

## Der große Prostata-Irrtum

Rund 40 Jahre nach Erforschung des Prostata-spezifischen-Antigens (PSA) bewertet Prof. Dr. Richard Albin mit dem Artikel „Der große Prostata-Irrtum“ seine Entdeckung mehr als kritisch[1].

PSA, ein Protein aus Zellen der Vorsteherdrüse (Prostata), wird als Laborparameter zur Früherkennung bei Prostatakarzinomen herangezogen. Da in Österreich laut Statistik Austria 2008 Prostatakarzinome die höchste Inzidenz, und die zweithöchste Mortalität unter den Krebserkrankungen bei Männern aufwiesen, beschäftigt zuständige Fachgesellschaften unablässig die Frage, ob durch ein flächendeckendes Screening mittels PSA eine Reduktion der Mortalität erreicht werden könnte.

Prostatakarzinome haben oft einen „langsamen natürlichen Krankheitsverlauf“, sodass viele Männer mit, aber nur wenige an einem Prostatakarzinom versterben. Folglich muss nicht jedes diagnostizierte Karzinom therapiert werden. Und dies ist ein wichtiges Kriterium, da jeder therapeutische Eingriff erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität des betroffenen Mannes haben kann, denkt man nur an Impotenz und Inkontinenz als mögliche „Komplikationen“. Das therapiebedürftige Prostatakarzinom sollte hingegen möglichst frühzeitig entdeckt werden. Ein PSA-basiertes Screening-Programm

könnte die meisten Karzinome frühzeitig demaskieren, in gleichem Maße würde allerdings das Risiko von Überdiagnose und Übertherapie steigen, weil das PSA als einzelner Laborparameter keinerlei Auskunft über Dignität oder Mortalität des Karzinoms gibt.

Nach Recherche der verfügbaren Literatur und Expertenmeinungen bleibt also weiterhin fraglich, ob sich ein PSA-basiertes Screening-Programm nach Prostatakarzinomen in Zukunft etablieren wird.

Vor allem aus 2 Studien erhoffte man sich bisher Antwort auf diese Frage, aus der ERSPC-Studie (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) und aus der PLCO-Studie (Prostate-, Lung-, Colorectal- and Ovarian Cancer Screening Trial).

Während Ergebnisse der PLCO keinen signifikanten Unterschied im Endpunkt Mortalität erkennen ließen, verhiessen erste Ergebnisse aus der ERSPC im März 2009 eine Mortalitätsreduktion um 20%, verbunden jedoch mit einem hohen Risiko an Überdiagnose und Übertherapie[2]. Dies könnte man als Appell in Richtung Screening werten, würde nicht auch das damit verbundene Risiko der Überdiagnose erwähnt. Risiko deshalb, weil die Wahrscheinlichkeit ein Prostatakarzinom zu bekommen relativ hoch ist, daran zu versterben allerdings äußerst gering. Bei-

spielsweise erkranken etwa 16% der US-amerikanischen Männer im Laufe ihres Lebens an einem Prostatakarzinom, an dessen Folgen versterben werden jedoch nur etwa 3% dieser Männer. Da ein Screening möglichst jeden Erkrankten erfassen soll, werden als logische Konsequenz zahlreiche Männer mit einer Diagnose stigmatisiert, und nehmen, abgesehen von der psychosozialen Belastung, zahlreiche Risiken durch diagnostische und therapeutische Eingriffe auf sich und erfahren oft enorme Verluste in der Lebensqualität, hält man sich Impotenz und Inkontinenz als Nebenwirkung eines radikal-operativen Eingriffs vor Augen.

Denn in Zahlen ausgedrückt würde eine 20%ige Mortalitätsreduktion im Sinne der ERSPC-Studie bedeuten, dass sich 1410 Männer dem Screening unterziehen, davon 48 operiert werden bzw. im Sinne der „active Surveillance“ zumindest biopsiert werden, damit letztendlich 1 Patient vor dem Tod bewahrt werden kann[3]. Zweifelsohne gilt es jeden Tod durch ein Karzinom zu verhindern, der Preis den 47 weitere Männer mit oben genannten psychischen und physischen Belastungen dafür bezahlen, ist jedenfalls erheblich.

In Anbetracht der eben genannten Zahlen und der damit verbundenen Problematik von Überdiagnose und Übertherapie tut sich die Frage auf, ob ein einzelner

### Inhaltsverzeichnis

Der große Prostata-Irrtum  
Epoetine und Tumoranämie

Seite 1–3  
Seite 3–4

Eröffnung der Österreichischen Cochrane  
Zweigstelle in Krems Seite 5–8

Laborparameter Basis bzw. Inhalt eines Screening-Programms sein kann.

