

Antibiotikaresistenz – eine gesundheitspolitische Herausforderung. Wie reagiert Österreich?

Antibiotika gehören zweifelsohne zu den wichtigsten Errungenschaften der modernen Medizin. Bakterielle Infektionen, die früher oft tödlich waren, haben ihre Schrecken verloren. Die zunehmende weltweite Entwicklung resistenter Bakterien erschüttert das Vertrauen in diese Substanzen allerdings beträchtlich. Treibende Kräfte sind die unkritische und überschießende Verwendung antimikrobieller Substanzen in der Human- und Veterinärmedizin sowie in der Landwirtschaft, die Übertragung resistenter Stämme von Mensch zu Mensch oder über Nahrungsmittel und die Fähigkeit der Mikroorganismen, durch Mutation und Transfer mobiler genetischer Elemente rasch immer neue Abwehrmechanismen zu entwickeln.

Verschärft wird die Situation durch das Fehlen von echten Neuentwicklungen bei Antibiotika. Die als Innovationen auf den Markt gekommenen Substanzen sind überwiegend Abwandlungen bekannter Medikamente ohne neue Wirkmechanismen. Wir müssen mit den uns bekannten Substanzen auch in Zukunft auskommen, also eine weitere Zunahme von Resistenzen vermeiden. Als Strategie zur Eindämmung der Resistenzen werden im Bericht der EU Kommission an den Rat der Europäischen Gemeinschaften (2005) folgende Maßnahmen angeführt:

(a) der Auf- oder Ausbau von Überwachungssystemen für Antibiotikaresistenz und Antibiotikaeinsatz, (b) die Förderung der umsichtigen Verwendung antimikrobieller Mittel, (c) die Aus- und Fortbildung für Gesundheitsberufe und die Information der Öffentlichkeit sowie (d) die Koordination der Strategien durch einen Sektor übergreifenden Mechanismus, der die verschiedenen Bereiche zusammenfasst, die mit antimikrobiellen Mitteln zu tun haben.

Zur Überwachung von Resistenzen und von Antibiotikaverbrauch beteiligt sich

Österreich an den europäischen epidemiologischen Netzwerken EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System; <http://www.earss.rivm.nl>) und ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption). Die gemeinsamen Standards bei der Datenerhebung erlauben einen Vergleich und damit ein Benchmarking innerhalb Europas. Die österreichischen Daten sind in dem vom nationalen Referenzzentrum herausgegebenen Bericht AURES verfügbar. Seit 2000 ist die Sammlung und Meldung der Resistenzdaten fixer Bestandteil der österreichischen Aktivitäten in der Infektionssurveillance. In Österreich beteiligen sich 34 mikrobiologische Laboratorien, die insgesamt über 110 Krankenanstalten versorgen, freiwillig an der EARSS-Datenerhebung. Dies entspricht einem Erfassungsgrad von über 80 % aller Krankenhausaufnahmen. Für das Jahr 2008 ist ein Erfassungsgrad von annähernd 100 % geplant.

Folgende Trends und Problemfelder sind durch die Surveillance sichtbar geworden: Bei Pneumokokken, den wichtigsten Erregern schwerer bakterieller Lungenerkrankungen, zeigt sich seit längerem ein deutlicher Anstieg der Resistenz gegen Makrolide. Dies sind wichtige Antibiotika für die Behandlung von Kindern und Alternativen bei Penicillinunverträglichkeit. Bei multiresistenten Staphylococcus aureus Stämmen (MRSA), die vor allem bei hospitalisierten älteren und schwerkranken Menschen gefährliche und wegen der eingeschränkten Antibiotikaempfindlichkeit oft kaum behandelbare Infektionen verursachen, liegt Österreich im europäischen Mittelfeld. Dramatisch ist die Situation allerdings bei Escherichia coli, einem normalem Darmkeim, der auch als Erreger septischer Infektionen mit hoher Letalität in Erscheinung tritt. Die Resistenz gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin u. a.) hat von 7 % im Jahre 2001 auf 22 % im Jahre 2006 zugenommen. Erste Daten von 2007 zeigen einen weiteren Anstieg auf 27 %. Die Resistenzrate hat nun zur Folge, dass bei mehr als einem Viertel der Patienten auf andere Substanzen wie Penicilline und Cephalosporine ausgewichen werden muss, die ihrerseits ebenfalls von einer in den letzten Jahren kontinuierlich angestiegenen Resistenz betroffen sind – ein gefährlicher Teufelskreis. Einer der Gründe für diese Resistenzentwicklung ist die seit Jahren ansteigende Verwendung von Chinolonen bei Infektionen, für die wirksame Alternativen zur Verfügung stünden. Ein steiler Anstieg in den Verschreibungen war mit der Einführung von Generika für Ciprofloxacin im Jahr 2002 verbunden.

