

im blickpunkt

INFORMATION FÜR VERTRAGSPARTNER



FRAX[®]-Modell

Highly Variable Drugs

B  K

Burgenländische
Gebietskrankenkasse

Inhalt

Hilfreiches zur Diagnose der Osteoporose: Das FRAX®-Modell	Seite 3
Highly Variable Drugs - Bioäquivalenz bei Arzneimitteln mit hoher Variabilität	Seite 6
Medikamente im Alter - Alternativen?	Seite 9
Praktische Bewertung statistischer Ergebnisse	Seite 11
Plavix und Generika	Seite 13
Iressa, Tarceva und Xalkori	Seite 14

Impressum und Offenlegung gemäß §§ 24, 25 Mediengesetz MedieninhaberIn und HerausgeberIn:

Burgenländische Gebietskrankenkasse, gesetzliche Krankenversicherung,
Esterhazyplatz 3, 7000 Eisenstadt, UID Nummer: ATU 16253300

Kontaktadresse: Dipl.-Ing. Berthold Reichardt, Behandlungsökonomie,
Telefon +43 2682608-1405, E-Mail: berthold.reichardt@bgkk.at

Vertretungsbefugte Organe der Burgenländischen Gebietskrankenkasse:
Obmann Hartwig Roth,
1. Obmann-Stellvertreter Johann Wagner,
2. Obmann-Stellvertreterin Josefine Rasztovits
Direktor Mag. Christian Moder,
Direktor-Stellvertreter Franz Winkovitsch

Aufsichtsbehörde: Die österreichische Sozialversicherung
unterliegt der Aufsicht des Bundes. Oberste Aufsichtsbehörde
ist der Bundesminister für Gesundheit

Erscheinungsweise: unregelmäßig ca. 4x jährlich

Die Publikation und alle darin enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind
urheberrechtlich geschützt. Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben
die Meinung der Autorin/des Autors und nicht der Redaktion wieder.

Sämtliche zur Verfügung gestellten Informationen und Erklärungen sind
unverbindlich, die Burgenländische Gebietskrankenkasse übernimmt keine
Gewähr oder Haftung für deren Richtigkeit oder Vollständigkeit und können
daraus keinerlei Rechtsansprüche begründet werden. Grundlegende Rich-
tung des periodischen Mediums: Fach- und Informationsblatt für die
Vertragspartner/innen der Burgenländischen Gebietskrankenkasse und
Entscheidungssträger/innen im Burgenländischen Gesundheitssystem

Druck: Wiener Gebietskrankenkasse,
Wienerbergstraße 15-19, 1100 Wien
Satz- und Druckfehler vorbehalten

Bildquelle: Bilderbox, WGKK und BGKK
Nachdruck und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher
Genehmigung der BGKK gestattet

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,

das FRAX-Modell kann einen guten Hinweis dafür liefern, ob eine Zuweisung zur Knochendichtemes-
sung überhaupt sinnvoll ist. Während Univ.-Prof.
DDr. Herold erstmalig für unsere Vertragspart-
nerinformation einen Artikel geschrieben hat, ist
Dr. Baumgärtel von der AGES ein schon bewährter
Autor für die SV-Träger. Er erläutert und bekräftigt,
dass die Zulassungsbehörden bei Medikamenten
mit hoher intraindividuellem Variabilität ihre Methodik
adaptieren und jedenfalls auf wissenschaftlich ge-
sicherter Basis arbeiten.

Die Polypharmakotherapie ist ein grundsätzliches
Problem, das ältere Patienten noch stärker betrifft,
einerseits weil sie mehr Diagnosen und damit mehr
Indikationen aufweisen und andererseits weil ihre
Verstoffwechslung (Leber, Niere) eingeschränkt ist.
Bemerkenswert ist ein Gerichtsurteil, dass den
Anbieter Sanofi wegen einer konzernintern akkor-
dierten Diskreditierungskampagne der Clopidogrel-
Generika zu einer Geldstrafe von 40 Millionen Euro
verurteilt hat. Dabei haben die Ärzte und Apothe-
ker die generische Substitution mit Argumenten
torpediert, die ihnen der Anbieter unterbreitet hat.
Die Plavix-Argumente sind auch in Österreich gut
bekannt, das Gerichtsurteil allerdings ein franzö-
sisches...

Bis inklusive April ca. +1,6 % Kostensteigerung im
Medikamentenbereich: Die Voraussetzungen sind
gegeben, dass sich unser Gesundheitssystem auch
weiterhin gut entwickeln kann. Vielleicht sind auch
am Jahresende die Zahlen zur Versorgungsqualität
und Wirtschaftlichkeit so erfreulich wie die Blumen-
wiese am Titelbild anzuschauen.

Mit freundlichen Grüßen

DI Berthold Reichardt
Behandlungsökonomie

Hilfreiches zur Diagnose der Osteoporose: Das FRAX®-Modell

Zahlreiche Arbeiten zur Osteoporose oder der Knochenbruch- oder Knochenschwundkrankheit wurden in den vergangenen Jahren veröffentlicht und bildeten die Basis für internationale und nationale Empfehlungen und Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose [1–8].

Ziel des Erkennens der Osteoporose ist das rechtzeitige Erfassen jener Personen, bei denen ein hohes Frakturrisiko vorliegt und therapeutische Maßnahmen indiziert sind. Viele Faktoren sind bekannt, die das Frakturrisiko erhöhen, wobei sie häufig eine nur geringe Sensitivität und Spezifität hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für das Frakturrisiko aufweisen [9]. Dies trifft auch für die Knochendichtemessung mittels DXA-Methode zu [10]. Das Frakturrisiko wird jedoch nicht nur von der aktuellen Knochendichte, sondern auch von verschiedenen anderen Faktoren bestimmt. Die Messung der Knochendichte mit Hilfe der DXA-Methode (Dual-X-Ray Absorptiometrie), die allgemein als die empfohlene Standardmethode zur Bestimmung der Knochendichte gilt, kann nur einen Teil des Frakturrisikos abschätzen.

DXA-Messergebnisse sind wichtige diagnostische Befunde zur Abschätzung der Frakturgefährdung von Patienten, können aber alleine das Risiko nicht vollständig erfassen. Etwa die Hälfte aller klinischen Frakturen werden bei Personen gefunden, die laut Knochendichtemessung und dessen Beurteilung nach der WHO-Definition (T-Wert $\leq -2,5$; der T-Wert oder t-score ist das Vielfache der Standardabweichung vom Mittelwert junger Erwachsener) keine Osteoporose aufweisen [11]!