Der Natur eines Screenings entsprechend sollte ein Testverfahren möglichst viele erkrankte Personen durch ein positives Testergebnis als 'krank' erkennen, die Sensitivität sollte also möglichst hoch sein. Andererseits sollten Personen, die ein negatives Testergebnis haben auch tatsächlich 'gesund' sein, sprich die Spezifität des Tests sollte ebenfalls hoch sein. Das ideale Screening würde zu 100% spezifisch als auch sensitiv sein, allerdings wissen Mediziner um die Unmöglichkeit einer solchen Testgüte. Holström et al.[4] haben sich in der Väserbotten-Studie näher mit der Testgüte des PSA beschäftigt. Wollte man im Falle des PSA eine Spezifität von 95% erreichen, gelänge dies bei einem PSA-cut-off von 5ng/ml, jedoch auf Kosten einer Sensivität von 33%. Um eine höhere Sensivität von beispielsweise 59% zu erreichen müsste man einen PSA-cut-off von 3ng/ml wählen, mit dem Nachteil einer Spezifität von nunmehr 87%. Wenig zufrieden stellend verhält es sich auch mit den Likelihood-Ratios, die unabhängig von der Prävalenz einer Erkrankung als Indikator für die Nützlichkeit des Tests dienen. Für keinen der PSA-cut-off-Werte konnten Likelihood-Ratios errechnet werden, die formal den Ansprüchen eines Screening-Parameters genügten. Ein weiterer Störfaktor im Rahmen der PSA-Bewertung ist die Vortestwahrscheinlichkeit. Denn wie viele Patienten wissen, dass sie vor der Blutabnahme keine Medikamente, wie z.B. Ibuprofen, einnehmen dürfen, oder dass Ejakulation, Rad fahren oder auch ein Harnwegsinfekt den PSA-Wert erhöhen kann.

In Anlehnung daran sollte insgesamt der Ruf nach Aufklärung rund um das Thema Prostatakarzinom lauter werden. Immerhin ist es, nicht zuletzt durch PSA und Ultraschall, die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Österreich.

Besseres Verständnis für den natürlichen langsamen Krankheitsverlauf, den eingeschränkten prädiktiven Wert von nicht-invasiven Untersuchungsmethoden wie PSA und Sonographie, sowie das Wissen um operative und postoperative Risiken und Komplikationen würde den Laien befähigen, nach Beratung durch den Arzt

auch wirklich selbst mit zu entscheiden. Ärzte nehmen in dieser Situation eine spezielle Schlüsselrolle ein, da es ihnen obliegt unter Berücksichtigung des Alters, der Komorbidität und des familiären Risikos des Patienten das individuelle Gesamtrisiko zu beurteilen (siehe [www.prostatecancer-riskcalculator.com/via.html](http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/via.html)). Sie sind als aktives Bindeglied gefordert, unzureichend prädiktive Untersuchungsbefunde (PSA, transrektaler Ultraschall, digitale rektale Untersuchung) mit dem persönlichen Risiko des einzelnen Patienten zu verbinden und daraus einen Risiko-basierten Screening-Algorithmus zu entwickeln, wie er von Roobol et al.[5] gefordert wird. Eine Forderung, deren Erfüllung den zwei negativsten Effekten eines breit angelegten Screenings entgegensteuern könnte, nämlich dem Problem von Überdiagnose und Übertherapie.

Ein Screening nach Prostatakarzinomen anhand des PSA scheint sich aufgrund fehlender Evidenz also nicht etablieren zu wollen.

Auch der Versuch von Djulbegovic et al.[6], mittels einer Metaanalyse Evidenz für den Vorteil eines Prostata-Screenings auf krankheitsbezogene-, als auch Gesamtmortalität zu finden, scheiterte. Wenig erstaunlicherweise kamen sie zu dem Schluß, dass Screening zu einer relativen Zunahme an diagnostizierten Prostatakarzinomen um 46% führte, was 20 zusätzliche Karzinome unter 1000 gescreenten Männern bedeutet. Und dabei handelt es sich, wie eine Subgruppenanalyse zeigte, vornehmlich um Karzinome im Stadium I, die den Endpunkt Mortalität kaum beeinflussen.

Orientiert man sich an Expertenmeinungen, so äußerte sich Prof. Freddie Hamdy, Vorstand der Abteilung für klinische Wissenschaft an der Medizinischen Universität Sheffield, am diesjährigen europäischen Urologenkongreß in dem Sinne, dass die Nachteile des Screenings die Vorteile überwiegen. Der aus der ERSPC-Studie prognostizierte Mortalitätsbenefit sei möglicherweise irreführend hoch, da das tatsächliche Ausmaß des Nutzens sich erst nach einem 10- bis 15-jährigen Follow-up beurteilen ließe[7]. Zukünftig wird man also über die Sinnhaftigkeit eines PSA-Screenings weiter-

hin bewegt diskutieren und die nächsten Auswertungsergebnisse aus ERSPC- und PLCO-Studie darf man mit Spannung erwarten.

Zusätzlich ist die Hoffnung auf neue Erkenntnisse an zwei weitere große Studien geknüpft: Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT)[8] und Prostate testing for cancer and Treatment ( ProtecT)[9].

Die derzeitige Studienlage zeigt also, dass das letzte Wort in dieser Sache nicht gesprochen ist und somit wird der Wert des PSA als Vorsorgemarker nach wie vor kontroversiell diskutiert!

