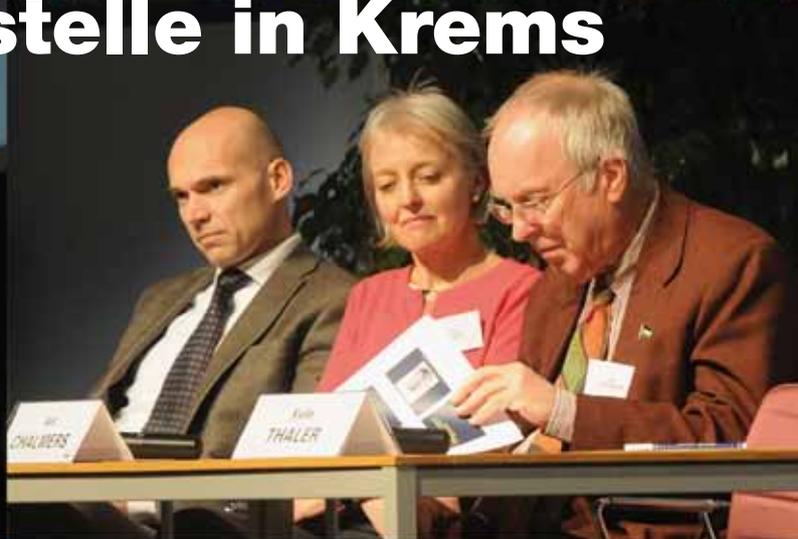


# im blickpunkt

INFORMATION FÜR VERTRAGSÄRZTINNEN UND -ÄRZTE



## Eröffnung der Österreichischen Cochrane Zweigstelle in Krems



B  K

Burgenländische  
Gebietskrankenkasse

# Inhalt

Eröffnung der Österreichischen Cochrane Zweigstelle in Krems	Seite 3
Leitlinienkonformität der Initialtherapie mit oralen Antidiabetika in Österreich	Seite 8
Der große Prostata-Irrtum	Seite 10
Epoetine und Tumoranämie	Seite 14

# Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren!

Die Cochrane Collaboration definiert sich als ein internationales Netzwerk von Wissenschaftlern und Ärzten, das sich an den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin orientiert. Das zentrale Ziel ist die Verbesserung der wissenschaftlichen Grundlagen für Entscheidungen im Gesundheitssystem. Dieses Ziel wird vor allem durch die Erstellung, Aktualisierung und Verbreitung systematischer Übersichtsarbeiten zur Bewertung von Therapien erreicht. Die Eröffnung der österreichischen Cochrane Zweigstelle an der Donau-Universität Krems ist daher eine Bereicherung für unser Gesundheitssystem.

Sieben von zehn inzidenten Diabetikern erhalten Metformin. Das ist das Ergebnis einer publizierten retrospektiven Kohortenanalyse mit den Daten von elf österreichischen Sozialversicherungsträgern. Damit wird ein Handlungsbedarf aufgezeigt, denn leitlinienkonform sollen neun von zehn Diabetiker bei der Ersteinstellung Metformin erhalten.

Screening über 200.000 Männer mit einem PSA-Test und die Wertigkeit dieses Parameters sollte geklärt sein. Mitnichten. In einem Übersichtsartikel wird dargestellt, dass sich das Prostata-Ca-Screening mit PSA und deren Konsequenzen nach wie vor auf einem sehr schmalen Grat zwischen relevantem Vorsorgeparameter und unnötiger Patientenbelastung bewegt.

Der Beitrag zu den Epoetinen in der Onkologie zeigt die Möglichkeiten zur Steigerung der Versorgungsqualität auf, der medizinischen und der wirtschaftlichen.

Freundliche Grüße

DI Berthold Reichardt  
Behandlungsökonomie

## Impressum

Kontaktadresse:

Dr. Silvia Eder, Dr. Werner Krischka  
Chefärztlicher Dienst der Burgenländischen Gebietskrankenkasse  
Telefon: 02682/608, Kl. 1050  
E-Mail: [silvia.eder@bgkk.at](mailto:silvia.eder@bgkk.at) und [werner.krischka@bgkk.at](mailto:werner.krischka@bgkk.at)

DI Berthold Reichardt, Behandlungsökonomie  
Telefon: 02682/608 Kl. 1405, E-Mail: [berthold.reichardt@bgkk.at](mailto:berthold.reichardt@bgkk.at)

Druck:

Wiener Gebietskrankenkasse  
1100 Wien, Wienerbergstraße 15–19

Satz- und Druckfehler vorbehalten

Bildquelle: Bilderbox und WGKK

Nachdruck und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher  
Genehmigung der BGKK gestattet

## Eröffnung der Österreichischen Cochrane Zweigstelle in Krems

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:

### Mag. Christian Boukal, OÖGKK

- 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.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> 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



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

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

**Sir Iain Chalmers: „Österreich braucht die Welt und die Welt braucht Österreich“**





**Zahlreiche Teilnehmer aus dem Gesundheitswesen, die sich für evidenzbasierte Medizin interessieren, waren vertreten.**



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 ausgewer-



### Dr. Gerd Antes

tet werden. Dann könnten diese Ergebnisse in leicht zugänglicher Form allen Nutzern von Gesundheitsinformationen zur Verfügung gestellt werden.

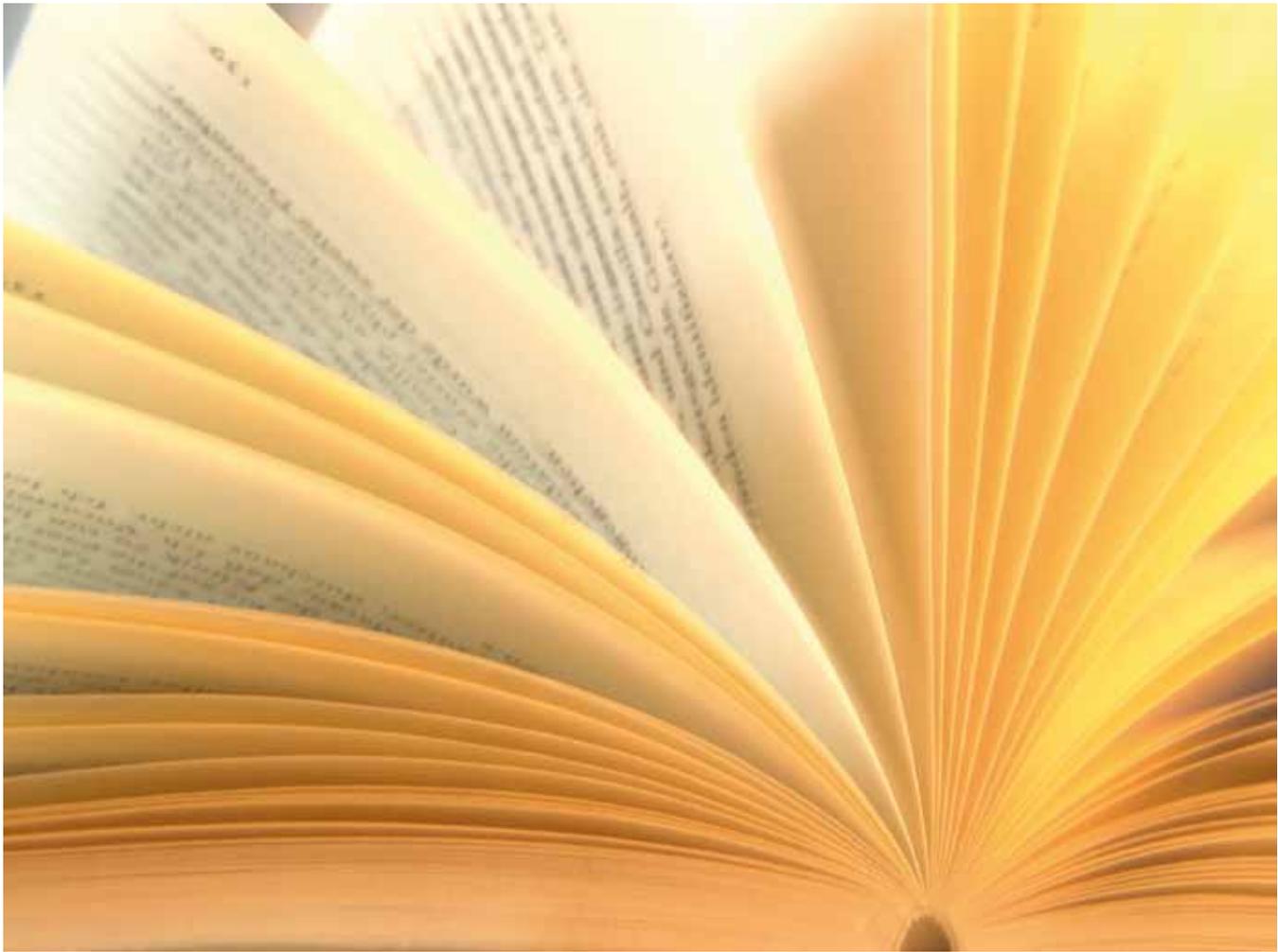
Seither erarbeiten die Mitglieder der Cochrane Collaboration systematische Übersichtsarbeiten. Die Studien werden ausgewertet und die statistischen Daten zusammengefasst. So kann die Wirksamkeit einer Behandlungsform auf einer breiteren Datenbasis eingeschätzt und beurteilt werden. Die Übersichtsarbeiten 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

### Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Ruth Gilbert



### Dr. Wolfgang Gaissmaier





## **Die „Cochrane Library“ soll Ärzten den Zugang zu wissenschaftlich fundierten Bewertungen für ihre Therapieentscheidungen erleichtern.**

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 Interessenskonflikten gewährleistet. Die Mitarbeit bei der Non-Profit-Organisation ist freiwillig, die Rechte an den erstellten Arbeiten bleiben bei den Autoren.



### **Univ.-Prof. Dr. Marcus Müllner**

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-Karzi-

nom), 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 in Kürze 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-Universität 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.“



### Univ.-Prof. Dr. Gerald Gartlehner

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://cfgd.cochrane.org/de/cochrane-collaboration>  
<http://www.cochrane.de/de/patienteninformationen>

### Univ.-Prof. Dr. Jürgen Willer: Die Zweigstelle Krems wird eine wichtige Rolle im Gesundheitssystem spielen.



# Leitlinienkonformität der Initialtherapie mit oralen Antidiabetika in Österreich

**Bereits in der Vergangenheit haben die österreichischen SV-Träger (Sozialversicherungsträger) gemeinsam mit Prof. Wolfgang Winkelmayr von der Stanford University School of Medicine/USA Versorgungsforschungsprojekte durchgeführt, in denen die medikamentöse Versorgung der österreichischen Bevölkerung bei ausgewählten Erkrankungen untersucht wurde. Nach der im Jahr 2008 veröffentlichten Analyse der medikamentösen Therapie post Myokardinfarkt wurden Anfang dieses Jahres die Ergebnisse einer Untersuchung der Initialtherapie von Typ-2-Diabetikern publiziert (1, 2).**

### Datengrundlage und Methode

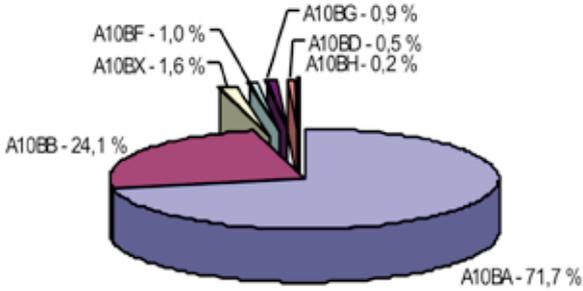
Für die Versorgungsanalyse Diabetes wurden die Heilmittelabrechnungsdaten von 11 Krankenversicherungsträgern analysiert, welche mit insgesamt rund 7,5 Mio Anspruchsberechtigten rund 90,8 % der österreichischen Bevölkerung abdecken. Die Auswertung der Daten erfolgte wie bereits beim Myokardinfarktprojekt in Kooperation mit der Argumentationsgruppe Heilmittel, einem Expertengremium, in dem fast alle SV-Träger vertreten sind. Analysezeitraum waren das gesamte Jahr 2007 sowie das 1. Halbjahr 2008. In diesem Zeitraum wurden all jene Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes identifiziert, welche erstmals auf ein orales Antidiabetikum eingestellt wurden. Bei der Definition dieser Personen als „Neueinstellungen“ war maßgeblich, dass die Patientinnen und Patienten im Zeitraum der vorangegangenen 12 Monate weder ein orales Antidiabetikum noch Insulin oder Insulinanaloga erhalten hatten.