Nicht der T-Wert allein ist entscheidend, sondern der T-Wert zusammen mit dem ermittelten Risikoprofil. Dies trifft in der Regel bei Frauen nach dem 65., bei Männern nach dem 70. Lebensjahr zu. Aufgrund der vielen DXA-Messungen und Überbewertung der Resultate wurden in den letzten Jahren vorwiegend jüngere Patienten zu viel und ältere Patienten zu wenig behandelt. Dies erklärt auch die

geringere Compliance im Alter, da eine zu frühe und nicht notwendige Therapie meist keinen klinisch erkennbaren Erfolg zeigte. Bei jüngeren Frauen (<60) und Männern (<70) ist die medikamentöse Therapie bei einem T-Wert < -4 einzusetzen [5].

Das Ergebnis der Knochendichte aus der DXA-Messung ist altersabhängig zu werten und erst nach Erhebung zusätzlicher Risikofaktoren zur Beurteilung des osteoporotischen Frakturrisikos einzusetzen. Gründe für frühzeitige DXA Messungen wären etwa das Vorliegen einer Fragilitätsfraktur, eine Erkrankung, die mit schnellerem Knochenabbau verbunden ist und zu niedriger Knochendichte führt, Medikamente, die den Knochenabbau beschleunigen oder etwa Untergewicht (BMI < 20) sowie multiple Stürze und Immobilität.



**T-Wert allein ist nicht
entscheidend**

Risikorechner

Bitte beantworten Sie die untenstehenden Fragen für die Berechnung der 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Fraktur

Land: **Österreich** Name / ID: Mehr zu den Risikofaktoren

Fragebogen:

1. Alter (zwischen 40 und 90 Jahren) oder Geburtsdatum
 Alter: Geburtsdatum: J: M: T:

2. Geschlecht Männlich Weiblich

3. Gewicht (kg)

4. Körpergröße (cm)

5. Vorausgehende Fraktur Nein Ja

6. Hüftfraktur eines Elternteils Nein Ja

7. Gegenwärtiges Rauchen Nein Ja

8. Glukokortikosteroide Nein Ja

9. Rheumatoide Arthritis Nein Ja

10. Sekundäre Osteoporose Nein Ja

11. Alkohol 3 und mehr Einheiten Nein Ja

12. Knochenmineraldichte (g/cm²)
 T-Score

BMI 22.3
 Die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Fraktur (%)

mit BMD

Major osteoporotic	11
Hip fracture	4.0

Risikorechner funktioniert auch ohne T-Wert

Eine sehr hilfreiche Methode zur Ermittlung des Frakturrisikos ist die Berechnung nach FRAX (**FRAX = Fracture Risk Assessment Tool**). Der FRAX-Algorithmus wurde vom WHO Collaborating Center vorgeschlagen und berücksichtigt neben den persönlichen Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht) auch bekannte Risikofaktoren (vorausgegangene Fragilitätsfrakturen, Eltern mit Hüftfraktur, Rauchen, systemische Corticosteroidgabe, rheumatoide Arthritis als eine der häufigsten chronisch entzündlichen Erkrankungen, regelmäßiger Alkoholkonsum) die zusätzlich zur Knochendichte zum Frakturrisiko beitragen.

Mittels FRAX erhalten Sie die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Hüftfraktur und die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer anderen osteoporosebedingten Fraktur (Wirbel, Vorderarm, Hüfte oder Schulter).

FRAX ist im klinischen Alltag einfach und rasch anwendbar, und eignet sich sehr gut zur schnellen Ri-

sikoeinschätzung auch in Bereichen mit fehlender oder nur schwierig zugänglicher apparativer Diagnostik wie zum Beispiel im niedergelassenen Bereich oder in Pflegeheimen. Das FRAX-Instrument gibt keine Therapieempfehlung. Es gilt allerdings ein absolutes 10-Jahres Frakturrisiko von >20 % als sinnvolle Therapieschwelle [7].

FRAX ist unter der Internetseite <http://www.shef.ac.uk/FRAX/> abrufbar, wobei es für Österreich eine spezifische Weiterleitung gibt (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=16>), wo für die Risikoberechnung epidemiologische Daten der österreichischen Bevölkerung zugrunde liegen. Neben der online Anwendung sind auch vereinfachte Papierversionen verfügbar und können für den Praxisgebrauch kostenlos heruntergeladen werden.

In der Abbildung ein fiktives Beispiel einer Berechnung der 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Fraktur bei einer 60-jährigen Frau mit deutlich vermindertem T-Wert.

Als Ergebnis erhalten Sie in diesem Beispiel die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer größeren osteoporotischen Fraktur von 11% und eine 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Hüftfraktur von 4%. Gemäß den aktuellen österreichischen Empfehlungen [7] ist eine Therapie aufgrund des geringen Zehnjahresrisikos und einem mit DXA ermittelten T-Wert von -2,7 nicht indiziert [7]. In diesem Fall ist eine medikamentöse Therapie trotz eines Knochendichtewertes im osteoporotischen Bereich nicht erforderlich.

Zusammenfassung

Das FRAX-Modell berücksichtigt nur einige wenige relevante Risikofaktoren zur Einschätzung einer therapiebedürftigen Osteoporose. Dennoch erlaubt diese einfach anwendbare Methode eine bessere oder zumindest gleich gute Vorhersagekraft für das Frakturrisiko im Vergleich zur Knochendichtemessung mittels DXA alleine.

Der Einsatz dieser Methode erscheint somit gerade bei jüngeren Patienten (Frauen <60 Jahre, Männer <70 Jahre) sowie bei älteren Patienten mit noch nicht aufgetretenen Frakturen sinnvoll, da aus der Masse von Patienten solche mit relevantem Risiko herausgefiltert und einer weiteren differenzierten Diagnostik zugeführt werden können.

Eine FRAX Berechnung ohne Knochendichtemessung kann dafür verwendet werden, bei Personen mit vermutlich niedrigem Frakturrisiko die Indikation zur Knochendichtemessung treffsicherer zu stellen oder unnötige Knochendichtemessungen zu vermeiden.

Somit kann die Berechnung des absoluten 10-Jahres Frakturrisikos im klinischen Alltag die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Osteoporose sehr gut unterstützen.