## Wichtige Botschaften:

- Nicht jedes diagnostizierte Prostatakarzinom muss therapiert werden, da aufgrund des langsamen natürlichen Krankheitsverlaufs viele Männer mit, jedoch nur wenige an einem Prostatakarzinom versterben.
- Bei einem PSA-basierten Screening überwiegen die Nachteile die Vorteile, da mit dem Nachteil der Überdiagnose gleichzeitig auch Übertherapie verbunden ist, was sich nachhaltig auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirkt (Inkontinenz, Impotenz).
- PSA als einzelner Laborparameter entspricht aufgrund seiner unzureichenden Spezifität als auch Sensivität nicht den Anforderungen an einen Screening-Parameter und gibt darüber hinaus keinerlei Auskunft über Dignität bzw. Mortalität des Prostatakarzinoms.
- Rund um das Thema Prostatakarzinom bedarf es vermehrter Aufklärung, damit der betroffene Patient auch kompetent am Entscheidungsprozeß teilnehmen kann.
- Die Schlüsselrolle im Umgang mit PSA spielt der Arzt, der ein isoliert organisches Risiko mit dem Gesamtrisiko des Patienten verbinden, und damit über die Notwendigkeit weiterer Schritte entscheiden kann.
- Screening führt zu bis zu 46% mehr diagnostizierten Karzinomen, vornehmlich Karzinome im Stadium I, welche

wenig Einfluß auf den Endpunkt Mortalität haben.

- Bei einmalig gemessener signifikanter Erhöhung des PSA Wertes sollten unbedingt mehrere engmaschige PSA-Kontrollen (alle 3 Monate ) erfolgen, da es vielmehr der PSA Verlauf ist, der zur weiteren diagnostischen Entscheidungsfindung beiträgt.
- Die Bewertung und richtige Beurteilung eines suspekten PSA-Verlaufs sollte nur in Kombination mit allen anderen urologischen Untersuchungen (digital rektale Untersuchung, transrektaler Ultraschall ) erfolgen.

## Literatur:

- [1] „Der große Prostata-Irrtum“, Sozmad, Aktuelles aus Sozialmedizin und Public Health, 12. März 2010
- [2] H. Schröder et al., Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. N Engl J Med 2009; 360:1320-1328
- [3] White Paper: To Screen or Not to Screen? Prof Chris Bangma, one of the ERSPC directors, sets this challenge for health authorities in the light of their recent study into the benefits of population based screening for prostate cancer.
- [4] Benny Holmström et al., Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. BMJ 2009; 339:b3537
- [5] Monique J. Roobol et al., A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. Eur Urol. 2010 Jan;57(1):79-85. Epub 2009 Sep 1.
- [6] Mia Djulbegovic et al., Screening for prostate cancer: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. BMJ 2010;341:c4543

[7] Reich, Bettina, Prostatakarzinom: Screening & Prävention - keine allgemeine Empfehlung zum momentanen Zeitpunkt, EAU-Kongress, 16.–20. April 2010, Barcelona. <http://haematologie-onkologie.universimed.com/artikel/prostatakarzinom-screening-pr%C3%A4vention-keine-allgemeine-empfehlung-zu> (Zugang am 14.02.2011)

[8] Wilt TJ, et al., The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial:VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. Contemp Clin Trials. 2009 Jan;30(1):81-7. Epub 2008 Aug 23.

[9] University of Bristol, ProtecT Study (Prostate testing for cancer and Treatment) <http://www.epi.bris.ac.uk/protect/index.htm> (Zugang am 10.02.2011)

# Epoetine und Tumoranämie

Die Pharmaindustrie ist eine forschungsintensive Industriesparte. Ca. 15 % des Umsatzes werden für Forschung und Entwicklung aufgewendet (1,2). Das ist ein Vielfaches von dem, was zB die Autoindustrie, die Telekommunikation oder die Informationstechnologie investiert. Dies führt unter anderem zu einem stetigen und schnellen Produktwechsel. Doch nicht nur die Produkte ändern sich laufend, manchmal ändert sich die medizinische Beurteilung von Medikamenten und deren Einsatzgebiet. Einige bekannte Beispiele sind:

- Nitrate in der Langzeittherapie der KHK
- Betablocker bei Herzinsuffizienz
- Alphablocker in der Hypertonie
- ESAs (Erythropoiesis stimulating agents) in der Onkologie

Natürlich spiegeln sich die neuen Erkenntnisse in der Fachinformation und den Bewertungen und Empfehlungen der Zulassungsbehörden, Fachgesellschaften

## Die Bewertung der ESAs in der Onkologie einst und jetzt:

Früher (3-8)	aktuell (9-14)
• Unterstützung bei kurativen Therapien, damit die Anämie kein limitierender Faktor für die Chemotherapie-dosierung ist	• Einsatz bei kurativen Therapien kontraindiziert
• Einsatz bei Tumoranämie ohne Chemotherapie, um Lebensqualität zu steigern	• kein Einsatz bei Anämien, die nicht in Verbindung mit einer Chemotherapie stehen
• Einsatz bei hämatologischen Erkrankungen	• kein Einsatz bei myeloischen Erkrankungen
• Therapieziel: Hb-Erhöhung auf 11-13 mg/dl	• Therapieziel: niedrigste Dosierung, um Transfusionen zu verhindern
• möglicherweise lebensverlängernde Therapie	• schlechtere Prognose durch ESA-Therapie
• auf Grundlage langjähriger Erfahrung „gesicherte“ Verbesserung der Lebensqualität	• auf Grundlage kontrollierter Studien und systematischer Übersichtsarbeiten keine Verbesserung der Lebensqualität

und Experten wider. Die vielleicht größere Herausforderung zum Change-Management ist die Umsetzung in der Realversorgung, die von einem weiteren

Faktor überlagert wird, der Verfügbarkeit von Biosimilars.

