

Umweltverträglichkeit von Medikamenten

Ein Blick auf Kontaminationen

Health Technology Assessment (HTA) ist ein Instrument, das nicht nur die medizinische Wirksamkeit einer Gesundheitstechnologie systematisch bewertet, sondern auch ihre Auswirkungen auf andere gesellschaftliche Bereiche untersucht. Außer an der im Vordergrund stehenden klinischen Wirksamkeit, sind klassische HTA-Berichte zudem an ökonomischen, ethischen, sozialen oder organisatorischen Aspekten eines neuen Medikamentes, Gerätes oder Verfahrens interessiert. Bisher jedoch wird ein wesentlicher Gesichtspunkt in HTA-Berichten nicht berücksichtigt: Die Folgen von Gesundheitstechnologien, insbesondere von Arzneimitteln, auf unsere Umwelt.

Bekannt ist derzeit, dass sich ca. 40 Arzneimittel in den Abwässern unserer Kläranlagen, aber auch in Flüssen und Bächen nachweisen lassen. Und dies dürfte nur die Spitze des Eisbergs sein, da für die meisten Wirkstoffe entsprechende Analysemethoden fehlen. Bekannt ist außerdem, dass diese Arzneimittel vor allem durch menschliche Ausscheidungen über das Abwasser in die Umwelt gelangen.

Die menschliche Gesundheit ist durch die Kontamination des Wassers mit Arzneimittelrückständen nicht unmittelbar gefährdet. Dafür sind die Konzentrationen zu gering. Gefährdet sind allerdings andere Lebewesen. Nachgewiesen ist zum Beispiel, dass Diclofenac, ein Schmerzmittelwirkstoff, bei Regenbogenforellen Nierenschäden verursacht. Auch für die bisher größte bekannte, von einer Arzneispezialität verschuldete, ökologische Katastrophe ist Diclofenac verantwortlich. In Asien verendeten mehrere zehn Millionen Greifvögel. Als Ursache identifizierte man die Kadaver von Rindern, die man mit Diclofenac behandelt hatte. Negative Umweltauswirkungen

schreibt man insbesondere Antibiotika, Psychopharmaka, Zytostatika und Arzneimitteln mit hormoneller Wirkung zu.

Für uns Menschen könnten Medikamentenrückstände im Wasser freilich dann gefährlich werden, wenn sie sich allmählich im Wasser anreichern und irgendwann wirkungsvolle Konzentrationen erreichen. Auch die Entstehung von Resistenzen in der Umwelt gegen vormals wirksame Mittel (z. B. Antibiotika, Tamiflu) könnte sich als gefährliche Folge von Medikamentenrückständen in der Umwelt herausstellen.

Bisher werden neue Arzneispezialitäten lediglich bei ihrer Zulassung hinsichtlich ihrer potentiellen Auswirkungen auf die Umwelt bewertet. Größtenteils unbekannt sind jedoch die tatsächlichen Langzeitfolgen oder die Effekte von Wirkstoffgemischen.

Wie eine systematische Bewertung der Umweltverträglichkeit von Gesundheitstechnologien aussehen könnte, demonstriert ein schwedisches Projekt. Dort entwickelten das Stockholm County Council, der schwedische Verband der Pharmaindustrie sowie die staatseigene Apothekenkette und andere Beteiligte aus dem Gesundheitswesen gemeinsam einen Index für die Umweltverträglichkeit von Medikamenten. Auf einer Punkteskala von 0 bis 9 werden die Persistenz, d. h. die Lebensdauer der Wirkstoffe, die Bioakkumulation, d. h. wie stark diese sich in Organismen anreichern können, und die ökologische Toxizität, d. h. die unmittelbare Schädlichkeit für die Umwelt, abgebildet.

Natürlich muss auch in Zukunft die medizinische Wirksamkeit das primäre Bewertungskriterium einer Gesundheitstechnologie sein. Gibt es allerdings medizinisch gleichwertige Alternativen, sollte in Zukunft die Umweltverträglichkeit ein zusätzliches Bewertungskriterium sein. Viel Aufbauarbeit ist in diesem Bereich zu leisten. Es gilt, Informationsdefizite systematisch aufzudecken, Methoden zu entwickeln und Problemlösungen bei Herstellern und Entscheidungsträgern anzuregen. HTA, das auch Umweltaspekte im Blick hat, kann dabei einen wichtigen Beitrag leisten.