Österreich ist bei Surveillance, Analyse der Daten und beim Feedback auf einem guten Weg. Interventionen werden folgen müssen.

Univ.-Prof. Dr. Helmut Mittermayer und MMag. Sigrid Metz

Nationales Referenzzentrum für nosokomiale Infektionen und Antibiotikaresistenz, A.ö. Krankenhaus der Elisabethinen Linz

❖ Inhalt

Antibiotikaresistenz – eine gesundheitspolitische Herausforderung	1
Avastin® (Bevacizumab)	2
Radiopharmazeutika	2
Photodynamische Therapie	3
Erythropoietin	4
Impressum	4



Avastin® (Bevacizumab)

„Off-Label-Use“ bei Krebs

Bevacizumab (Avastin®), ein Angiogenese-Hemmer, welcher an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) bindet, ist seit 2005 von der EMEA zur First-Line Behandlung bei metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom und seit Februar 2007 auch zur Erstlinientherapie bei metastasierendem Brustkrebs zugelassen. Außerhalb dieser in der EU registrierten Indikationen wird Avastin® in der Krebstherapie aber auch „off-label“ bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), Nierenzellkarzinom und anderen nicht-kolorektalen Tumoren eingesetzt. Zwei im Oktober 2006 veröffentlichte US-Assessments evaluierten die Datenlage zum Off-Label-Use von Bevacizumab.

Für die Indikation Erstlinien-Therapie bei fortgeschrittenem NSCLC konnte in einer randomisierten, kontrollierten Multizenterstudie der Phase III (E4599) eine signifikante Verlängerung der mittleren Überlebenszeit im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie ohne Bevacizumab (12,3 vs. 10,3 Monate) nachgewiesen werden. Auf diese Ergebnisse stützt sich auch die Zulassung der FDA für Avastin® bei NSCLC, welche im Oktober 2006 erteilt wurde. In der EU ist mit der Zulassung für Avastin® zur Behandlung von Lungenkrebs für September 2007 zu rechnen, es werden noch die Ergebnisse einer weiteren Phase-III-Studie (B017704) abgewartet. Studien zu Bevacizumab in der Zweitlinien- oder adjuvanten Therapie von NSCLC konnten laut BCBS-Assessment bisher keine Verbesserung für die PatientInnen nachweisen.

Ein zweites Assessment, das die klinischen Studien zu Bevacizumab in der Behandlung von Nierenzellkarzinom, Pankreaskarzinom, Ovarialkarzinom, hepatozellulärem Karzinom, Weichteilsarkom und akuter myeloischer Leukämie (AML) analysierte, kam zu dem Ergebnis, dass die vorliegenden Studien keine signifikante Ver-

längerung der Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zur Therapie ohne Bevacizumab zeigen konnten bzw. nur Daten aus unkontrollierten Studien verfügbar sind. Es besteht also keine Evidenz für einen klinischen Nutzen. Zudem wird auf die in den Studien beobachteten, mit Bevacizumab assoziierten unerwünschten Nebenwirkungen wie Magen-Darm-Perforationen, Wundheilungsstörungen, reversibles posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS), Hämoptysis und thromboembolische Komplikationen hingewiesen. Eine rezente Metaanalyse zeigt zusätzlich ein signifikant erhöhtes Risiko für Proteinurie und Hypertonie bei Patienten unter Bevacizumab-Therapie. SG

BCBS/USA 2006: Off-Label Uses of Bevacizumab: Breast and Lung Cancer Indications, http://www.bcbs.com/betterknowledge/tec/vols/21/21_08.pdf.