Literatur

- [1] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, 285: 785–795, 2001.
- [2] Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*, 167(Suppl 10): S1–S34, 2002.
- [3] Watts NB, Lewiescki EM, Miller PD, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis foundation 2008. *J Clin Densitom*, 11: 473–477, 2008.
- [4] Dimai HP, Pietschmann P, Resch H, et al.; für die Austrian Society for Bone and Mineral Research (AuSBMR). Österreichischer Leitfaden zur Medikamentösen Therapie der postmenopausalen Osteoporose – Update 2009. *Wien Med Wochenschr*, 159 (Suppl 122): 1–34, 2009.
- [5] Dachverband Osteologie e. V. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen – Langfassung (http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009). *Osteologie*, 18: 304–328, 2009.
- [6] Compston J, Cooper A, Cooper C, et al.; on behalf of the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK 2009. *Maturitas*, 62: 105–108, 2009.
- [7] Initiative Arznei & Vernunft, Vernünftiger Umgang mit Medikamenten: Osteoporose – Knochenbruchkrankheit, 3. Auflage, Mai 2010.
- [8] Bröll J, Resch H. (Vorsitzende). Osteoporose: Prävention und Therapie. Österreichischer Konsensus. *Österr. Ärztezeitung* Dezember 2011 (Supplement).
- [9] Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltaev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos. Int.* 2005 Jun; 16 (6): 581-9.
- [10] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996 May 18; 312 (7041): 1254-9.
- [11] Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* 2004 May 24; 164 (10): 1108-12.

Ao. Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold
 Universitätsklinik f. Innere Medizin VI.,
 Rheumaambulanz & Rheumalabor,
 6020 Innsbruck

Highly Variable Drugs - Bioäquivalenz bei Arzneimitteln mit hoher Variabilität



Dr. Christoph Baumgärtel

Bei Wirkstoffen mit einer hohen intraindividuellen Variabilität kann der Nachweis der Bioäquivalenz zur Herausforderung werden. In der aktuellen Bioäquivalenz-Guideline der EMA sind - aber nur unter entsprechenden Bedingungen - Erleichterungen vorgesehen.

Sollten sich nach wiederholter Gabe des identen Arzneimittels in selber Dosierung größere Unterschiede bei der Messung von pharmakokinetischen Parametern wie etwa der AUC oder der C_{max} finden, liegt der Verdacht nahe, dass es sich bei dem speziellen Produkt bzw. dem Wirkstoff selbst, um ein sog. „Highly Variable Drug“ (HVD), also ein Arzneimittel mit hoher Variabilität handeln könnte. Laut Definition ist es gerechtfertigt von einem HVD zu sprechen, sobald die intra-individuelle Variabilität (CV-Wert) bei einem dieser Parameter größer als 30 Prozent liegt. Das bedeutet in der Praxis, dass Blutplasmaspiegel bei ein und demselben Patienten, trotz Gabe gleicher Dosierungen, Unterschiede von mehr als 30 Prozent aufweisen.

Üblicherweise handelt es sich dabei um Wirkstoffe die glücklicherweise keine enge therapeutische

Breite aufweisen, anderenfalls wäre eine derartige pharmakokinetische Charakteristik

nicht ganz frei von Risiken. Obwohl somit ein HVD-Verhalten bei zugelassenen Wirkstoffen einer ausreichenden Sicherheit und Wirksamkeit nicht entgegensteht, ergeben sich insbesondere für Generika mit solchen Wirkstoffen beträchtliche Probleme eine Bioäquivalenz zu zeigen. Ein hoher CV-Wert verlangt eine ungleich höhere Anzahl an Probanden in einer Bioäquivalenzstudie, um mit einer ausreichenden Sicherheit die geforderte Gleichheit zeigen zu können.

In der Literatur finden sich daher in entsprechenden Bioäquivalenzstudien (BE-Studien) bei HVDs mit herkömmlicher Probandenzahl (ca. 12 bis 24 Probanden) Versagensquoten von 60 bis 80 Prozent. Zum besseren Verständnis ein einfaches, statistisches Rechenbeispiel: Während bei einem CV-Wert von „normalen“ 15 Prozent eine BE-studie mit insgesamt 90 Probanden mit nahezu 100-prozentiger Wahrscheinlichkeit Gleichheit zeigen wird (ein bioäquivalentes Testprodukt vorausgesetzt), wird dies bei einem CV-Wert von 30 Prozent nur mehr in 45 Prozent aller Fälle gelingen - und das obwohl wohlgermerkt mehr als 7-mal so viele Probanden in die Studie eingeschlossen wurden als es laut der BE-Guideline (Mindestprobandenzahl: 12) gefordert gewesen wäre. Dieses Dilemma führt in einigen Fällen [1] sogar soweit, dass selbst völlig idente HVD-Produkte (also auch der Originator), massive Probleme haben Bioäquivalenz - mit sich selbst - nachweisen zu können. Beschrieben ist dies u.a. in Studien mit den Wirkstoffen Verapamil, Chlorpromazin und Esomeprazol, um nur einige Wenige zu nennen [2].

Mögliche Ursachen für ein HVD-Verhalten eines Wirkstoffes liegen überwiegend in einem ausgeprägten first-pass-Metabolismus bzw. auch in einer besonders niedrigen Bioverfügbarkeit begründet. In seltenen Fällen spielt auch die Galenik eine Rolle. Um bei diesen Produkten ein ethisch kaum vertretbares Ansteigen der Probandenzahl bei BE-Studien in unrealistische Höhen zu vermeiden, hat man sich nach EU-weiten, intensiven Diskussionen entschlossen, unter bestimmten Bedingungen für



HVDs Erleichterungen zu genehmigen [3]. So kann für ein HVD, abhängig von der Höhe seines tatsächlichen CV-Wertes, eine gewisse Weitung der herkömmlichen, erlaubten Konfidenzintervallgrenzen von ursprünglich 0,80-1,25 (bzw. 80%-125%) vorgenommen werden. Das Ausmaß der erlaubten Ausweitung ist dabei von der jeweiligen Höhe des CV abhängig und beginnt ab einem CV-Wert von 30% und setzt sich rechnerisch bis zu einem Maximalwert des CV von 50% fort. Bei CV-Werten ab bzw. oberhalb von 50% gilt eine erlaubte Konfidenzintervall-Obergrenze von 69,84-143,19% (s. Tabelle 1).

Mittels dieses Anpassungssystems, das im Englischen als sog. „scaled-average-bioequivalence“ bezeichnet wird, kann für jeden CV-Wert eine dazugehörige, spezifische Grenze des Konfidenzintervalls (CI) berechnet werden. Dazu bedient man sich der Formel $[U, L] = \exp [\pm k \cdot sWR]$, wobei „U“ die obere und „L“ die untere Akzeptanzgrenze des Konfidenzintervalles darstellen, „k“ ist die sogenannte regulatorische Konstante, die einen Wert von 0,760 hat, sowie die „sWR“, die den intra-individuellen CV-Wert, d.h. die Standardabweichung der intra-individuellen, log-transformierten pharmakokinetischen Daten aus der Studie, darstellt.