### Ergebnisse

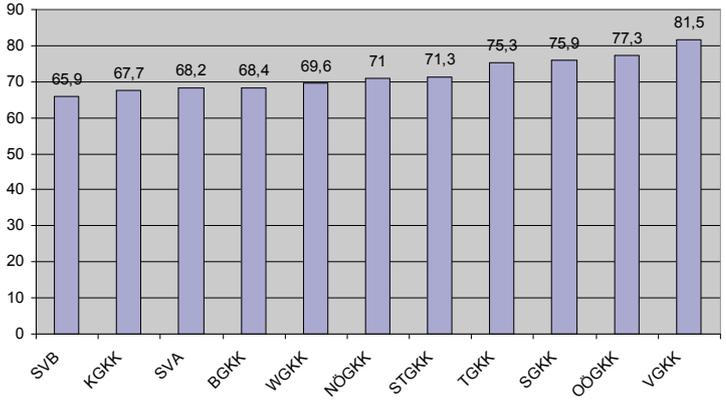
Insgesamt konnten 42.882 Neueinstellungen auf ein orales Antidiabetikum identifiziert werden. Daraus kann eine jährliche Inzidenz für therapiebedürftigen Typ-2-Diabetes in Abhängigkeit vom SV-Träger von 3,8 bis 4,4 pro 1000 Personenjahre abgeleitet werden. Das Durchschnittsalter der Neueinstellungen betrug 63,4 Jahre; 50,4 % der Personen war weiblich.

In die nächsten Untersuchungsschritte wurden nur jene Patientinnen und Patienten einbezogen, deren Verschreiber identifiziert werden konnten, sodass letzten Endes 39.077 Personen (91,1 % der ursprünglichen Kohorte) in die weitere Analyse einbezogen wurden. Die Verteilung der in der Initialtherapie verordneten Wirkstoffgruppen sah dabei folgendermaßen aus:

- 71,7 % erhielten Metformin (ATC-Code A10BA)
- 24,1 % einen Sulfonylharnstoff (A10BB)
- 0,9 % ein Thiazolidindione (A10BG)
- 1,0 % einen Alpha-Glucosidasehemmer (A10BF)
- 0,2 % einen Dipeptyl-Peptidaseinhibitor (A10BH)
- 1,6 % andere Wirkstoffe inklusive Repaglinid und Exenatid (A10BX) und
- 0,5 % eine Fixkombination von mehr als einer Wirkstoffklasse (A10BD)



Vergleicht man die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Metformin-Initialtherapie, so variieren diese von 65,9 % bei der SVB bis zu 81,5 bei der VGKK.



Insgesamt konnten 4.697 verschiedene Ärztinnen und Ärzte als Verordner der Initialtherapie identifiziert werden. Diese hatten durchschnittlich 8,3 Patientinnen und Patienten aus der Studienkohorte der inzidenten Diabetikerinnen und Diabetiker. 85,6 % von ihnen waren Allgemeinmedizinerinnen und -mediziner, 10,5 % Internistinnen und Internisten – der Rest gehörte anderen Fachgruppen an.

### Leitlinienkonformität

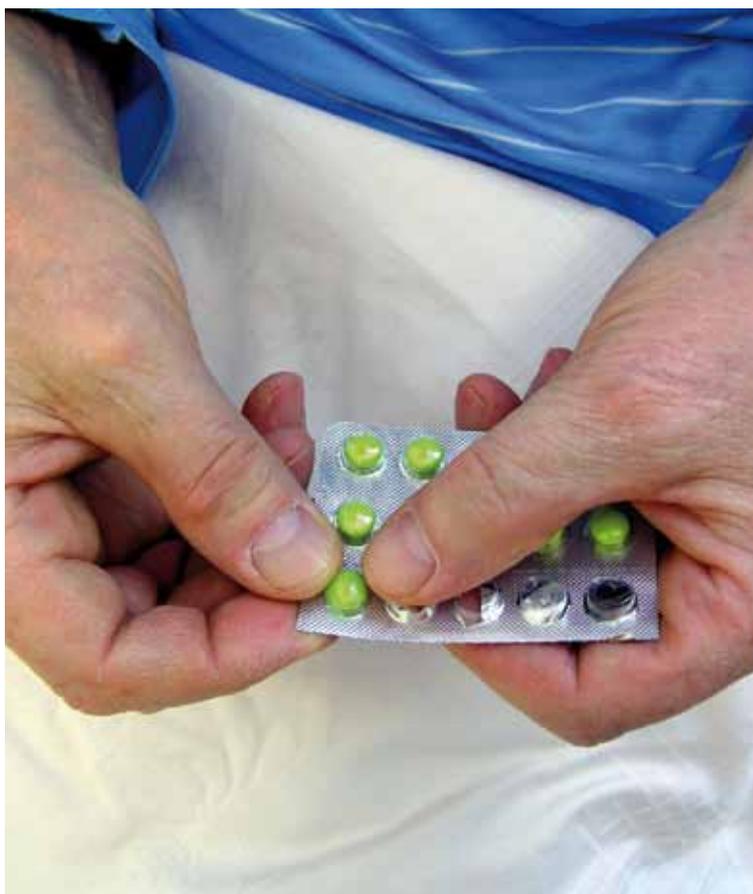
Sowohl die American Diabetes Association als auch die European Association for the Study of Diabetes empfehlen Metformin für die Firstline-Therapie, sofern nicht Kontraindikationen vorliegen. Auf Grund der extrem seltenen Nebenwirkung der Laktatazidose ist Metformin bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin > 1,5 ml/dl bei Männern und > 1,4 mg/dl bei Frauen) kontraindiziert. Bei leichter chronischer Nierenfunktionsstörung wird eine Dosierungsanpassung empfohlen. In anderen Ländern durchgeführte Studien haben ergeben, dass weniger als 5 % der Bevölkerung eine moderate bis fortgeschrittene Nierenfunktionsstörung haben. Durch prospektive Studien ist überdies ermittelt worden, dass bei unter 5 % der Patientinnen und Patienten eine Metformin-Unverträglichkeit vorliegt. Aus diesem Grund postulierten die Studienautorinnen und -autoren, dass in zumindest 90 % der Fälle Metformin als Initialtherapie verwendet werden könnte.