## Im August 2008 wurde das erste Biosimilar in den EKO aufgenommen, mittlerweile stehen mehrere ESAs für die Therapie der Chemotherapie-bedingten Anämie zur Verfügung:

Präparat	übliche Dosierungen	Monatstherapiekosten <sup>a</sup> in € pro Patient
Abseamed (Epoetin alfa)	3x10.000 IE/Woche	791,20
Aranesp (Darbepoetin alfa)	150 mcg/Woche	1.159,25
	300 mcg/3 Wochen	789,27
	500 mcg/3 Wochen	1.210,47
Binocrit (Epoetin alfa)	3x10.000 IE/Woche	688,30
	3x20.000 IE/Woche	1.310,50
	30.000 IE/Woche	655,25
	40.000 IE/Woche	837,15
Eporatio (Epoetin theta)	3x10.000 IE/Woche	688,35
	20.000 IE/Woche	445,05
	30.000 IE/Woche	655,25
Erypo (Epoetin alfa)	3x10.000 IE/Woche	1.067,60
	40.000 IE/Woche	1.202,25
Neorecormon (Epoetin beta)	3x10.000 IE/Woche	1.067,60
	3x20.000 IE/Woche	2.169,00
	30.000 IE/Woche	1.084,50
Retacrit (Epoetin zeta)	3x10.000 IE/Woche	791,20
	3x20.000 IE/Woche	1.533,00
	30.000 IE/Woche	766,50
	40.000 IE/Woche	980,55

<sup>a</sup> Basis Kassenverkaufspreis ohne USt, Basis April 2011, für vier Wochen Therapie

Da die europäische Zulassungsbehörde EMA unter Berücksichtigung der gemeinsam mit den Anbietern erstellten rechtlichen und organisatorischen Rahmenbedingungen nur dann die Zulassung erteilt, wenn die Wirksamkeit und Patientensicherheit entsprechend dem aktuellen Stand der Wissenschaft gesichert ist, kann auf die Vorteile der kostengünstigen Therapieoptionen nach Patentablauf hingewiesen werden:

- Die jährlichen Kosten von ca. € 10 Mio. für die angeführten Wirkstärken von Aranesp könnten durch die Verordnung von einem kostengünstigen ESA halbiert werden.
- Die jährlichen Kosten von ca. € 9 Mio. für die angeführten Wirkstärken von Erypo und Neorecormon könnten durch die Verordnung von einem kostengünstigen ESA um über € 3 Mio. reduziert werden.
- Die empfohlene Dosierung von Eporatio ist laut Fachinformation 20000IE/Woche. Damit wird auch die

aktuelle Therapiezielsetzung der niedrigen Dosierung zur Verhinderung der Transfusionsbedürftigkeit berücksichtigt – und die Therapiekosten sind am niedrigsten.

Die Empfehlung der Sozialversicherungsträger zum Einsatz der ESAs lautet daher:

- kritischer Einsatz der ESAs
- bevorzugte Ersteinstellung mit einer kostengünstigen Verschreibungsalternative, zB einem Biosimilar

### Literatur

- 1 Pharma 2005 An Industrial Revolution in R&D [http://www.trinity.edu/sbachrac/drugdesign/Drug%20Costs%20Articles/PWC\\_Pharma\\_2005.pdf](http://www.trinity.edu/sbachrac/drugdesign/Drug%20Costs%20Articles/PWC_Pharma_2005.pdf) (Zugang am 9.3.2010)
- 2 Global R&D spending by top 25 corporations: 2006 <http://www.nsf.gov/statistics/seind10/c4/tt04-15.htm> (Zugang am 9.3.2010)
- 3 EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer.* 2004 Oct; 40(15):2201-16.
- 4 Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group *J Clin Oncol.* 1997 Mar; 15(3):1218-34
- 5 Epoetin Beta Drugs 2004;64 (3): 323-346
- 6 Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and qua-

lity of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *J Clin Oncol.* 2001 Jun 1; 19(11):2865-74

7 Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study *Br J Haematol.* 2003 Aug; 122(3):394-403.