Die Möglichkeit zum Ausweiten der Grenzen des Konfidenzintervalls besteht allerdings ausschließlich für die Cmax, ist aber nicht für die AUC vorgesehen. Voraussetzung ist dabei immer, dass zwei-

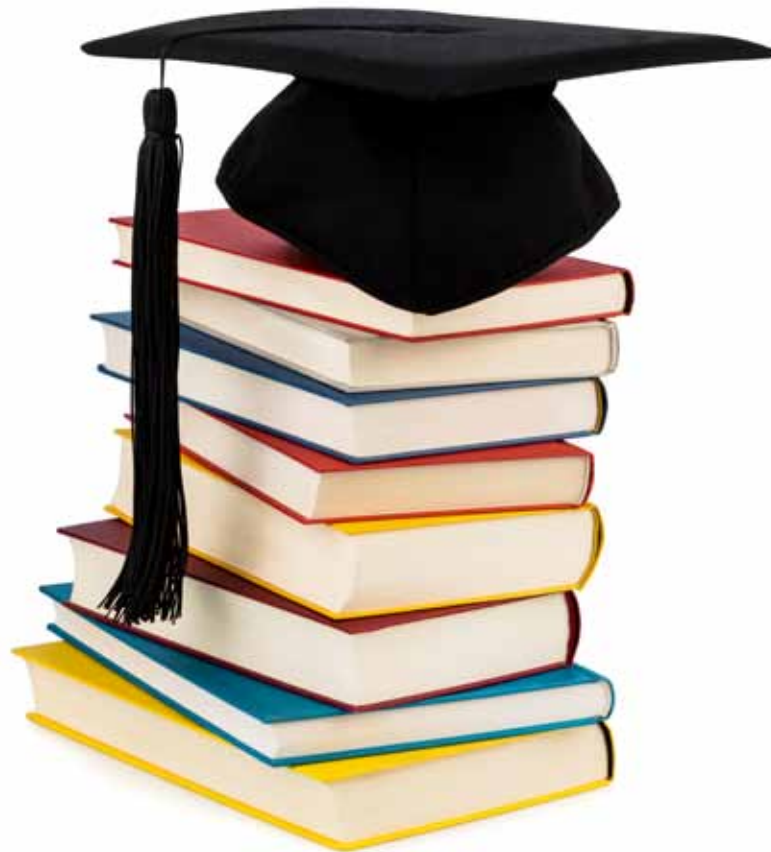
felsfrei in einer BE-Studie nachgewiesen wurde, dass der CV-Wert tatsächlich mehr als 30 Prozent beträgt. Als „zweifelsfreier“ CV ist dabei immer nur der Wert des Referenzproduktes (R) heranzuziehen, nicht jedoch der Wert des Testproduktes (T) bzw. des Generikums. Um den Nachweis eines CV von mehr als 30 Prozent überzeugend erbringen zu können, ist ein herkömmliches, sog. 2-way cross-over Studiendesign allerdings nicht ausreichend. Vielmehr wird dazu ein „Replicate-Design“ gefordert: d.h. dass zumindest das Referenzprodukt zweimal demselben Patienten verabreicht werden muss. Die Mindestanforderung ist demzufolge ein Semi-replicate Design mit wenigstens 3 Perioden (z.B. mit der Abfolge RTR, RRT oder TRR) um daraus die intra-individuelle Schwankung des Originators berechnen zu können [4].

Einschränkend zu den erweiterten Konfidenzintervallen besteht aber zusätzlich die Verpflichtung, dass der errechnete Mittelwert der Cmax, also die „geometric mean ratio“ (GMR) innerhalb der konventionellen Grenzen von 80%-125% liegen muss. Dieser, als „double end point - approach“ bezeichnete Zugang hilft somit, trotz aller gewährter Flexibilität für HVDs, allzu große Ausreißer verlässlich zu vermeiden.

Sollte ein pharmazeutisches Unternehmen eine Zulassung mit einer Substanz beabsichtigen, die evtl. ein HVD sein könnte, ist es für das Unternehmen ratsam, sich bereits im Vorfeld Gedanken zu ma-

Within-subject CV (%)	Lower Limit	Upper Limit
30	80.00	152.00
35	77.23	129.48
40	74.62	134.02
45	72.15	138.59
≥50	69.84	143.19

Tabelle 1: Beispiele der maximalen Akzeptanz-Grenzen des Konfidenzintervalls für Cmax, abhängig vom Ausmaß des intra-individuellen CV.



Die SV-Träger vertrauen den Entscheidungen der AGES

chen ob es konventionell das erhöhte Risiko eines Scheiterns der normalen BE-Studie in Kauf nimmt, alternativ die Probandenanzahl entsprechend stark erhöht, oder im Sinne der Guideline ein Replicate-Design in der Studienplanung wählt. Im Zweifelsfall kann sowohl die nationale Behörde (BASG/AGES Medizinmarktaufsicht) als auch die europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) mittels Scientific Advice-Verfahrens zur Unterstützung in dieser Frage herangezogen werden.

1. Midha KK, et al., The bioequivalence of highly variable drugs and drug products. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005 Oct; 43(10):485-98.
2. Tsang YC, et al., High variability in drug pharmacokinetics complicates determination of bioequivalence: experience with verapamil. *Pharm Res.* 1996 Jun; 13(6):846-50
3. EMA: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, Guideline on the Investigation on Bioequivalence, <http://www.ema.europa.eu/>

[docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)

4. Baumgärtel C., Myths, questions, facts about generic drugs in the EU. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal).* 2012;1(1):34-8

Informationen zum Autor:

Dr. Christoph Baumgärtel, Medizinmarktaufsicht/BASG Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Institut Zulassung & Lifecycle Management, Leiter Abteilung Medizinisch-Klinische Begutachtung. Experte in der Pharmacokinetic-Expert Group und Safety Working Party der EMA.

Medikamente im Alter – Alternativen?

Polypharmazie ist bei älteren, multimorbiden Patienten eine ständige Herausforderung für den rezeptierenden Arzt. Die Vielzahl der unterschiedlichen Wirkstoffe erhöht die Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Wechselwirkungen und Nebenwirkungen. Zusätzlich kann es zu einer Verminderung der Compliance bis zum Verlust, zur Zunahme stationärer Krankenhausaufenthalte und zu vermehrten Arztkonsultationen im niedergelassenen Bereich kommen. Eine Priorisierung der Medikamentenverordnungen kann dazu beitragen, das Risiko potentieller Wechselwirkungen zu senken.

