

A microscopic view of several red blood cells (erythrocytes) in a blood vessel. The cells are biconcave and have a reddish-orange color. The background is a lighter, wavy red, representing the surrounding plasma or vessel wall.

Anforderungen an eine patientenorientierte Arzneimittelanwendungsforschung

Prof. Dr. Marion Schaefer, Sven Hagen

Institut für Klinische Pharmakologie / Charité Universitätsmedizin Berlin

SIHO - Eisensymposium Zürich 17.5.2014



Gliederung

- Zur Evidenzlage bei Eisenmangel und Eisentherapie
- Evidenzbasis und Studiendesign
- Rolle von Anwendungsbeobachtungen
- Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit
- Ausblick

Gründe für die unzureichende Evidenzlage zu Eisenmangel und Eisentherapie

- Ursachen der Eisenmangelanämie sind vielfältig (mangelnde Zufuhr, ungenügende Resorption, erhöhter Bedarf, Verlust von Eisen , z.B. bei okkulten Blutungen)
- Sekundäre Anämien bei Leber- und Nieren-KH, Tumoren, Infektionen oder Zytostatikatherapie, gestörte Erythrozytenbildung
- Eisenmangel ist oft durch eine Ernährungsumstellung behandelbar (Prävalenz im Alter bis zu 40%)

Gründe für die unzureichende Evidenzlage zu Eisenmangel und Eisentherapie

- Mikronährstoffe/Vitalstoffe/Spurenelemente werden dem menschlichen Körper bei ausgewogener Ernährung in ausreichender Menge zugeführt
- Die Bioverfügbarkeit von Eisen kann gefördert werden durch Vitamin C und A, bestimmte organische Säuren und Alkohol
- Phytinsäure (Getreide), best. Ballaststoffe, Oxalate (Spinat), Arzneimittel (Antacida, Chelatbildner, Lipidsenker, u.a.), Zuführung anderer Metallionen (Mn, Co, Zn, Cu, Pb) + Proteinmangel behindern die Resorption
- Eine Unterversorgung bleibt ohne akute Krankheitssymptome, solange der Körper auf Depots, z. B. in Knochen, Bindegewebe, Haut, Leber und Muskulatur, zurückgreifen kann

Quelle: <http://www.vitalstoff-lexikon.de/Spurenelemente>

Gründe für die unzureichende Evidenzlage zu Eisenmangel und Eisentherapie

Symptome des Eisenmangels sind relativ unspezifisch:

Chronische Erschöpfungszustände, Konzentrationsstörungen, psychische Labilität bis zu depressiven Verstimmungen, Schlafstörungen, Schwindel, Nackenverspannungen, Kopfschmerzen, Haarausfall, Nagelbrüchigkeit und das Restless Legs Syndrom.

Atemnot, beschleunigter Puls sowie Blässe bei einer ausgeprägten Eisenmangelanämie

Gründe für die unzureichende Evidenzlage zu Eisenmangel und Eisentherapie

Gegenwärtige Lehrmeinung in Deutschland:

- „Orale Eisentherapie Mittel der Wahl (wirksam, sicher, einfach und billig)“
- „Parenterale Eisenbehandlung nur in Ausnahmefällen, wenn eine orale Gabe nicht möglich oder kontraindiziert ist.

Hauptgrund: Risiko anaphylaktischer Reaktionen“

- „Parenterale Gabe nicht wirksamer als orale“

Gründe für die unzureichende Evidenzlage zu Eisenmangel und Eisentherapie

Der Markt für i.v. Eisenpräparate ist relativ klein
(Zahlenangaben Deutschland 2012)

Präparate	Mio. DDD	DDD-Nettokosten
Eisen-II-Sulfat	9,4	0,48
Weitere Eisensalze	36,0	0,53
Eisensulfatkombinationen	0,6	0,99
i.v.-Eisenpräparate	1,7	16,98
Folsäure	14,5	0,27
Epoetin	16,6	5,59

Quelle: Schwabe/Paffrath (Hrsg.): Arzneimittelverordnungsreport 2013

Gründe für die unzureichende Evidenzlage zu Eisenmangel und Eisentherapie - Fazit