8 Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group *J Clin Oncol.* 1998 Oct; 16(10):3412-25

9 Drug therapy for the management of cancer-related fatigue *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jul 7; CD006704

10 Information on Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA) Epoetin alfa (marketed as Procrit, Epopen) Darbepoetin alfa (marketed as Aranesp) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109375.htm> (Zugang am 15.2.2011)

11 Patterns of use and risks associated with erythropoiesis-stimulating agents among Medicare patients with cancer *J Natl Cancer Inst.* 2009 Dec 2; 101(23):1633-41

12 Recombinant Human Erythropoiesis Stimulating Agents in Cancer Patients: Individual Patient Data Meta-Analysis on Behalf of the EPO IPD Meta-Analysis Collaborative Group American Society of Hematology (ASH) 50th Annual Meeting and Exposition <http://ash.confex.com/ash/2008/webprogram/Paper15815.html> (Zugang am 15.2.2011)

13 Proposed Decision Memo for Erythropoiesis Stimulating Agents (ESAs) for non-renal disease indications <http://www.cms.hhs.gov/determinationprocess/downloads/id203d.pdf> (Zugang am 15.2.2011)

14 Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia *JAMA* 2008; 299, 8:914-924 <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/short/299/8/914> (Zugang am 15.2.2011)

# Eröffnung der Österreichischen Cochrane Zweigstelle in Krems

Mag. Christian Boukal, OÖGKK

Die Cochrane Collaboration stellt Informationen und fundierte Bewertungen zu medizinischen Therapien zur Verfügung. Unter dem Motto „Optimale Entscheidungen brauchen Wissen“ vernetzt sie seit 1970 weltweit mehr als 15.000 Ärzte und Wissenschaftler. Das „Flaggschiff“ der evidenzbasierten Medizin erhält nun auch in Österreich eine Zweigstelle. Heimischen Ärzten soll der Zugang zum Netzwerk erleichtert und die wissenschaftliche Fundierung von Therapieentscheidungen in Österreich gestärkt werden. Die Cochrane Zweigstelle wurde am 14. Dezember 2010 unter dem Titel „Optimale Entscheidungen brauchen Wissen“ an der Donau-Universität Krems mit folgenden Vorträgen eröffnet:

- ▶ Sir Iain Chalmers, Editor, James Lind Library
  - The James Lind Library – explaining the rationale for and evolution of systematic reviews
- ▶ Univ.-Prof. Dr. Marcus Müllner, Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)
  - Gibt es evidenzbasierte Entscheidungsfindung? Beispiele aus Österreich und der EU
- ▶ Univ.-Prof.in Dr.in Ruth Gilbert, University College London
  - Could a systematic review have prevented the epidemic of sudden infant death syndrome?
- ▶ Dr. Gerd Antes, Universität Freiburg, Deutsches Cochrane Zentrum
  - Evidenz ist essentiell – von der Idee zum globalen Netzwerk: Die Cochrane Collaboration
- ▶ Dr. Wolfgang Gaissmaier, Max Planck Institut
  - Warum wir verständliche Informationen brauchen

Wer krank wird und medizinische Hilfe sucht, will die bestmögliche Behandlung. Doch welche Therapie ist am besten, welche Arznei wirkt, welche Nebenwirkungen können auftreten? Und aus Sicht der Patienten: Wem kann ich glauben? Die extrem schnellen Fortschritte in der Medizin, die große Zahl an Studien und die Komplexität klinischer Fragestellungen machen es für Ärzte und Patienten oft gleichermaßen schwierig, die beste Entscheidung über eine Therapie zu treffen. Hier setzt die Arbeit der Cochrane Collaboration an.

## Nicht alle Studien veröffentlicht

Klinische Studien sind Verfahren, mit denen Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten und anderen Behandlungsformen gewonnen werden. Derzeit gibt es geschätzte 400.000 bis 1.000.000 Studien zu medizinischen Behandlungsformen. Sie werden zum größten Teil von der Pharmaindustrie durchgeführt. Die Gründe hierfür sind die Zulassung der Heilmittel, die Kostenerstattung durch die Krankenversicherungsträger und die Abschätzung des therapeutischen Stellenwertes. Die Studien werden in wissenschaftlichen Fachzeitschriften publiziert. Wenn die Ergebnisse allerdings nicht für das untersuchte Medikament oder eine Behandlungsmethode sprechen, unterbleibt die Veröffentlichung vielfach. Die Ratio zwischen veröffentlichten und nicht veröffentlichten Studien schätzt Sir Iain Chalmers, Mitbegründer der Cochrane Collaboration und Koordinator der britischen James Lind Initiative, auf 50:50.

## Prof. Archibald Cochrane

Der schottische Epidemiologe Prof. Archibald Cochrane kritisierte um 1970, dass Erkenntnisse aus Studien zwar vorhanden, allerdings kaum oder schwer zugänglich, nicht nach Themen geordnet und damit für die Gesundheitsversorgung kaum verwertbar sind. Tatsächlich hätten Studien bereits auf Nicht-Wirksamkeit oder sogar Schädlichkeit von Interventionen hingewiesen, die trotzdem noch immer weitergeführt wurden. Der Grund dafür lag seiner Meinung nach in der langsamen Umsetzung neuer Forschungserkenntnisse in die Praxis bei gleichzeitiger Wissensakkumulation durch die rasch fortschreitende Forschung – somit der rapiden Alterung vorhandenen Wissens.

## Unüberschaubare Informationsflut

Cochrane und Kollegen führten diesen Missstand auf die verbesserungswürdigen Methoden in Durchführung und Veröffentlichung klinischer Studien sowie Schwierigkeiten, diese Veröffentlichungen aufzufinden, zurück. Darüber hinaus führt die große und ständig steigende Zahl publizierter Studien zu einer Informationsflut, die praktizierende Mediziner nicht mehr überblicken können.