Ein einfaches Beispiel, das täglich in der Praxis vorkommt:

Ein Patient erhält ein Medikament gegen Bluthochdruck. Dieses senkt den Blutdruck, aber der Patient leidet häufig an Schwindelattacken und stürzt immer wieder. Nach mehreren Stürzen zieht sich der Patient eine Oberschenkelfraktur zu, die im Spital operiert werden muss, wobei der Patient eine Thrombose (durch die längere Bettlägerigkeit) entwickelt, die zu einer Lungenembolie führt. Das Auftreten weiterer Erkrankungen ließe sich unendlich weiter ausführen. Andererseits, bleibt der Bluthochdruck unbehandelt, erleidet der Patient einen Schlaganfall und muss stationär im Krankenhaus betreut werden, wo er wieder lange im Bett liegt. Auch hier ließe sich der weitere Krankheitsverlauf unendlich weiterführen.

Man könnte unzählige Beispiele anführen, die verdeutlichen, dass nur nach optimaler Aufklärung und Berücksichtigung der Lebensumstände, die richtige Entscheidung für die medikamentöse Behandlung gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden kann.

In der täglichen Praxis erhält der Großteil der Patienten mehrere Wirkstoffe, die sich gegenseitig beeinflussen (die Wirkung verstärken oder abschwächen) und sich positiv oder negativ auf den Krankheitsverlauf auswirken können. Je mehr Wirkstoffe, desto höher die Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Neben- und Wechselwirkungen und Folgekomplikationen für den Patienten.

Aus diesem Grund haben Mediziner immer wieder versucht, Wirkstofflisten zu erarbeiten, die den verordnenden und verantwortlichen Ärzten eine Hilfe-

stellung für einen optimierten Einsatz der Medikamentenversorgung vorrangig bei älteren Patienten bieten sollen. Keinesfalls ersetzen die konzipierten Wirkstofflisten die verantwortungsvolle Auseinandersetzung einer patientenbezogenen Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt. Ein „Schema F“ existiert nicht.

Die Idee einer Medikamentenliste für ältere Menschen ist nicht neu. Der amerikanische Altersmediziner Mark H. Beers² veröffentlichte 1991 erstmals eine Liste mit 60 Arzneimittelwirkstoffen, die Senioren möglichst nicht verschrieben werden sollten. Diese Stoffe können bei älteren Patienten häufiger zu unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen (UAW) führen und damit das Nutzen-/Risikoprofil zu Ungunsten der Patienten verändern. Dies bedeutet, dass auch, wenn das Medikament beim Patienten gut wirkt, es dennoch für den Patienten zu keiner Verbesserung, zumindest im Sinne der Lebensqualität, beiträgt.

In der Priscus³ Liste, die auf Deutschland anwendbar ist, werden in weiterer Folge zusätzlich in Arbeitsgruppen⁴ die Wirkungszusammenhänge der unterschiedlichen Krankheiten aus ökonomischer Sicht interpretiert, um damit mögliche Einsparpotenziale offen zu legen. Anhand der Wirkstofflisten kann man unter anderem auch der Frage nachgehen, wie groß die Kosten-Nutzen-Effizienz ist. Es werden dabei sowohl die unterschiedlichen Kostenträger als auch die gesamtgesellschaftliche Perspektive berücksichtigt.

Bisherige internationale Wirkstofflisten sind zum Teil widersprüchlich und nur bedingt auf Österreich übertragbar. Viele der dort genannten Arzneimittel sind weder im österreichischen Handel erhältlich, noch entsprechen sie der örtlichen Verschreibungspraxis.

Potentiell inadäquate Medikamentenliste bei geriatrischen Patienten für Österreich

In Österreich wurde kürzlich in der Wiener Klinischen Wochenschrift eine PIM (potenziell inadäquate Medikation) Liste¹ präsentiert, die speziell auf österreichische Patienten abgestimmt ist.



Qualität vor Quantität

In dieser Liste wurden Arzneimittel oder – gruppen aufgenommen, die bei älteren Patienten aufgrund mangelnder Wirksamkeit, eines hohen UAW-Risikos oder des Vorhandenseins sicherer Alternativen generell vermieden werden sollten. Andere Arzneimittel sind zwar im Allgemeinen bei älteren Patienten geeignet, sollten aber bei bestimmten Erkrankungen oder speziellen gesundheitlichen Problemen nicht verordnet werden. Bei einigen Medikamenten wurden bestimmte Dosierungen oder Freisetzungsformen gesondert bewertet.

Wir werden einerseits immer älter, andererseits werden wir aber auch immer kränker, und das kostet Geld – für Medikamente, Behandlung und Pflege.

Ebenso wird das Befinden der Patienten in Bezug auf ihre Therapie hinterfragt. Dazu gehört etwa die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus Sicht der Betroffenen. Da chronische Erkrankungen ältere Menschen oft über Jahrzehnte begleiten und zum „Normalfall“ werden, gilt es zu bewerten, ob, wie und in welchem Ausmaß Krankheiten das tägliche Leben von Menschen beeinträchtigen und welche Qualität die durch medizinisches Eingreifen gewonnene Lebenszeit hat. Dafür werden international etablierte Fragebögen

eingesetzt. Da ältere Menschen im Normalfall eine Vielzahl von Medikamenten einnehmen, steigt Risiko für unerwünschte Neben- und Wechselwirkungen: das Durchschnittsalter von Patienten, die wegen Arzneimittelnebenwirkungen im Krankenhaus aufgenommen werden müssen, liegt bei etwa 70 Jahren.

Ein alternder Organismus reagiert anders auf Medikamente als ein junger, was im Regelfall deren Wirksamkeit beeinflusst oder die Gefahr für Neben- und Wechselwirkungen erhöht. Verstärkt werden diese Risiken, weil ältere Menschen oft an mehreren Erkrankungen gleichzeitig leiden und entsprechend viele verschiedene Medikamente benötigen.

Zusammenfassend sollte man, da ältere Patienten auf Grund ihrer verschiedenen Erkrankungen sehr oft eine „Vielmedikation“ mit kaum vorhersagbaren Interaktionen erhalten, folgende Punkte bei einer Verordnung bedenken:

1. Genaues schriftliches Therapieschema, auch bei mehreren behandelnden Ärzten.
2. Laufende Überprüfung, ob die eine oder andere Therapie nicht unterbrochen oder abgesetzt werden könnte.
3. Erfragen und Auflisten zusätzlicher Selbstmedikationen (auch nicht verschreibungspflichtige Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel).