- Der Markt für Eisenpräparate ist zu klein um größere klinische Studien zu finanzieren
- Wo Eisenpräparate als adjuvante Therapie eingesetzt werden, stehen die Grunderkrankungen (Krebs, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, chronisch entzündliche Darmerkrankungen) im Vordergrund
- Zurückhaltung bei parenteraler Eisentherapie auf Grund des potenziellen Risiko anaphylaktischer Reaktionen
- Wirksamkeit bei anderen Indikationen (Burnout, Fatigue, ADHS) ist unzureichend belegt

Gründe für die unzureichende Evidenzlage zu Eisenmangel und Eisentherapie - Fazit

- Der Markt für Eisenpräparate ist zu klein um größere klinische Studien zu finanzieren
- Wo Eisenpräparate als adjuvante Therapie eingesetzt werden, stehen die Grunderkrankungen im Vordergrund
- Zurückhaltung bei parenteraler Eisentherapie auf Grund des potenziellen Risiko anaphylaktischer Reaktionen
- Wirksamkeit bei anderen Indikationen (Burnout, ADHS) ist unzureichend belegt



**Notwendigkeit eines wissenschaftlich exakten
Dokumentation von Anwendungsergebnissen**

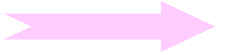
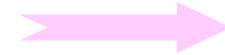







Evidenzbasis für die Arzneimittelanwendung

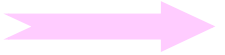
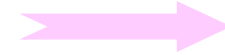





- Klinische Prüfung (RCT)
(in jüngerer Zeit wurden 7 Studien durch unterschiedliche Sponsoren zu verschiedenen Fragestellungen initiiert)
- **Anwendungsbeobachtungen**
- Kosten-Nutzen-Bewertung
- Pharmakovigilanz



Evidenzbasis für die Arzneimittelanwendung

- Klinische Prüfung (RCT)  Zulassung
- Anwendungsbeobachtungen  Image
- Kosten-Nutzen-Bewertung  Erstattung
- Pharmakovigilanz  UAW-Risiko
 -  Risk Management Pläne
 -  Anwendungsbeschränkungen
 -  Marktrücknahme
- Was uns eigentlich fehlt.....

