



Sind Studienergebnisse pharmakologischer Interventionen auf den Alltag übertragbar?

Petra A. Thürmann
Philipp Klee-Institut für Klinische
Pharmakologie
HELIOS Klinikum Wuppertal
Universität Witten/Herdecke

Randomisierte, kontrollierte Studien mit Arzneimitteln

- Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Medikament X vs. Placebo oder Standardtherapie

≠

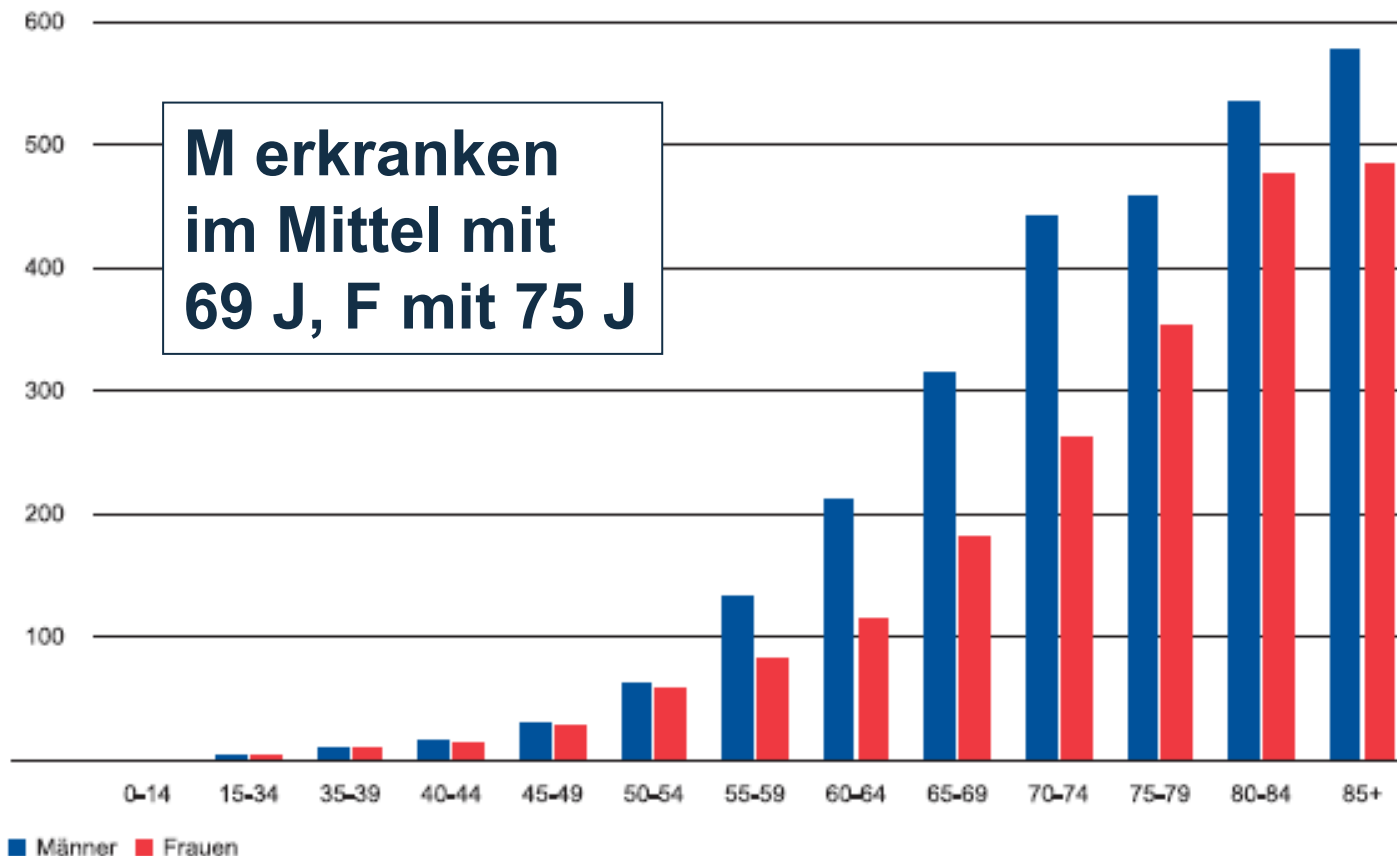
- Ist Medikament X nützlicher als die bisherige Therapie in der Behandlung von (möglichst vielen) Patienten mit der Erkrankung Y?
- Ausschluss von Komorbiditäten/
-medikation, Hochbetagten, Kindern und anderen „special populations“
- Engmaschiges Monitoring von Sicherheitsparametern