### Ausblick und Verbesserungspotentiale

Die Studienautorinnen und -autoren identifizierten drei Angriffspunkte für Verbesserungsmaßnahmen:

- 1) Die Verbesserung der Diabetesbehandlung generell
- 2) Jene Verschreiberinnen und Verschreiber, deren Anteil von Metformin an den Ersteinstellungen auf ein orales Antidiabetikum besonders gering ist:

Bei jenen 1.620 Verordnerinnen und Verordnern mit mindestens 10 Patientinnen und Patienten aus der Studienkohorte wurde im Detail der persönliche Anteil von Metformin an der Initialtherapie ausgewertet: Dieser schwankte von unter 35 % bis über 90 %.



## Metformin für die Firstline-Therapie

- 3) Kontinuierliche ärztliche Fortbildung: Ältere Medizinerinnen und Mediziner wiesen generell niedrigere Anteile von Metformin an den von ihnen durchgeführten Ersteinstellungen auf als jüngere. Ebenso war die Wahrscheinlichkeit, Metformin als Ersttherapie zu erhalten, bei praktischen Ärztinnen und Ärzten geringer als bei Internistinnen und Internisten.

Last but not least konnten die Studienautorinnen und -autoren feststellen, dass sich die Wahrscheinlichkeit einer Ersteinstellung auf Metformin innerhalb des Analysezeitraumes von Jänner 2007 bis Juni 2008 um 15 % verbessert hat. Dies könnte auf die Einführung des Disease Management Programms „Diabetes aktiv“ zurückzuführen sein.

#### Literatur

- (1) W.C. Winkelmayr et al., Use of recommended medications after myocardial infarction in Austria; Eur. J. Epidemiol. 2008; 23 (2): 153 – 162
- (2) W.C. Winkelmayr et al., Guideline-conformity of initiation with oral hypoglycemic treatment for patients with newly therapy – dependent type 2 diabetes mellitus in Austria; Pharmakoepidemiol. Drug Saf. 2011; 20 (1): 57 - 65

## 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 Krankheitsverlaufs“, 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 lie-

ßen, 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. Beispielsweise 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 Mortalitätssenkung 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 ein 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 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,



spricht 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.

## **Kann ein einzelner Laborparameter Basis bzw. Inhalt eines Screening-Programms sein?**

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,



## **Zukünftig wird man über die Sinnhaftigkeit eines PSA-Screenings weiterhin diskutieren.**

transrektaler Ultraschall, digitale rektale Untersuchung) mit dem persönlichen Risiko des einzelnen Patienten zu verbinden und daraus einen Risikobasierten 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 Gesamt mortalität 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 im 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 weiterhin 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 drei 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.