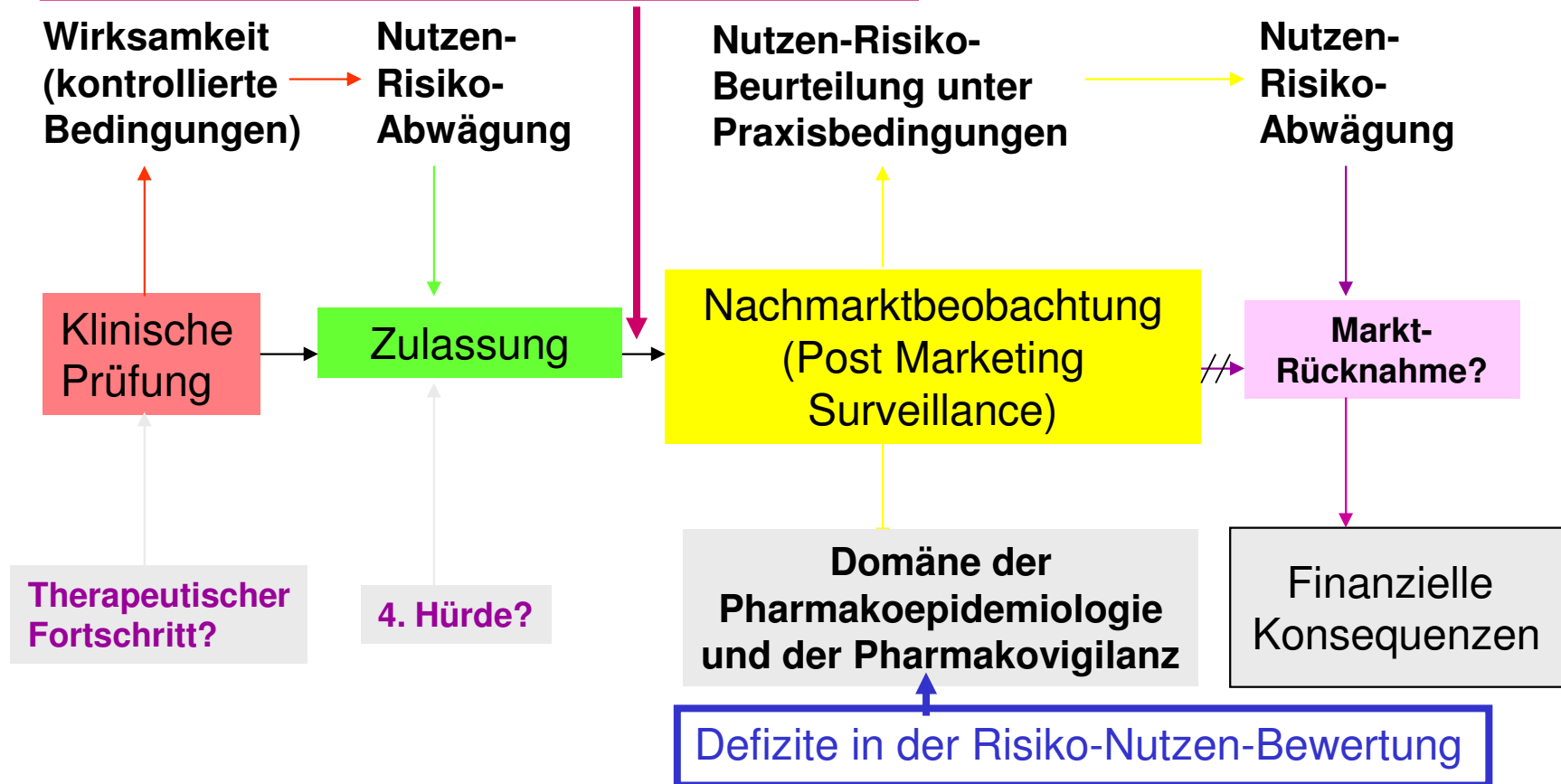
Evidenzbasis für die Arzneimittelanwendung

- Klinische Prüfung (RCT)  Zulassung
- Anwendungsbeobachtungen  Image
- Kosten-Nutzen-Bewertung  Erstattung
- Pharmakovigilanz  UAW-Risiko
 -  Risk Management Pläne
 -  Anwendungsbeschränkungen
 -  Marktrücknahme