Kolorektale Karzinome in Deutschland

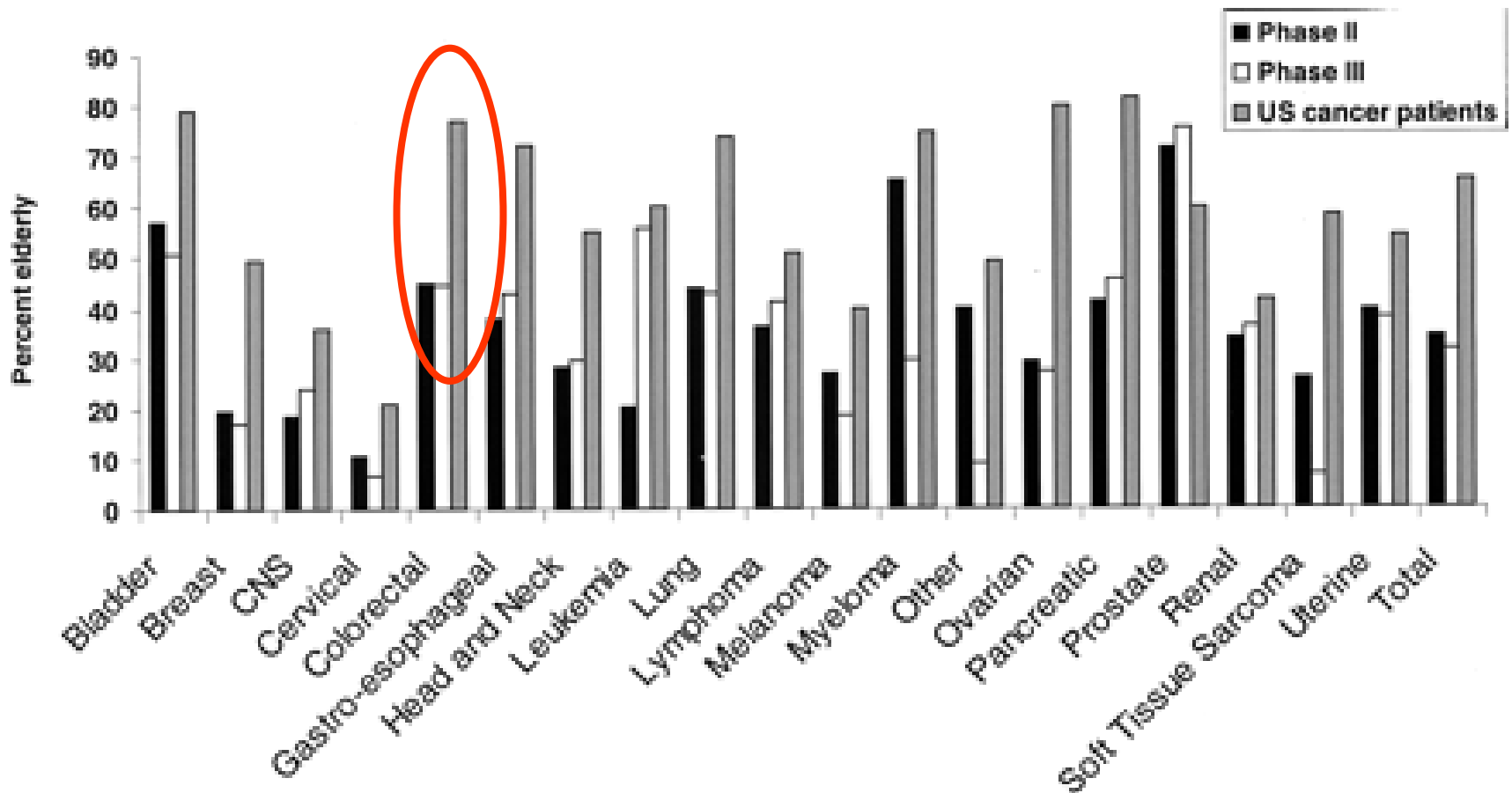
ICD-10 C18-21

Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland 2002

Neuerkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen



Repräsentanz von älteren Patienten in onkologischen Studien – NCI trials