Dipl. Soz. Thomas Langer

ÄZQ/Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung, Berlin

Quellen:

<http://www.zeit.de/zeit-wissen/2007/02/Oeko-Medikamente?page=all>;

<http://www.umweltbundesamt.at/fileadmin/site/publikationen/R162.pdf>.

✦ Inhalt

| | |
|---|---|
| Umweltverträglichkeit von Medikamenten | 1 |
| Antidepressiva | 2 |
| Rückenschmerzen | 2 |
| Tissue Engineering | 3 |
| Interstitielle Brachytherapie | 4 |
| Impressum | 4 |



Antidepressiva

Arzneimittel der zweiten Generation

Depression ist eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen weltweit. Ca. 16 % aller Menschen in der westlichen Welt werden zumindest einmal in ihrem Leben an Depression erkranken. In den USA werden die Kosten für die medikamentöse Behandlung von Depression auf 25 Milliarden US\$ jährlich geschätzt. Antidepressive Medikamente sind der primäre therapeutische Ansatz zur Behandlung von Depression. In klinischen Studien sprechen jedoch nur 62 % aller PatientInnen mit akuter Depression auf die medikamentöse Therapie an und nur 30 % werden symptomfrei. Viele PatientInnen wechseln daher im Laufe der Erkrankung auf ein anderes Antidepressivum.

In einem rezenten US-amerikanischen Review (AHRQ/RTI-UNC 2007) wurde die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Antidepressiva der zweiten Generation untersucht. Zusammenfassend wurde festgestellt, dass keine wesentlichen Unterschiede in der Effektivität dieser Antidepressiva bestehen. Auch in PatientInnen, die nicht auf das Medikament der ersten Wahl ansprachen, konnte kein Unterschied in der Effektivität anderer Antidepressiva, die als Zweittherapie benutzt wurden, festgestellt werden. Kein Unterschied in der Effektivität zeigte sich auch in PatientInnen mit Zusatzsymptomen wie Angst, Schmerz oder Agitiertheit. Die StudienautorInnen betonen jedoch, dass es Unterschiede bei den Nebenwirkungen gibt. Zum Beispiel zeigte Bupropion eine geringere Rate an sexuellen Nebenwirkungen, Mirtazapin eine höhere Rate an Gewichtszunahme oder Venlafaxin eine höhere Rate an Übelkeit und Erbrechen als andere Antidepressiva. Mehr als 60 % aller PatientInnen hatten zumindest eine unerwünschte Nebenwirkung. Die vorhandene Evidenz war nicht ausreichend, um Unterschiede in Risiken für schwere Nebenwirkungen wie Suizid-

verhalten, Hyponatriämie, epileptische Anfälle oder Serotonin-Syndrom zu untersuchen. GG

AHRQ-RTI-UNC/USA 2007: Comparative Effectiveness of Second-generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression, http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/Antidepressants_Final_Report.pdf.

Rückenschmerzen

Zahlreiche Verfahren

ÄrztInnen, PhysiotherapeutInnen oder TherapeutInnen anderer Fachrichtungen, die Rückenschmerzen behandeln, können hohe Erfolgsraten aufweisen. Kein Wunder, denn in bis zu 90 % der Fälle verschwinden die Beschwerden wieder von selbst, egal, ob eine und welche Therapie durchgeführt wurde. Auf Grund der hohen Fallzahlen und indirekten Kosten, gehören Rückenschmerzen zu den teuersten Erkrankungen der westlichen Industrienationen. Deshalb erscheinen in regelmäßigen Abständen systematische Reviews, HTAs und Empfehlungen, z. T. in Form von Leitlinien, um die diagnostische und therapeutische Vorgehensweise effektiver zu gestalten und nutzlose Verfahren „vom Markt zu eliminieren“. Auch die belgische HTA-Agentur KCE widmete sich 2006 diesem Thema.

Die ärztliche Anamnese unter Berücksichtigung der „red and yellow flags“ (physischer und psychosozialer Risikofaktoren) ist nach wie vor der erste und wichtigste Bestandteil der Analyse von Rückenschmerzen. Eine radiologische Abklärung ist in vielen Fällen überflüssig. Prinzipiell sollten PatientInnen angehalten werden, in Bewegung zu bleiben und möglichst schnell wieder an ihren Arbeitsplatz zurückzukehren. In schwereren Fällen haben sich eine Kombination von medikamentöser Schmerztherapie, v. a. mit NSAR, Krankengymnastik, Patientenedukation und kognitiver Verhaltenstherapie am effektivsten