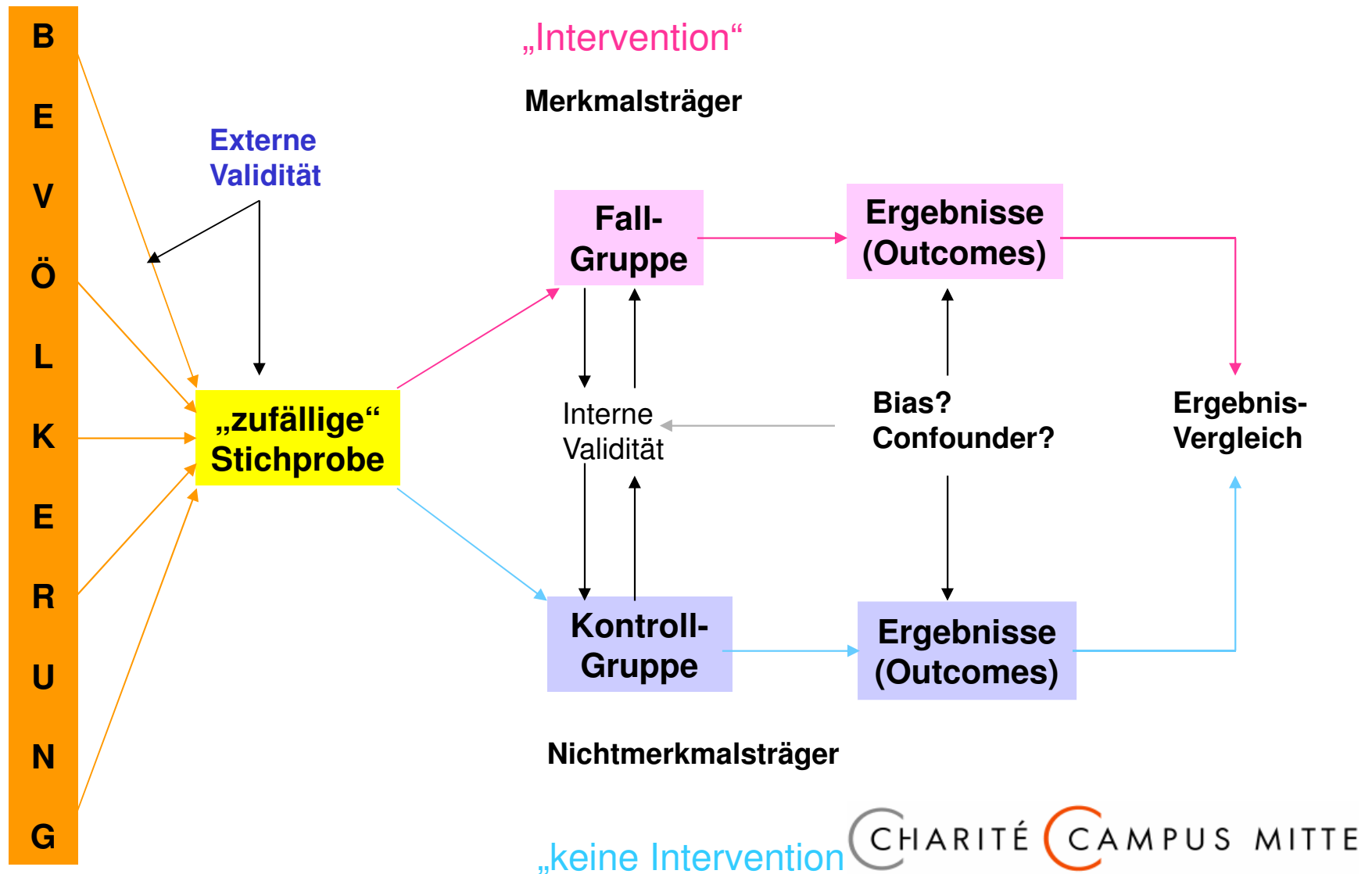
- Was uns eigentlich fehlt, ist die **Nutzenbewertung in der breiten Anwendung**