4. Arzneimittel, die zur Ausschaltung von Nebenwirkungen verwendet werden, auf ein Minimum reduzieren.
5. Funktionskontrollen (Überprüfung der Fähigkeit zu gehen, zu sprechen und zu sehen).
6. Kontrolle der Patientencompliance

Eine nebenwirkungsarme Therapie führt nachweislich zu höherer Patientencumpliance und daher ebenso zu optimaler Wirkung, was sekundär ohne Qualitätsverlust auch zu einer verbesserten Kostenstruktur beiträgt.

Dem wird zum Beispiel in Österreich mit Einführung der E-Medikation teilweise Rechnung getragen, ein umfassenderes Massnahmenpaket (z.B.: Ausbildungsmaßnahmen, Evaluierung und Weiterentwicklung der PIM-Listen) sollte aber weiterhin angestrebt werden.

Zusammenfassung:

Es ist Aufgabe der Sozialversicherung in Zusammenarbeit mit verordnenden Ärzten, diese mit den Analyseergebnissen der potentiell gefährlichen Arzneimitteln zu unterstützen, die sie in ihrem persönlichen „Medikamentenalltag“ einsetzen.

Autor:

Dr. Michael Sokol SVB.

- 1 Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list
Eva Mann, Birgit Böhmendorfer, Thomas Frühwald, Regina E. Roller-Wirnsberger, Peter Dovjak, Christine Dückelmann-Hofer, Peter Fischer, Susanne Rabady, Bernhard Iglseder
- 2 Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents
Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med. 1991;151
- 3 Potentially inappropriate medication in the elderly - PRISCUS list. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA: Dtsch Arztebl Int 2010
- 4 <http://priscus.net/>

Praktische Bewertung statistischer Ergebnisse

In wissenschaftlichen Studien wird immer wieder die statistische Signifikanz angeführt. Ein Ergebnis ist dann statistisch signifikant, wenn die Wahrscheinlichkeit, dass sich das Ergebnis durch Zufall von der Vergleichsvariable unterscheidet, sehr gering ist. In der Praxis ist man oftmals mit der Interpretation von statistisch signifikanten Ergebnissen konfrontiert. Was bedeutet statistische Signifikanz für die Praxis und wie aussagekräftig ist das Ergebnis? Die Wahrscheinlichkeit einer statistischen Signifikanz erhöht sich beispielsweise, je höher der Effekt ist, oder je homogener die ausgewählten Gruppen sind. Auch die Stichprobengröße und eine höhere Akzeptanz des α Fehlers (ein Ergebnis als statistisch signifikant zu bezeichnen, obwohl es keines ist) können die statistische Signifikanz positiv beeinflussen. Damit man aufgrund der statistischen Signifikanz

keine falschen Schlüsse zieht, kann die Aussage von Effektstärken verwendet werden (1).

Effektstärken

Sie geben an, wie stark ein beobachteter Effekt ist. Die Klassifikation von Effektstärken ($r = 0.10$ kleiner Effekt, $r = 0.30$ mittlerer Effekt, $r = 0.50$

156548	354984
12354	146161
32165	45985
3211654	85285
8454845	5415654
9854	1253876
7894651	1232165
8544562	74415
95154	24589
951753	258741
6312145	254214
6354951	123154

Die Zahlen müssen auch richtig interpretiert werden



Welche Tulpenfarbe ist häufiger? Raten Sie, der Statistiker weiß es.

Interpretation

Wie bei der statistischen Signifikanz ist auch bei der NNT eine Interpretationshilfe notwendig, ist jedoch nicht in bestimmte Stufen unterteilt, sondern wird in Relation zur klinischen Relevanz gesetzt. Grundsätzlich gilt: je kleiner die NNT ist, umso größer ist der Vorteil der neuen Therapie gegenüber der alten (4). Jedenfalls sollte die NNT kleiner als die NNH sein (6). Die ideale NNT wäre somit 1 - da hier alle Patienten in der Behandlungsgruppe profitieren und in der Kontrollgruppe keiner. Eine Obergrenze für die Effektivität der NNT kann nicht festgemacht werden, da diese krankheitsbedingt unterschiedlich hoch sein darf, um noch als effektiv zu gelten. Während man bei Schmerzmitteln gegen akute Schmerzen bei einer NNT von 2-5 noch von einer effektiven Therapie spricht, kann eine NNT von über 40, beispielsweise der Einsatz von ASS nach einem Herzinfarkt in der Sekundärprävention, immer noch als sinnvoll erachtet werden, da hier die Schwere des klinischen Ereignisses mit berücksichtigt wird (5). Bei Verhinderung eines Todesfalles kann eine höhere NNT in Kauf genommen werden als bei einer reinen Symptomreduktion (6). Ein Vergleich von mehreren NNT bei unterschiedlichen Erkrankungen, medizinischen Interventionen, Messparameterdefinitionen oder bei Unterschieden in der Länge der Nachbeobachtungszeit ist nicht angemessen (4). Die NNT stellt ein wichtiges Tool in der evidence based medicine dar und liefert eine einfach interpretierbare Kennzahl, um die Vorteile einer Therapie gegenüber einer Alternativtherapie auf einen Blick sichtbar machen zu können. Als alleinige Kennzahl, um sich für oder gegen eine Therapie zu entscheiden, sollte sie jedoch nicht eingesetzt werden.

großer Effekt) heißt aber nicht, dass kleine Effektstärken nicht praktisch relevant sein können (1). Beispiel: Auswirkungen von Aspirin auf das Herzinfarktrisiko von Männern

Therapie	Ereignis	kein Ereignis	Herzinfarktrisiko
ASS (375 mg/Tag)	104	10.933	0,95%
Placebo	189	10.845	1,74%

Abbildung aus Bühner/Ziegler, 2009, S. 182

Obwohl das Ergebnis einen sehr kleinen Effekt aufzeigt ($r = 0.032$) und sich das absolute Risiko um 0,79 % verringert, konnte das relative Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden um 45 % gesenkt werden, was in diesem Fall als klinisch relevant gilt (1).

Number Needed to Treat

Gerade im medizinischen Bereich können kleine Unterschiede von Therapien große Auswirkungen haben. Als Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine Therapie im Vergleich zu einer anderen oder im Vergleich zu Placebo werden klinische Studienergebnisse eingesetzt. Kennzahl dafür ist die **Number Needed to Treat (NNT)**. Hier handelt es sich um die durchschnittliche Anzahl von Patienten, die mit Intervention A behandelt werden müssen, damit gegenüber Intervention B ein Patient mehr das gewünschte Therapieziel erreicht. Es handelt sich hier somit um eine komparative Maßzahl (2). Die NNT sollte immer in Relation zur **Number Needed to Harm (NNH)** betrachtet werden (6). Diese stellt jene Anzahl an Patienten dar, die aufgrund der Behandlung mit Intervention A geschädigt werden, verglichen mit der Kontrollgruppe der Patienten mit Behandlung B (4).