## Die Cochrane Collaboration

Ärzte, Wissenschaftler und andere Mitarbeiter des Gesundheitswesens begannen 1992 ein weltweites Netzwerk,

das sie nach Archibald Cochrane „The Cochrane Collaboration“ (i.S.v. „Zusammenarbeit“) nannten, zu knüpfen. Das Ziel war hoch gesteckt: Medizinisch relevante Forschungsergebnisse sollten geordnet, zusammengefasst und ausgewertet werden. Dann könnten diese Ergebnisse in leicht zugänglicher Form allen Nutzern von Gesundheitsinformationen zur Verfügung gestellt werden. Seither erarbeiten die Mitglieder der Cochrane Collaboration Systematische Übersichtsarbeiten. Die Studien werden ausgewertet und die statistischen Daten zusammengefasst. So kann die Wirksamkeit einer Behandlungsform auf einer breiteren Datenbasis eingeschätzt und beurteilt werden. Die Übersichtsarbeiten werden in einer elektronischen Bibliothek, der „Cochrane Library“ im Internet oder auf CD-ROM veröffentlicht. Mittlerweile sind 2.500 solcher Arbeiten entstanden, weitere 2.000 sind angemeldet, das heißt im Bearbeitungsstadium. Die Cochrane Library ist kostenpflichtig, jedoch gibt es Kurzzusammenfassungen für professionelle Nutzer mit medizinischem Hintergrund (Abstracts) und für Laien (Plain Language Summaries), die kostenlos unter [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com) einsehbar sind.

## Kein Interessenskonflikt durch eigene Finanzierung

Jeder Autor einer Cochrane-Übersichtsarbeit, jede Review-Gruppe und jedes Zentrum muss sich um eigene Finanzierung bemühen, die nicht aus kommerziellen Quellen stammen darf. Dadurch wird die Unabhängigkeit der Collaboration sowie die Vermeidung von Interessenkonflikten gewährleistet. Die Mitarbeit bei der Non-Profit-Organisation ist freiwillig, die Rechte an den erstellten Arbeiten bleiben bei den Autoren.

Als Basis für ein objektives Bild einer Diagnostik oder Therapie dienen alle weltweit verfügbaren Daten zu einer Fragestellung – nach Möglichkeit aus randomisierten Studien. Die Reviews werden in Gruppen problemorientiert (z. B. Mamma-Karzinom), interventionsbasiert (etwa Ernährung) oder an Bereichen der medizinischen Versorgung (z. B. Primärversorgung) orientiert verfasst. Die Mitarbeit in einer Review-Gruppe ist unabhängig von lokalen Verhältnissen, allerdings ist eine internationale Zusammensetzung gewünscht. Die Gruppen werden von einem Redaktionsteam betreut, das für Begutachtung und Veröffentlichung der Übersichtsarbeiten in der Cochrane-Datenbank verantwortlich ist. Die weltweiten Cochrane-Zentren koordinieren und organisieren die Arbeit der Review-Gruppen. Sie stellen darüber hinaus sicher, dass nur korrekt durchgeführte, qualitativ hochwertige Übersichtsarbeiten Eingang in die Cochrane-Datenbank finden. Cochrane-Zentren in Europa existieren bisher in Amsterdam, Barcelona, Freiburg, Kopenhagen, Lyon, Mailand, Oxford – seit 14. Dezember 2010 auch in Krems.

## Erste und einzige Cochrane Zweigstelle in Österreich

„Österreich braucht die Welt, aber die Welt braucht auch Österreich“, so Sir Iain Chalmers bei der Eröffnung der Cochrane Collaboration-Zweigstelle in Krems.

Um evidenzbasierte Medizin in Österreich zu stärken, etabliert das Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie an der Donau-Universität Krems nun eine Cochrane Zweigstelle. Diese soll österreichische Wissenschaftler dabei unterstützen, wissenschaftlich fundierte und unabhängige

Informationen zu erstellen, und Grundlagen für evidenzbasierte Entscheidungen im österreichischen Gesundheitssystem liefern. Unter [www.cochrane.at](http://www.cochrane.at) sind die Informationen seit kurzem abrufbar.

„Der Aufbau der österreichischen Cochrane Zweigstelle ist eine enorm wichtige Investition in die Zukunft und in die Qualität der österreichischen Gesundheitsversorgung“, betont Prof. Dr. Gerald Gartlehner, Leiter des Departments an der Donau-Uni Krems. „Jeder Patient, jede Patientin hat ein Recht darauf, nach bestem verfügbarem Wissen behandelt zu werden. Ein modernes Gesundheitssystem muss Ärztinnen und Ärzten daher Zugang zu diesem Wissen bieten.“

Der Rektor der Donau-Universität Krems, Univ.-Prof. Dr. Jürgen Willer ist überzeugt, dass die Zweigstelle eine wichtige Rolle im Gesundheitssystem spielen wird. „Und dies heißt vor allem: Praktizierende österreichische Ärztinnen und Ärzte werden internationale, aktuelle, unabhängige medizinische Informationen zum Nutzen ihrer Patientinnen und Patienten schnell und unbürokratisch zur Verfügung haben.“