Der Lebensweg eines Arzneimittels

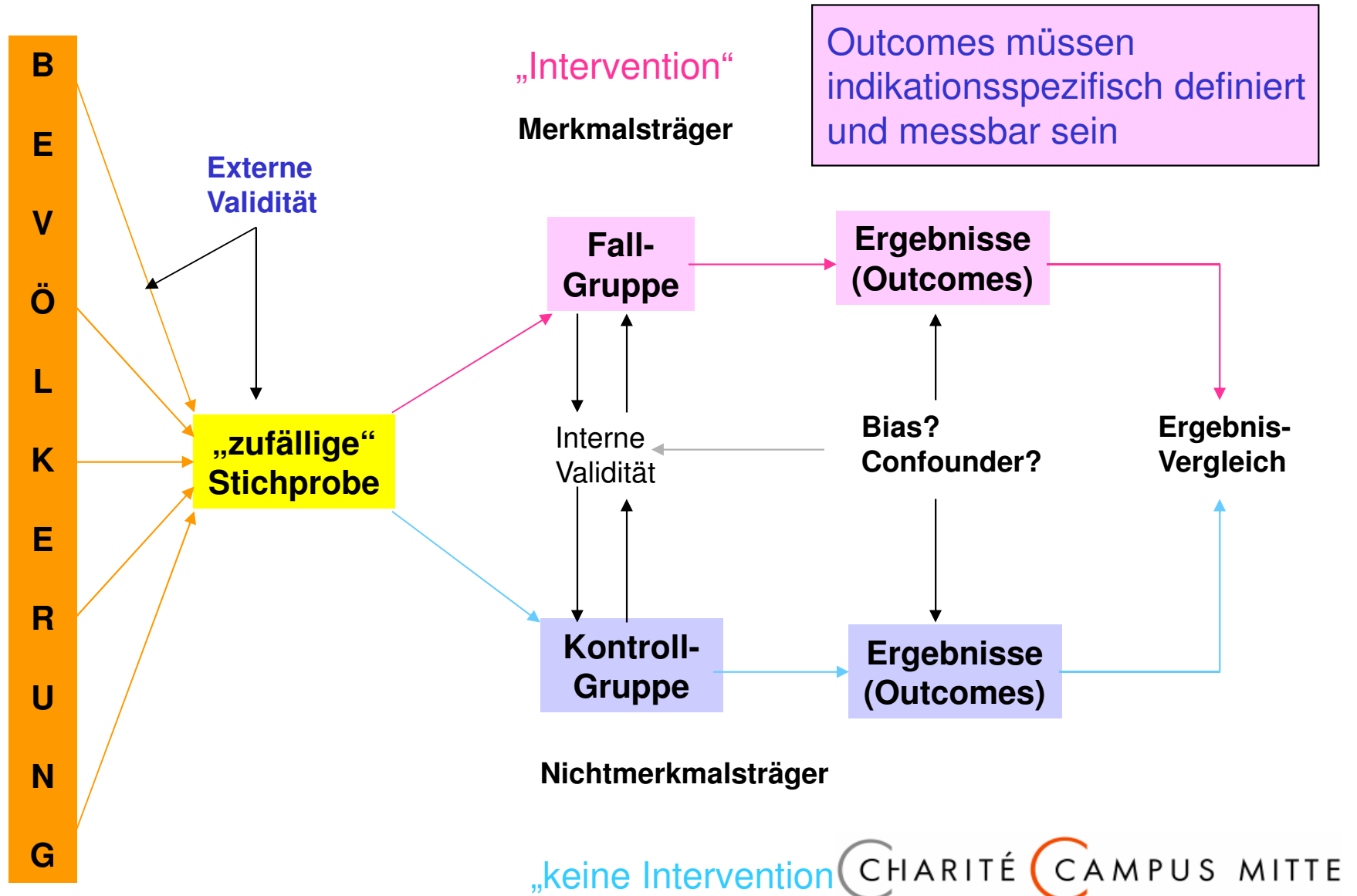
Defizit an therapierlevanten Informationen



Studiendesign für den Nutzensbeleg



Studiendesign für den Nutzensbeleg



Qualitätskriterien für die Bewertung von Studien

nach Walter O. Spitzer "Evidence and opinion" (1993)

1. Eindeutige Hypothese vorab formuliert
2. Grundgesamtheit ist bekannt und definierbar
3. Ein- und Ausschlußkriterien sind definiert
4. Zahl der Abbrüche und Verweigerer sind bekannt und erklärbar
5. Stichprobengröße wurde im voraus berechnet
6. Geeignete statistische Analysemethoden
7. Standardisierung der wichtigen zu Beginn gemessenen Variablen
8. Ergebnisse sind anhand der Rohdaten nachprüfbar
9. Auswahl von Fällen und Kontrollen ist angemessen
10. Die Randomisierung wurde lege artis durchgeführt
11. Wichtige Bias und Confounder sind bekannt
12. Endpunkte sind definiert, meßbar und begründet
13. Interventionen sind genau definiert und dokumentiert
14. Zeitliche Vergleichbarkeit der erhobenen Daten ist gewährleistet



Berücksichtigung beim Studiendesign!