Literatur

- 1) Bühler, Markus/Ziegler, Matthias (2009): Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler. Pearson Education Deutschland GmbH, München.
- 2) Hutton, Jane (2010): Misleading Statistics, The Problems Surrounding Number Needed to Treat and Number Needed to Harm. Pharm Med 2010; 24 (3): 145-149.
- 3) Number Needed to Treat (NNT). <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1044>, letzter Zugriff am 14.02.2013.
- 4) Cordell, William (1999): Number Needed to Treat (NNT). Annals of emergency medicine April 1999;33: 433-436.
- 5) Numbers needed to treat (NNTs) - calculation, interpretation, advantages and disadvantages <http://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/research-methods/1a-epidemiology/nnts>, letzter Zugriff am 18.02.2013
- 6) Pharmainformation Juni 2010, Jahrgang 25 Nr. 2. <http://www2.i-med.ac.at/pharmakologie/info/info25-2.html#ASS>, letzter Zugriff am 18.02.2013

Plavix und Generika

Internationale Entwicklung

Mit einem Jahresumsatz von € 6,1 Mrd. war Plavix eines der umsatzstärksten Medikamente weltweit. Ab 2009 wurden Clopidogrel-Generika verfügbar, was in den Folgejahren mit einem deutlichen Umsatzrückgang für Plavix verbunden war. Am 14. Mai 2013 wird der Plavixanbieter Sanofi erstinstanzlich zu einer Geldstrafe von € 40,6 Mio. verurteilt, weil in einer akkordierten Kampagne mit völlig haltlosen Argumenten, die keiner wissenschaftlichen Überprüfung standhalten, die generische Substitution hintangehalten wurde (1).

Die vom Anbieter gerichtlich widerlegten Themen waren:

- Generika haben anderes Salz und sind daher nicht gleichwertig
- Generika ohne Zulassung bei akutem Koronarsyndrom (ACS)
- Generika patientengefährdend und haftungsrechtlich gefährlich für den Arzt

Bewertungen in Österreich

Starke Unterstützung hatte die Kampagne des Anbieters durch die Stellungnahme der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft ÖKG im Frühjahr 2010, die darauf aufmerksam machte, dass ausschließlich Plavix für Patienten mit koronaren Stents zugelassen ist und Generika (Ersatzmedikamente) in dieser Indikation nicht zum Einsatz kommen sollen. Aus diesem Grund sollte auch in den Arztbriefen Plavix als Therapievorschlag mit dem Hinweis angeführt werden, dass Generika (Ersatzpräparate) nicht indiziert sind. Begleitet wurde die Kampagne mit Informationsveranstaltungen unter dem Titel <<Plavix update>>. Noch im April 2011 empfiehlt die ÖKG weiterhin das Original für die ersten 6 bis 12 Monate nach Stent-Implantation.

Ergebnisse und Diskussion

Der Generikaanteil liegt drei Jahre nach generischer Verfügbarkeit von Clopidogrel bei niedrigen 50 % (Datenquelle: BIG). Der Preisvorteil (Preisstand Mai 2013) der Generika liegt je nach Präparatwahl für die Monatspackung bei 20 % bis 25 % und bei bis zu 50 % für die Dreimonatspackung. Von mehreren SV-Trägern werden die Kosten für die Dreimonatspackung trägerabhängig mit/ohne ABS-Bewilligung

übernommen. Auf Basis der aktuellen Preise könnte sich unser Gesundheitssystem jährlich ca. € 2 Mio. durch die generische Clopidogrel-Verordnung ersparen.

Die SV-Träger bedanken sich daher bei den Tausenden, die das Anliegen der kosteneffizienten Versorgung mit Clopidogrel unterstützt haben, bei den Verordnern von generischem Clopidogrel und allen Experten (z.B. AGES, Kardiologen, Vertragspartner), die durch ihre Vorträge, ihre Artikel und ihr Handeln einen Generikaanteil von 50 % erreicht haben.

Mit diesem Artikel wollen wir auch jene erreichen, die im guten Glauben die Marketing-Aktivitäten des Anbieters unterstützt haben. Nach einem Gerichtsurteil mit einer Millionenstrafe könnten auch sie motiviert werden, statt Plavix künftig Clopidogrel-Generika zu verordnen.

1 République Française, Autorité de la concurrence : Décision n° 13-D-11 du 14 mai 2013 relative à des pratiques mises en oeuvre dans le secteur pharmaceutique <http://www.autoritedelaconcurrence.fr/pdf/avis/13d11.pdf> (Zugriff am 21.5.2013)



€ 40,6 Mio. Strafzahlung

Iressa, Tarceva und Xalkori

Auf Basis der mit den SV-Trägern abgerechneten Monatspackungen im Jänner 2013 werden derzeit ca. 400 Patienten mit einem oral einzunehmenden Proteinkinaseinhibitor der Gruppe Erlotinib (=Tarceva), Gefitinib (=Iressa) oder Crizotinib (=Xalkori) behandelt. Für den einzelnen Hausarzt, der die Therapieempfehlung des Onkologen umsetzt, sind das sehr selten verordnete Präparate. Wenn noch weitere Zytostatika und Proteinkinaseinhibitoren für das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC) verfügbar werden, kann das bei einer zufallsverteilten Patientenaufteilung bedeuten, dass ein Allgemeinmediziner im Durchschnitt im Verlauf von 10 Jahren nur einen einzigen Patienten mit einem dieser oralen NSCLC Medikamente hat. Trotzdem müssen natürlich die Rahmenbedingungen stimmen:

- der Patient in einem fortgeschrittenen Stadium seiner onkologischen Problematik benötigt die massive Unterstützung seines Hausarztes; auch seine Fragen zur Wirksamkeit, den Nebenwirkungen oder Abweichungen der Dosierungsempfehlung sind für alle seine Medikamente entsprechend dem aktuellen Wissensstand zu beantworten; insbesondere dann, wenn bei einer oralen Therapie die Patientenführung durch den Onkologen nicht in so kurzen Intervallen wie bei einer parenteralen Zytostatikatherapie erfolgt
- im ABS-Antrag ist die regel- bzw. zulassungskonforme Indikation – ggfs samt Angabe der positiv getesteten Mutation - anzuführen