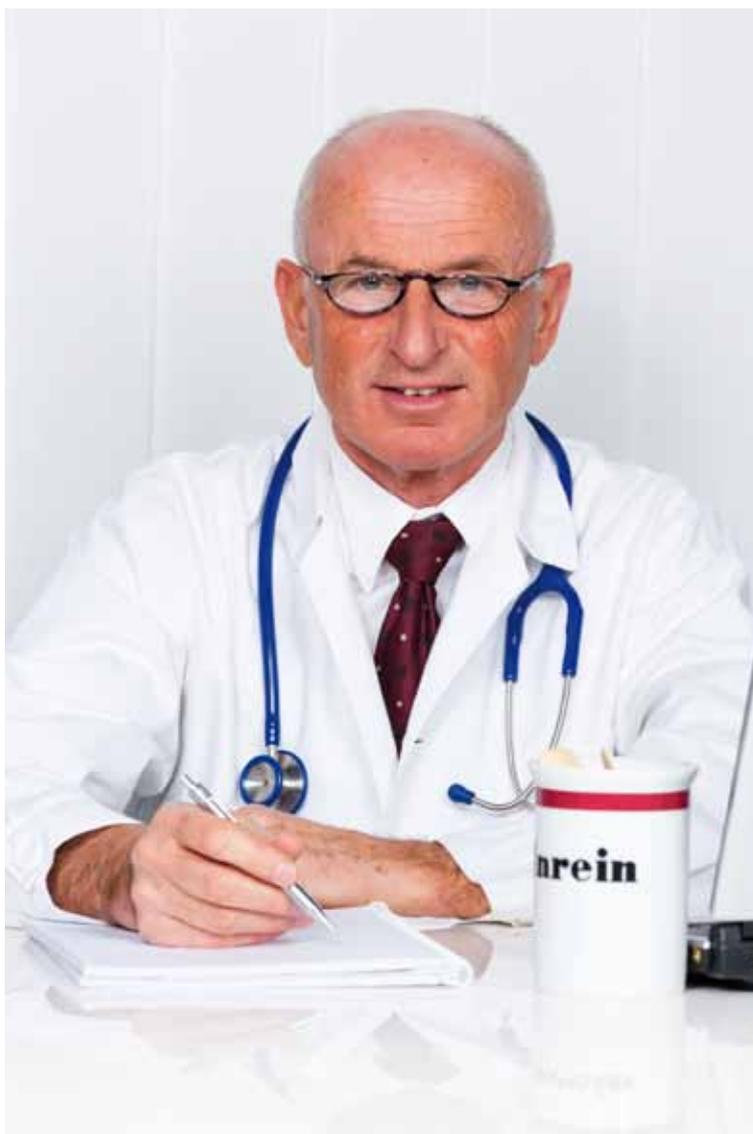
Literatur:

[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



## Die Schlüsselrolle im Umgang mit PSA spielt der Arzt.

[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 z.B. 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

Die Bewertung der ESAs in der Onkologie einst und jetzt:	
früher (3-8)	aktuell (9-14)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Unterstützung bei kurativen Therapien, damit die Anämie kein limitierender Faktor für die Chemotherapiedosierung ist</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Einsatz bei kurativen Therapien kontraindiziert</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Einsatz bei Tumoranämie ohne Chemotherapie, um Lebensqualität zu steigern</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● kein Einsatz bei Anämien, die nicht in Verbindung mit einer Chemotherapie stehen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Einsatz bei hämatologischen Erkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● kein Einsatz bei myeloischen Erkrankungen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Therapieziel: Hb-Erhöhung auf 11-13 mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Therapieziel: niedrigste Dosierung, um Transfusionen zu verhindern</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● möglicherweise lebensverlängernde Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● schlechtere Prognose durch ESA-Therapie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● auf Grundlage langjähriger Erfahrung „gesicherte“ Verbesserung der Lebensqualität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● auf Grundlage kontrollierter Studien und systematischer Übersichtsarbeiten keine Verbesserung der Lebensqualität</li> </ul>

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

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

Präparat	übliche Dosierungen	Monatstherapie-kosten <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
Eporatio (Epoetin theta)	40.000 IE/Woche	837,15
	3x10.000 IE/Woche	688,35
	20.000 IE/Woche	445,05
Erypo (Epoetin alfa)	30.000 IE/Woche	655,25
	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

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 Neorecomon 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, z.B. 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 quality 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



**Kostengünstige Therapieoptionen haben viele Vorteile.**

- 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;7:CD006704
- 10 Information on Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA) Epoetin alfa (marketed as Procrit, Epopo) Darbepoetin alfa (marketed as Aranesp) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety-InformationforPatientsandProviders/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 JAMA2008;299,8:914-924 <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/short/299/8/914> (Zugang am 15.2.2011)