Zielstellung von Arzneimittelanwendungsbeobachtungen: (§ 67 AMG, Bundesanzeiger 229 v. 9.12.1998)

- Erkenntnisse über das Verordnungsverhalten von Ärzten
- bessere Datenbasis zu bekannten UAW,
- neue Erkenntnisse, insbesondere zu seltenen UAW
- bessere Datenbasis zur Wirksamkeit in der Routineanwendung

Aber: ein Nachweis der Wirksamkeit allein durch AWB
ist bis auf besonders begründete Ausnahmefälle
nicht möglich



Wenn Arzneimittelanwendungsbeobachtungen Nutzeffekte belegen sollen, müssen sie mindestens folgenden Anforderungen genügen:

- **eindeutig formulierte Forschungshypothese**
- **Einwilligung der Patienten zur Datenerfassung (Ethikvotum?)**
- **Qualitätssicherung**
- **Dokumentation aller therapierlevanten Daten**
- **Verlaufskontrolle, einschließlich UAW-Erfassung**
- **Vorzugsweise Verwendung Patient Reported Outcomes (PRO)**
- **Evaluation der Ergebnisse**

Menschen reagieren unterschiedlich auf Arzneimittel

Einstellung zur Krankheit und Arzneimitteln, Vertrauen in die Behandler

Bereitschaft, an der Therapie mitzuwirken (Compliance)

Körperliche Disposition (Muskeln, Fett, Wasser)

Ernährungsgewohnheiten (incl. Rauchen und Alkohol)

Nierenfunktion (Clearance)

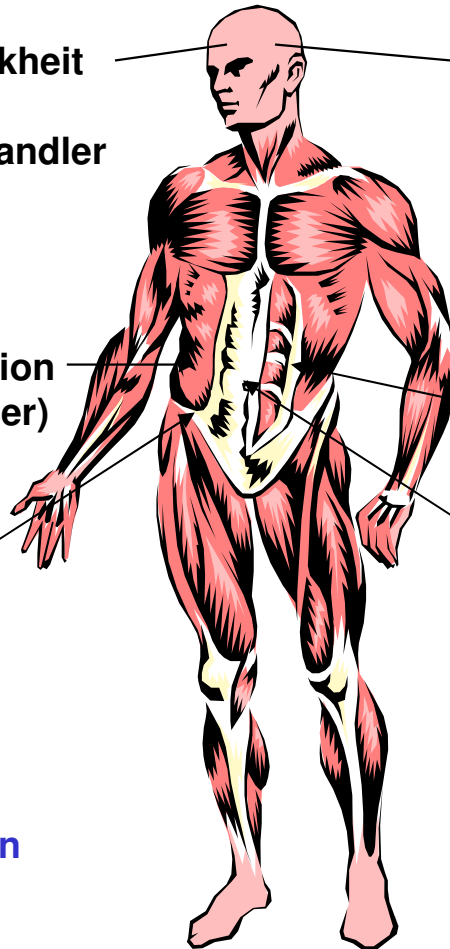
Anzahl der Rezeptoren

Leberfunktion (Cytochrom P 450)

Transportkapazität (P-Glykoprotein)

Begleiterkrankungen

Begleitmedikation



Konsequenzen für: Responderrate, Dosierung, UAW, Therapieeffekt

Menschen reagieren unterschiedlich auf Arzneimittel

Einstellung zur Krankheit und Arzneimitteln, Vertrauen in die Behandler

Bereitschaft, an der Therapie mitzuwirken (Compliance)

Ernährungsgewohnheiten (incl. Rauchen und Alkohol)

Körperliche Disposition (Muskeln, Fett, Wasser)

Anzahl der Rezeptoren

Nierenfunktion (Clearance)

Leberfunktion (Cytochrom P 450)

