
Am Ziegelfeld 28
51399 Burscheid
Tel.: (0 21 74) 71 51 - 0
Fax: (0 21 74) 71 51 - 98
E-Mail: info@ifeg.de
Internet: www.instfeg.de

© Institut für Empirische
Gesundheitsökonomie 2005

Das Institut für Empirische
Gesundheitsökonomie ist Inhaber des
Copyrights bezüglich Inhalt, Form und
Aussage dieses Konzeptpapiers.
Die unautorisierte Verwendung jedweden
Inhalts dieses Konzeptpapiers ist unter-
sagt.

Herausgeber:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)
Robert-Koch-Patz 4
10115 Berlin
Tel.: (0 30) 2 79 09 - 0
Fax: (0 30) 2 79 09 - 3 61
E-Mail: info@bpi.de
Internet: www.bpi.de

Gestaltung:

Netrixx Communications GmbH,
Hamburg

November 2005

Bundesverband der
Pharmazeutischen
Industrie e.V.

BPI