### QUELLEN:

<http://www.donau-uni.ac.at/de/department/evidenzbasiertemedizin/cochrane/index.php>  
<http://cfdg.cochrane.org/de/cochrane-collaboration>  
<http://www.cochrane.de/de/patienteninformationen>

# Arzneimittelwechselwirkungen in der Praxis: Allopurinol und ACE-Hemmer

Die Wechselwirkung zwischen Allopurinol und ACE-Hemmern gehört zu den häufigsten potenziellen Interaktionen. Sie tritt in rund 9 % aller angezeigten Interaktionsmeldungen auf und wird als mittelsschwer bewertet (1). Dies bedeutet, dass eine Überwachung und eventuelle Anpassung der Therapie notwendig sind. Bei Interaktionen dieser Einstufung sind generell Maßnahmen wie Wechsel auf alternative Arzneimittel, zeitliche Trennung der Einnahme, Dosisanpassung, Dosisbegrenzung oder Überwachung auf unerwünschte Wirkungen erforderlich (2).

Die Heilmittelabrechnungsdaten der neun Gebietskrankenkassen mit insgesamt rund 6,6 Mio. versicherten Personen zeigen, dass von Jänner bis September 2010 für insgesamt 23.098 Patientinnen und Patienten Allopurinol mit einem ACE-Hemmer gleichzeitig für mindestens 2 Monate verordnet wurde.

## Erhöhte Gefahr von immunologischen Reaktionen vor allem bei Erstverordnungen

Bei gemeinsamer Verabreichung von ACE-Hemmern und Allopurinol besteht die erhöhte Gefahr von immunologischen Reaktionen wie Leukopenie und Hautreaktionen. Die Interaktion kann in-

nerhalb von Tagen bis mehreren Wochen auftreten. Bei Therapien mit den beiden Interaktionspartnern, die länger als drei Monate dauern, ist eine Wechselwirkung eher unwahrscheinlich. Besondere Vorsicht ist daher bei Erstverordnungen der Kombination geboten: Es wird empfohlen, vor Beginn der gleichzeitigen Behandlung und während der Therapie in regelmäßigen Abständen Blutbildkontrollen durchzuführen. Außerdem sollen die Patientinnen und Patienten darüber informiert werden, dass sie bei Auftreten von Hautreaktionen oder Infektionen (zB Fieber, Halsschmerzen) umgehend ihre Ärztin/ihren Arzt informieren, damit bei Bedarf sofort ein Blutbild erstellt werden kann. Bei einer Neutropenie oder Verdacht darauf sollen beide Arzneimittel abgesetzt werden. Der Mechanismus für das Zustandekommen dieser Interaktion ist bislang nicht bekannt. Grundsätzlich können aber auch Allopurinol und ACE-Hemmer alleine immunologische Reaktionen hervorrufen (2, 3).

## Niereninsuffizienz als Risikofaktor

Niereninsuffizienz stellt einen Risikofaktor für die Interaktion dar. Zu Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern sollte ohnehin das Serumkreatinin engmaschig kontrolliert werden. Ähnliches gilt auch für den Therapiebeginn mit einem Urikostatikum: Hier wird bei Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion empfohlen.

## Keine medikamentöse Therapie bei asymptomatischer Hyperurikämie

Die asymptomatische Hyperurikämie stellt keine Indikation für eine medikamentöse harnsäuresenkende Therapie dar. Diese ist erst bei manifester Gichtkrankung bei Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Gichtanfällen im Verlauf eines Jahres angezeigt, sowie bei destruierenden Gelenksveränderungen mit/ohne Tophi und bei Bestehen einer Uratnephropathie mit/ohne Harnsäuresteinen. Teil des Therapiemanagements sollten jedenfalls Allgemeinmaßnahmen sein wie die Reduktion von purinreichen Kost, die Einschränkung von fruktosehaltigen Getränken und Alkoholkonsum sowie eine vorsichtige Gewichtsreduktion um < 1 kg pro Monat mit leichtem Training (4).

Schon Allopurinol als Monotherapie ist der häufigste Auslöser für das Stevens-Johnson-Syndrom und eine toxisch epidermale Nekrolyse. Das Risiko für diese schweren Arzneimittelreaktionen der Haut steigt mit der Höhe der Dosierung von Allopurinol (bei > 200 mg täglich) und sinkt mit der Dauer der Anwendung. Allopurinol sollte daher nicht unkritisch zur „Laborkosmetik“ von leicht erhöhten, asymptomatischen Harnsäurewerten angewendet werden (5).

Den Heilmittelabrechnungsdaten der österreichischen Krankenversicherungsträger zufolge unterliegen die Verordnungen von Allopurinol einem stetigen Wachstum.