„Eisenspeicher“

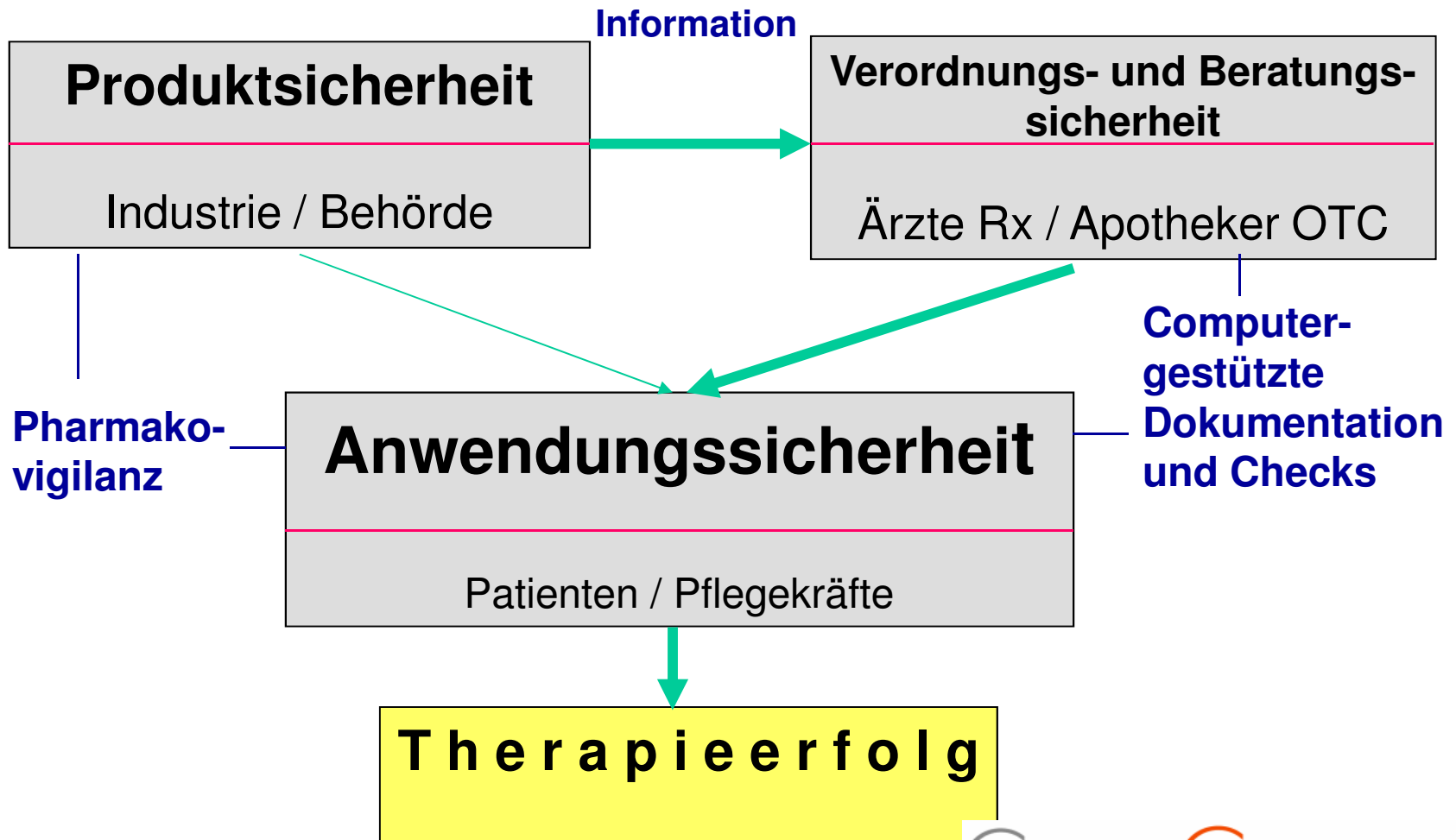
Transportkapazität (P-Glykoprotein)