Einsatzgebiete

Iressa 250mg:

- lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC, mit aktivierender epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation

Tarceva 150mg:

- lokal fortgeschrittener oder metastasierter NSCLC mit aktivierender EGFR Mutation
- lokal fortgeschrittener oder metastasierter NSCLC nach Versagen von mindestens einer vorausgegangenen Chemotherapie
- lokal fortgeschrittener oder metastasierter NSCLC als Erhaltungstherapie nach 4 Behandlungszyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie

Tarceva 100mg:

- in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung eines metastasierten Pankreaskarzinoms

Xalkori 250mg:

- vorbehandeltes, fortgeschrittener NSCLC mit positiver Anaplastischer Lymphom Kinase (ALK)

Daten der SV-Träger

Auf Basis der Abrechnungsdaten von 10 SV-Trägern wurden die Daten jener Patienten erhoben, die in den Jahren 2009 – 2012 zumindest eine Packung der angeführten Medikamente auf Kassenkosten erhalten haben. Da die Verfügbarkeit dieser Präparate zT erst seit wenigen Wochen (Xalkori) gegeben ist und die Indikationsstellung für Tarceva erst vor wenigen Monaten um die EGFR Mutation erweitert wurde, bilden die dargestellten Daten eine Versorgungssituation ab, die sich im Umbruch befindet. Die patientenbezogene Analyse soll zeigen, in welchem Umfeld diese Therapien derzeit eingesetzt werden. Von 2.875 Erlotinib Patienten konnte bei 2.274 Patienten die Diagnose auf Grund der Krankenhausentlassungsdiagnose zugeordnet werden. Die Diagnosenzuordnung der Iressa- und Xalkori-Patienten erfolgte entsprechend deren Zulassung.

Präparat	Indikation	Patienten	Einstellungsjahr	mediane ¹ Therapiedauer in Monaten	medianes ¹ Überleben ab Therapiebeginn in Monaten
Tarceva	Pankreas-Ca	440	2010-2011	3,0	5,0
Tarceva	NSCLC	737	2010-2011	2,0	4,0
Iressa	NSCLC	150	2010-2011	10,2	21,4
Xalkori	NSCLC	5	Dez 2012	Noch keine Daten verfügbar	

¹Median ist der Messwert, der eine geordnete Messreihe in die oberen und unteren 50 % aufteilt. In diesem Fall haben somit 50 % der Patienten eine maximale Therapiedauer bzw. Überleben vom angegebenen Wert

Weitere 21 Patienten erhielten konsekutiv sowohl Tarceva als auch Iressa, wobei bei 13 Patienten von Iressa auf Tarceva gewechselt wurde und bei 7 Patienten umgekehrt. 1 Patient wurde nach 28 Monaten Therapie mit Tarceva auf Xalkori umgestellt.

Zusammenfassung und Diskussion

- Abweichend von den publizierten klinischen Daten und der Fachinformation gibt es immer wieder Dosierungsvariationen von Tarceva. Diese sollten auf Anpassungen auf Grund von Verträglichkeitsproblemen beruhen und nicht auf Verwechslungen, worauf z.B. Verordnungen von 150mg Tarceva bei sonstiger Therapie des Pankreaskarzinoms mit Tarceva 100mg hinweisen könnten (20 betroffene Patienten).
- Die deutlich längere Therapiedauer von Iressa deutet auf eine zielgerichtete Therapie auf Basis einer EGFR-Mutation hin. Die Bestimmung der Mutation wird zukünftig bei (fast) allen Patienten durchgeführt werden, sodass auch mit Tarceva personalisiert therapiert wird.
- Trotz dieser zusätzlichen Möglichkeiten bleibt die Prognose der Patienten mit Pankreas-Ca oder NSCLC ohne ALK- oder EGFR-Mutation limitiert. Wie auch in der Fachinformation festgehalten, ist ein therapeutischer Nutzen von Iressa und Tarceva bei negativer EGFR-Mutation nicht gegeben.
- Der individuelle Patientennutzen ist kontinuierlich mit der Einschränkung der Lebensqualität durch die Nebenwirkungen dieser Therapien abzuwägen.
- Bei oralen Tumortherapien ist eine enge Kooperation zwischen Erstverordner (Onkologe) und Allgemeinmediziner erforderlich. Gerade das Handling von Nebenwirkungen erfordert Erfahrung mit der betroffenen Substanz. Keinesfalls sollen die Patienten durch widersprüchliche Informationen verunsichert werden.

- 2 Nachtnebel, A. (2011): Gefitinib (Iressa) als Erstlinientherapie für nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom – 1. Update 2011. DSD: Horizon Scanning in Oncology 06 / Update 2011 <http://eprints.hta.lbg.ac.at/935/> (Zugang am 17.5.2013)
- 3 Semlitsch T, Jeitler K: Crizotinib (Xalkori) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Horizon Scanning in Oncology Nr. 35 <http://eprints.hta.lbg.ac.at/993/> (Zugang am 17.5.2013)
- 4 Zhou C et al: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735–42
- 5 Rosell R et al: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):239-46
- 6 Herbst RS et al: Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011 May 28;377(9780):1846-54
- 7 Yang ZY et al: Gemcitabine Plus Erlotinib for Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013; 8(3): e57528 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589410/> (Zugang am 17.5.2013)
- 8 Saif MW: Advancements in the management of pancreatic cancer 2013 *JOP* 2013 10.3.;14(2): 112-8 <http://www.serena.unina.it/index.php/jop/article/view/1481/1532> (Zugang am 17.5.2013)
- 9 Chiu J, Yau T: Metastatic Pancreatic Cancer: Are We Making Progress in Treatment? *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 898931. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3523135> (Zugang am 17.5.2013)
- 10 National Cancer Institute, SEER Stat Fact Sheets: Lung and Bronchus <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (Zugang am 17.5.2013)
- 12 Van Cutsem et al: Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009 May 1;27(13):2231-7 <http://jco.ascopubs.org/content/27/13/2231.full.pdf+html> (Zugang am 17.5.2013)
- 13 Van Cutsem E, Verslype C, Grusenmeyer PA: Lessons learned in the management of advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1949-52 <http://jco.ascopubs.org/content/25/15/1949.full.pdf+html> (Zugang am 17.5.2013)

Literatur

- 1 Nachtnebel, A. (2012): Erlotinib (Tarceva) für die Erstlinienbehandlung von PatientInnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR Mutationen. DSD: Horizon Scanning in Oncology 22, <http://eprints.hta.lbg.ac.at/941/> (Zugang am 17.5.2013)