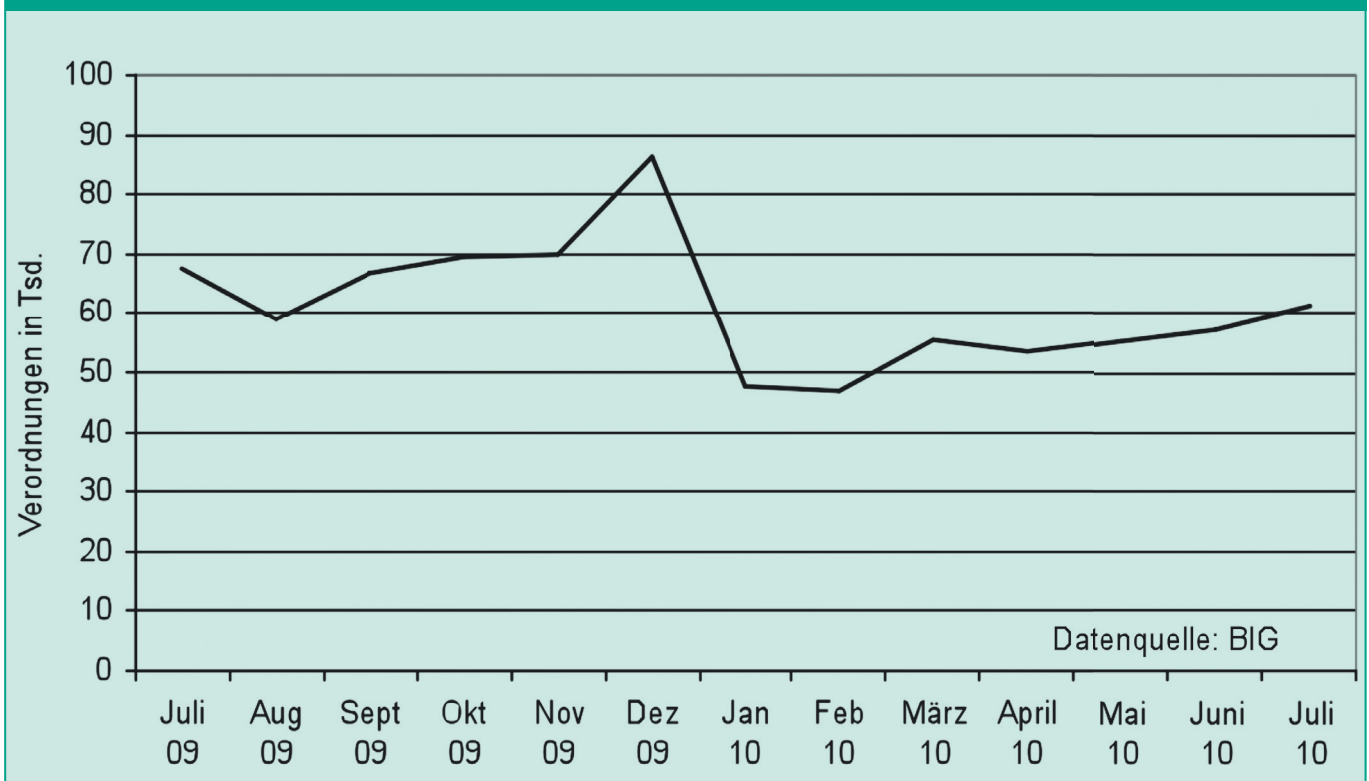
Im Jänner 2010 kam es zu einem Einbruch der Verordnungszahlen. Grund dafür waren einerseits die Anhebung der Rezeptgebühr auf € 5,00 und andererseits das Ende der Befreiung von der Rezeptgebühr für jene Personen, die im

Jahr 2009 die Rezeptgebührenobergrenze erreicht hatten. Ab März 2010 haben jedoch die Verordnungen auf Kassenkosten wieder zugenommen. Wenn man bedenkt, dass der Kassenpreis von 60 % der Allopurinol-hältigen Arzneyspezialitäten unter der Rezeptgebühr liegt und diese daher nur noch bei gebührenbefreiten Personen mit den KV-Trägern verrechnet werden, dürften die realen Verordnungszahlen wesentlich höher sein.

### Literatur:

- (1) Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen in der Praxis; Top Tipps der NÖGKK Nr. 2/2009
- (2) Austria Codex Interaktionsprogramm des Apotheker-Verlags, Stand: 09/2010
- (3) Gerdemann A. et al.: Interaktionen - Allopurinol und ACE-Hemmer; Pharmazeutische Zeitung online 18/2008, <http://www.pharmazeutischezeitung.de/index.php?id=5605>; Zugriff am 9.12.2010
- (4) Tausche, AK. et al.: Gicht – aktuelle Aspekte in Diagnostik und Therapie; Deutsches Ärzteblatt 2009, 106 (34-35): 549-555
- (5) Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, „UAW-News International“ - Allopurinol ist die häufigste Ursache für Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermale Nekrolyse in Europa und Israel; Deutsches Ärzteblatt 2009, 106 (36): A 1753-1754 Red.

## Verordnungsentwicklung von Allopurinol seit Juli 2009



[www.kgkk.at](http://www.kgkk.at)

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

**Dr. Christian Sturm**

Gesundheitsökonomie



**KÄRNTNER  
GEBIETSKRANKENKASSE**

A-9021 Klagenfurt, Kempfstraße 8  
Tel.: 050 5855-4891, Fax: 050 5855-4840  
E-Mail: christian.sturm@kgkk.at