Begleiterkrankungen

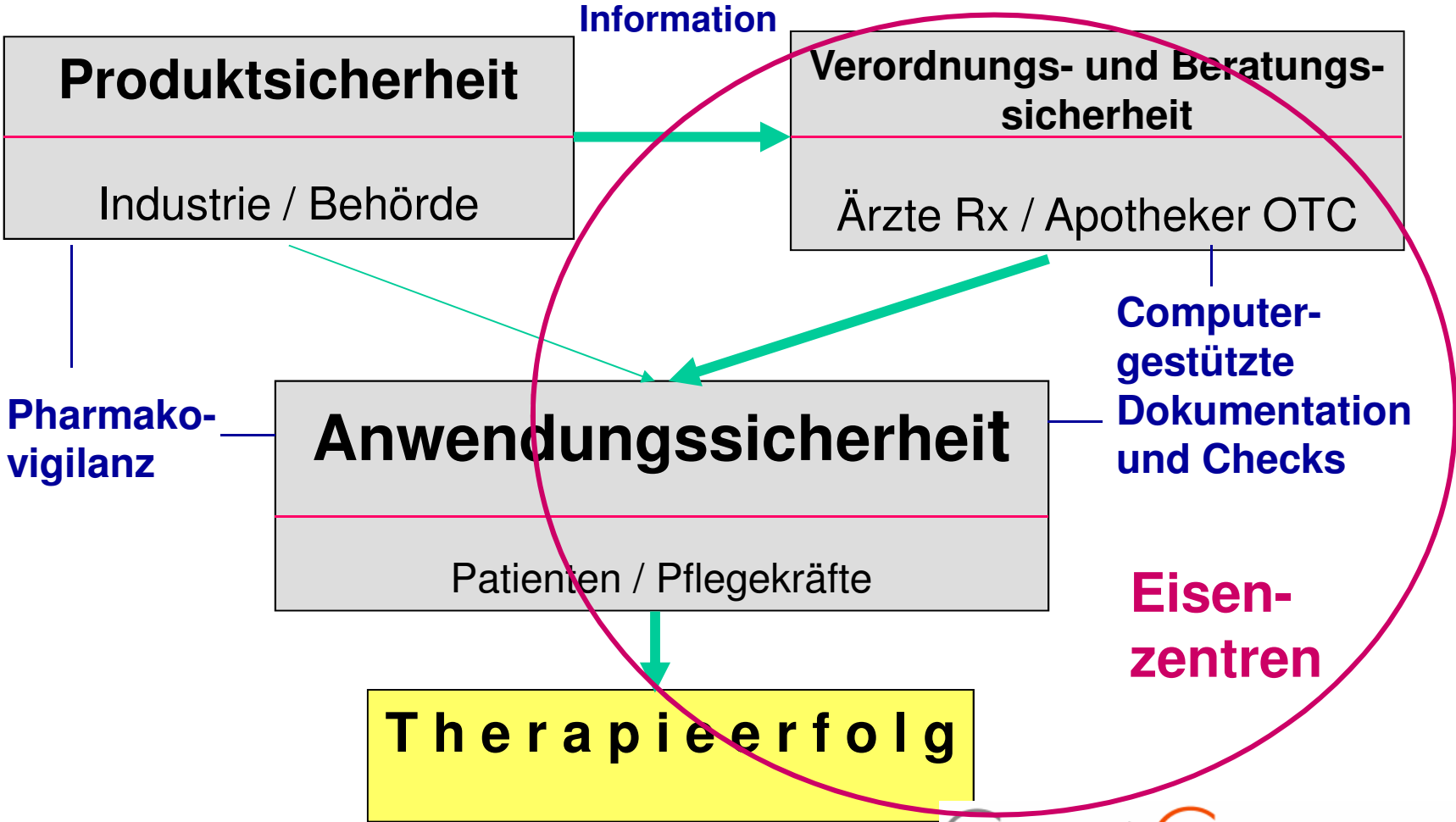
Begleitmedikation

Konsequenzen für: Responderrate, Dosierung, UAW, Therapieeffekt

Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit



Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit





Ausblick

- Die Verbraucher können erwarten, dass alles denkbar Mögliche zur Optimierung der Nutzeffekte und zur Minimierung der Risiken getan wurde
- Dazu werden Studien gebraucht, die evidenzbasierte Informationen zu Nutzen und Risiken in den unterschiedlichen Anwendungsgebieten vorlegen und die Qualitätskriterien für die Studienplanung erfüllen.

A microscopic view of several red blood cells (erythrocytes) against a red background. The cells are biconcave and have a textured surface. The text is overlaid on the image.

*Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!*

marion.schaefer@charite.de

www.consumer-health-care.de