Termine

❖ 17.–20. Juni 2007

HTAi Jahreskonferenz
„HTA for Evidence-based Public Health“
Barcelona
<http://www.htai.org/barcelona-2007/dates.asp>

❖ 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>



erwiesen. Diese Maßnahmen sollten aber wohlüberlegt eingesetzt werden, denn in jedem Fall ist eine iatrogene Chronifizierung zu vermeiden. Massage, elektrische Stimulation, mechanische Traktion, Thermotherapie und Biofeedback scheinen dagegen wirkungslos zu sein. Für die minimal-invasiven Verfahren, die zunehmend eingesetzt werden, fehlen großteils überzeugende Wirksamkeitsnachweise. Das KCE-Assessment versuchte auch die Frage zu beantworten, ob man die Anzahl der benötigten physiotherapeutischen Sitzungen à-priori am funktionellen Status des/der Patienten/in bestimmen könnte, was aber nicht möglich erschien. Ein Assessment des LBI-HTA wird sich im kommenden Jahr dem komplexen Thema Rückenschmerzen widmen. RF

KCE/BE 2006: Chronic low back pain, http://kce.fgov.be/index_en.aspx?ID=0&SGREF=5220&CREF=8814.

KCE/BE 2006: Functional status of the patient: a potential tool for the reimbursement of physiotherapy in Belgium? http://kce.fgov.be/index_en.aspx?ID=0&SGREF=5220&CREF=8060.

Tissue Engineering

Züchtung von Gewebe

Tissue Engineering definiert sich durch die Verwendung und Vermehrung von körpereigenen oder Spender-Zellen. Diese werden, meist in einer unterstützenden Matrix mit wachstums- oder differenzierungsfördernden Eigenschaften zur Gewebe- und Organregeneration an PatientInnen mit unterschiedlichsten Erkrankungen bzw. Verletzungen eingesetzt. Tissue Engineering stellt ein großes, sich in Entwicklung befindliches Anwendungsgebiet in der Medizin dar.

Anwendungsbeispiele sind Ansätze zur Knorpelzellimplantation, Hauttransplantation, Behebung von Knochenschäden und Zellbesiedelung von Gefäßprothesen. Einzelne Arbeitsgruppen generieren laut Eigenaussagen und biomedizinischer Fachliteratur aber auch z. B. Bandscheiben, Sehnen und Herzklappen. Die Entwicklungsstadien, in denen sich diese Tissue Engineering Projekte befinden, sind dabei sehr unterschiedlich: vom verbreiteten Einsatz von im Reagenzglas (in vitro) vermehrten autologen Chondrozyten für Knie-defekte bis zu Zukunftsvisionen vollständiger Organsysteme.

Nutzen und Risiken der PatientInnen, Vorteile gegenüber herkömmlichen Therapien sowie Kosten sind nur für Teilbereiche evaluiert. Ein Problem liegt auch in den unterschiedlichen gesetzlichen Richtlinien auf (inter-) nationaler Ebene: Generierung und Einsatz desselben Tissue Engineering Produkts bzw. Verfahrens sind in den Mitgliedsländern oft sehr unterschiedlich geregelt. Die Europäische Kommission hat aktuell das Proposal „Directive on Advanced Therapy Medical Product“, welches den Tissue Engineering Bereich inkludiert, vorgelegt. Es wird derzeit im Europäischen Parlament diskutiert. EF

Trommelmans L. et al. 2007: A critical assessment of the directive on tissue engineering of the European Union. *Tissue Engineering* 13 (4): 667-672.

ASERNIP-S/AU2006: Bioengineered skin substitutes for the management of wounds: a systematic review, http://www.surgeons.org/AM/Template.cfm?Section=ASERNIP_S_Publications&CONTENTID=18003&TEMPLATE=/CM/ContentDisplay.cfm.

NCCHTA/GB 2005: Clinical and cost-effectiveness of autologous chondrocyte implantation for cartilage defects in knee joints: systematic review and economic evaluation, http://www.ncchta.org/ProjectData/3_project_record_published.asp?PjtId=1400&SearchText=knee.