BCBS/USA 2006: Off-Label Uses of Bevacizumab: Renal Cell Carcinoma and Other Miscellaneous Non-Colorectal Cancer Indications, http://www.bcbs.com/betterknowledge/tec/vols/21/21_09.pdf.

Zhu X et al. 2007: Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 49: 186-93.

Radiopharmazeutika

Palliation bei metastasierenden neuroendokrinen Tumoren

Neuroendokrine Tumoren (NETs) des Gastrointestinaltrakts sind seltene Erkrankungen, mit stark variierenden klinischen Manifestationen. Zum neuroendokrinen System gehören das Pankreas, die Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts und die in anderen Geweben, wie der Lunge oder dem Urogenitaltrakt vorkommenden endokrin aktiven Zellen. Aufgrund der Seltenheit von NETs existieren nur sehr wenige RCTs,

Termine

❖ 22.–25. August 2007

4th GIN/Guideline International Network
Toronto
<http://www.gin2007.org/>

❖ 20.–21. September 2007

Österr. PH-Jahrestagung
„Health in All“
<http://www.oeph.at/>

❖ 24.–26. September 2007

27. Hochschulkurs
Gesundheitsökonomik
„Ökonomie der betrieblichen Gesundheitsförderung – Kosten und Kostenreduktionspotenzial“
jode@utanet.at

❖ 18.–19. Oktober 2007

8. dt. HTA-Symposium
„Entscheiden in der Medizin“
Köln
<http://www.dimdi.de/static/de/hta/symposien/index.htm>

❖ 20.–23. Oktober 2007

10th European ISPOR Congress
„Expanding European Horizons for Pharmacoeconomics and Outcomes Research“
<http://www.ispor.org/Events/Index.aspx?eventId=21>



wobei in all diesen Studien unterschiedliche Lokalisationen von NETs im Gastrointestinaltrakt inkludiert wurden. Dabei wurde aber sowohl das ungleiche Wachstumsverhalten als auch das Ansprechen auf unterschiedliche therapeutische Maßnahmen ignoriert. Daher ist die Vorgehensweise bei der Therapie der NETs zum Großteil symptomatisch.

Die palliative Behandlung von Somatostatin-Rezeptor exprimierenden NETs mit Radiopharmazeutika ist noch relativ neu: Somatostatin ist ein Neuropeptid, das inhibierende Wirkung auf verschiedene Zellfunktionen inklusive der Sekretion und Zellproliferation bei normalen, wie auch Tumorzellen hat. Bei der Behandlung von PatientInnen mit metastasierenden NETs im Gastrointestinaltrakt wird das Somatostatin Analogon Octreotid an Yttrium-90, einen beta-Strahler oder an Lutetium-177, einen beta- und gamma-Strahler gebunden. Durch die radioaktive Markierung des Somatostatin-spezifischen Peptids ist bei NETs auch eine selektive systemische Therapie von Metastasen möglich. Die therapeutische Wirkung wird durch den Effekt der beta-Strahlung erzielt. Beta-Strahlung hat eine kurze Reichweite von wenigen Millimetern, somit wird das gesunde Gewebe weitestgehend geschont. Y-90 erscheint auf Grund der von ihm emittierten hochenergetischen Partikel besonders gut geeignet. Das bisher eher selten verwendete LU-177 erlaubt hingegen, auf Grund seiner zusätzlichen geringen gamma-Strahlung eine Dosimetrie (Messung der Strahlendosis) während der Behandlung durchzuführen. Üblicherweise werden mehrere Therapiezyklen mit einigen Wochen dauernden Zwischenpausen verabreicht. Rezeptor-gezielte Radiotherapie mit Y-90, LU-177 Octreotidanaloga scheint eine vielversprechende Therapieoption zu sein. Die absoluten Kosten zur Verabreichung einer Standarddosis der Rezeptor-gezielten Radiotherapie (entweder 100mCi Y-90-DOTATOC bzw. 200mCi LU-177-DOTATATE) betragen in etwa € 2.800. Dabei sind bei Vorhandensein einer entsprechend ausgerüsteten Radiopharmazie zur hauseigenen Radiophar-

makamarkierung deutliche Einsparungen möglich. Auf Grund der derzeit noch immer sehr limitierten Datenlage ist der Status aber eher noch als experimentell zu bezeichnen. CW & ChA

LBI-HTA/Ö 2007: Radiopeptidtherapie Y-90 und LU-177 Octreotid zur Behandlung von metastasierenden neuroendokrinen Tumoren im Gastrointestinaltrakt. Rapid Assessment.

Photodynamische Therapie

Palliation maligner Stenosen im Verdauungstrakt

Bei weit fortgeschrittenem Ösophagus-Karzinom tritt die Linderung von Schluckbeschwerden und Erhaltung der Nahrungsaufnahme in den Vordergrund therapeutischer Bemühungen. Mittels Photodynamischer Therapie (PDT) kann lokales Tumorgewebe zerstört werden, welches die Speiseröhre verengt. Ein rezentes NICE-Assessment zeigt nun, dass nur wenige Daten zur Bewertung der PDT bei dieser Indikation zur Verfügung stehen.

Die Technik der PDT beruht auf der Fähigkeit photoaktiver Substanzen, unter Lichteinwirkung eine lokal zytotoxische Wirkung zu entfalten. Nach intravenöser Verabreichung reichern sich Photosensibilisatoren im Tumorgewebe an. Durch endoskopische Laserbestrahlung der Tumormasse im Ösophagus wird das Tumorgewebe zerstört und die Verengung aufgeweitet, jedoch sind die PatientInnen auf Grund der generalisierten Photosensibilität in den nächsten Wochen verstärkt lichtempfindlich. Andere Techniken zur Behandlung maligner Stenosen des Ösophagus sind: Dehnung und Stentimplantation, YAG-Laser, Kryotherapie, Elektrokaustik, u. v. m.

Im NICE-Assessment wird die Wirksamkeit und Sicherheit von PDT bei malignen Ösophagusstenosen analysiert; bei der systematischen Literatursuche fand man nur

HTA-Assessments



NCCHTA/ UK 2007:

http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/ProjectData/3_publication_listings_ALL.asp

- ❖ A systematic review of the routine monitoring of growth in children of primary school age to identify growth-related conditions
- ❖ The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review
- ❖ A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease
- ❖ The clinical effectiveness and cost-effectiveness of gemcitabine for metastatic breast cancer: a systematic review and economic evaluation
- ❖ The effectiveness and cost-effectiveness of cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease patients on dialysis: a systematic review and economic evaluation
- ❖ Screening for Type 2 Diabetes: literature review and economic modelling
- ❖ Additional therapy for young children with spastic cerebral palsy: a randomised controlled trial
- ❖ A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of different models of community-based respite care for frail older people and their carers



einen RCT (PDT vs. YAG-Laser) und einige Fallserien. PDT war wirksam bei Tumorreduktion und Linderung der Schluckbeschwerden, jedoch mit Ausnahme von YAG-Laser (gleiche Wirksamkeit) ohne Vergleich zu Kontrollgruppen. Bei etwa 20 % der PatientInnen traten Sonnenbrände auf, andere Nebenwirkungen waren lokale Entzündungsreaktionen, Strikturen, Schmerzen und Fieber. Bei 1–2 % der Interventionen kam es zu Perforationen. Die Rolle von PDT im Vergleich zu anderen Verfahren bleibt also auf Grund der schlechten Datenlage unklar, die Autoren des Assessments empfehlen daher, PDT nur in Studien und in interventionell endoskopischen Kompetenzzentren durchzuführen. PhM

LBI-HTA/Ö 2007: Photodynamische Therapie bei malignen Stenosen im Verdauungstrakt. Rapid Assessment.