HTA-Assessments

In Kanada:

Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC):

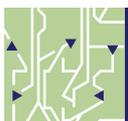
<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas>

Under review:

- ❖ Optimal Design for Screening Programs
- ❖ Functional Brain Imaging
- ❖ Integrated HTPA on cardiac imaging technologies
- ❖ Bone Densitometry
- ❖ Anal Dysplasia Screening
- ❖ Coronary Artery Screening [formerly: Electron Beam Computed Tomography (EBCT) and CT Screening for Asymptomatic Coronary Heart Disease]

Publiziert 2006:

- ❖ Optimum Methadone Compliance Testing
- ❖ Nanotechnology
- ❖ In Vitro Fertilization and Multiple Pregnancies
- ❖ Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia
- ❖ Gastric Electrical Stimulation
- ❖ Routine Eye Exams
- ❖ Portable Bladder Ultrasound
- ❖ Hydrophilic Catheters
- ❖ Advanced Electrophysiologic Mapping Systems
- ❖ Ablation for Atrial Fibrillation
- ❖ Extracorporeal Photopheresis (ECP)
- ❖ Ultrasound Screening for Abdominal Aortic Aneurysm



Interstitielle Brachytherapie

beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Neubildung der Prostata, und es ist die dritthäufigste krebbsbedingte Todesursache bei Männern. In einem Bericht des Deutschen Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde die Wirksamkeit der interstitiellen Brachytherapie anderen Therapieformen gegenübergestellt.

Für die Behandlung dieser Tumorerkrankung werden derzeit drei verschiedene Methoden eingesetzt. Die erste Methode ist die chirurgische Entfernung der Prostata (Prostatektomie). Die anderen Methoden nutzen Strahlung, um den Tumor zu bekämpfen: die perkutane Strahlentherapie und die interstitielle Brachytherapie (Implantierung radioaktiver Seeds). Es besteht auch die Möglichkeit, unter regelmäßiger Beobachtung abzuwarten („Kontrolliertes Zuwarten“) und erst bei Anzeichen des Fortschreitens des Tumors mit einer Therapie zu beginnen.

Ziel des vorliegenden Berichtes war es, die Evidenz des Nutzens der Brachytherapie bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom gegenüber anderen Behandlungsoptionen (OP, perkutane Strahlentherapie und kontrolliertes Zuwarten) zu beurteilen. Zusätzlich sollten auch unterschiedliche Varianten der interstitiellen Brachytherapie miteinander verglichen werden.

Es wurden 11 Studien, die alle nicht randomisiert und nicht-verblindet durchgeführt wurden, und von denen ca. die Hälfte zusätzliche Qualitätsmängel aufwies, für die Analyse herangezogen. Somit konnte die geplante Metaanalyse nicht durchgeführt werden. Die Mehrzahl der für den Bericht vordefinierten patientenrelevanten Zielgrößen (z. B.: Gesamtüberleben) war in den Studien gar nicht abgebildet.

Für das als Zielgröße nicht überzeugende Outcome „5-Jahre PSA-rezidivfreies Intervall“ zeigten sich in 6 Studien für alle Therapieoptionen ähnliche Resultate. Auf Grund der jeweiligen Studiendesigns kann daraus jedoch nicht auf die Gleichwertigkeit der Therapien geschlossen werden. Zusätzlich erschweren unterschiedliche Definitionen (Intervention, Outcome) und Qualitätsmängel (z. B. ungenügende Kontrolle von Störgrößen) die Nutzenbewertung.

Hinweise zu Unterschieden ergeben sich lediglich aus Beobachtungsstudien zu Gunsten der interstitiellen Brachytherapie: auf die Erhaltung der Potenz und der Harnkontinenz gegenüber der Prostatektomie, und auf bessere Enddarmfunktion gegenüber der Strahlentherapie.

Für eine sichere Nutzenbewertung der interstitiellen Brachytherapie fehlen randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCTs). Deshalb empfiehlt z. B. das schwedische Council on Technology Assessment in Health Care, die Therapie nur mehr im Rahmen von RCTs einzusetzen. StM

IQWiG/D 2007: Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, http://www.iqwig.de/download/N04-02_Abschlussbericht_Brachytherapie.pdf.

HTA-Veranstaltungen am LBI-HTA

Fortbildung & Seminar:

Mittwoch, 13. Juni 2007, 9:00–17:00

Dr. Ingrid Zechmeister & ExpertInnen von der Universität Sheffield

„Entwicklung eines entscheidungsanalytischen Modells für Statintherapie in Österreich“

Geschlossene Veranstaltung

Vorausschau Mai

- Photodynamische Therapie
- Radioaktiv markiertes Peptidhormon
- Erythropoietin
- Off-label-use von Avastin bei Krebs

Impressum

Redaktion: Claudia Wild

StM: Stefan Mathis

GG: Gerald Gartlehner

EF: Erwin Falkner

RF: Rosemarie Felder-Puig

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