NICE/GB 2006: Interventional procedure overview of palliative photodynamic therapy for advanced oesophageal cancer, www.nice.org.uk/guidance/IPG206.

Erythropoietin

FDA-Warnung

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA erließ heuer eine Warnung gegen Erythropoietin-Präparate (EPO) und rät zu Einschränkungen im Gebrauch. Diese Warnung basiert auf einigen, bereits ab 2003 (!) abgebrochenen Studien, die eindeutig schlechtere Ergebnisse bei mit EPO behandelten PatientInnen zeigten. In Europa gehört Österreich zu den Meistverbrauchern von EPO; allein die Sozialversi-

cherungen gaben 2005 44 Mio Euro dafür aus und lagen damit in Relation 20 % über dem deutschen Verbrauch.

Bereits im August 2003 wurde über eine abgebrochene EPO-Studie bei Mammakarzinom-Patientinnen berichtet, im Oktober 2003 wurden die Ergebnisse einer randomisierten Studie mit Kopf- und Halskrebs veröffentlicht. Progressionsfreies ebenso wie Gesamtüberleben war in der EPO-Gruppe signifikant schlechter als in der Vergleichsgruppe. Danach folgten weitere (abgebrochene oder abgeschlossene Studien), die erhöhte Tumorprogression, erhöhte Sterblichkeit bei metastasiertem Mammakarzinom (bei Hb 10–12 g/dl, absolut +5,3 %, relativ +150 %), signifikant schlechtere Tumorkontrolle, schlechteres Überleben bei Kopf- und Halskrebs und schlechteres Überleben bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs/NSCLC ergaben; eine weitere Studie mit NLCLC (IIIb 6 IV) PatientInnen wurde wegen signifikant erhöhter Todesfälle abgebrochen. Auch bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz wird bei erhöhten Zielwerten (über Hb 12 g/dl) von einem erhöhten Risiko zu versterben (RR +17 %) berichtet.

Fazit: Bei der Indikation chronische Nierenerkrankung wird von „increased risk of death, blood clots, strokes, myocardial infarction“ geschrieben, bei der Indikation Tumoranämie von Tumorwachstum und erhöhter Sterblichkeit, bei präoperativer Gabe vor elektiven Eingriffen von tiefen Venenthrombosen. Die Ursache für diese Ergebnisse dürfte nicht nur an überhöhten Dosierungen, sondern auch an überhöhten Zielwerten (bis Hb 14 g/dl) liegen. CW

LBI-HTA/Ö 2007: FDA-Warnung zu Erythropoietin: Wirklich eine Überraschung? ÖKZ-Kolumne Juni 2007.

HTA-Veranstaltungen am LBI-HTA

Wir machen eine Sommerpause in unserer Veranstaltungsreihe und fahren erst im September damit fort.

Vorausschau Juli/August

- ❖ Impfungen in Entwicklung
- ❖ Wandern von Demenz-Kranken
- ❖ Cell-Salvage
- ❖ Peginterferone bei Hepatitis C

Impressum

Redaktion: Claudia Wild
PhM: Philipp Mad
ChA: Christoph Adlbrecht
SG: Sabine Geiger-Gritsch

Graphik: F. Bettel

Satz: M. Kaitna

Medieninhaber und Herausgeber:
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5. Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/gesellschaft/impressum.php>

Für den Inhalt verantwortlich:
Dr. Claudia Wild
Ludwig Boltzmann Institut für Health
Technology Assessment (LBI-HTA)
A-1090 Wien, Garnisongasse 7/20

Der HTA-Newsletter erscheint 10 x pro Jahr und ausschließlich auf der HTA-Website: <http://hta.lbg.ac.at/>

ISSN: 1680-9602