**59.300 Patienten in 495 Studien,
1997 - 2000**

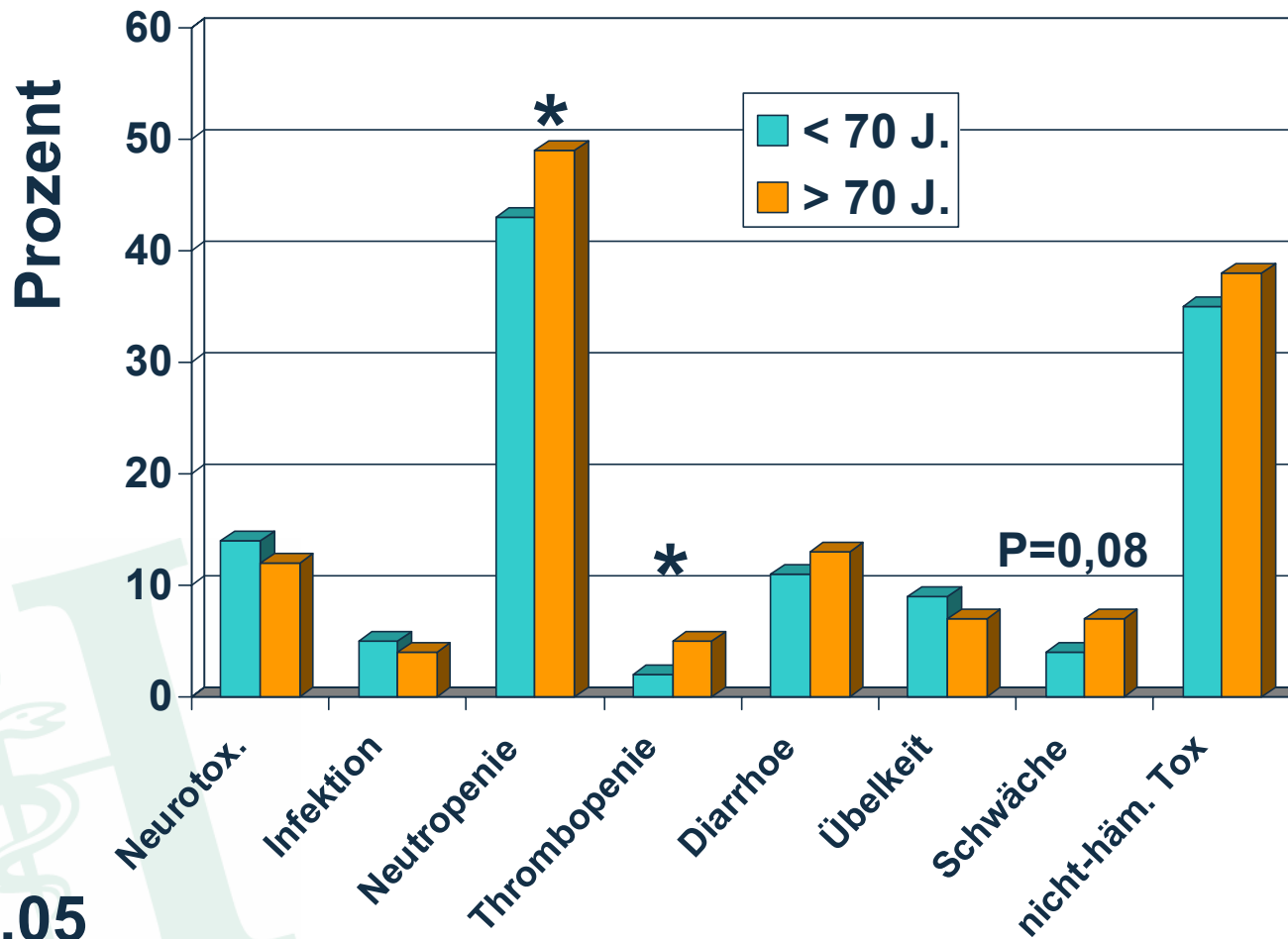
Wirksamkeit und Sicherheit von FOLFOX4 alle 2 Monate



Studie	Stadium	n	% Pat. > 70J	ECOG 2 (%)
MOSAIC	adjuvant	2.246	14	0,6
de Gramont	Ø CTX, ≥1 M	420	21	10
Goldberg	Ø CTX, ≥1 M	546	22	3
Rothenberg	CTX IFL, ≥1 M	531	18	5

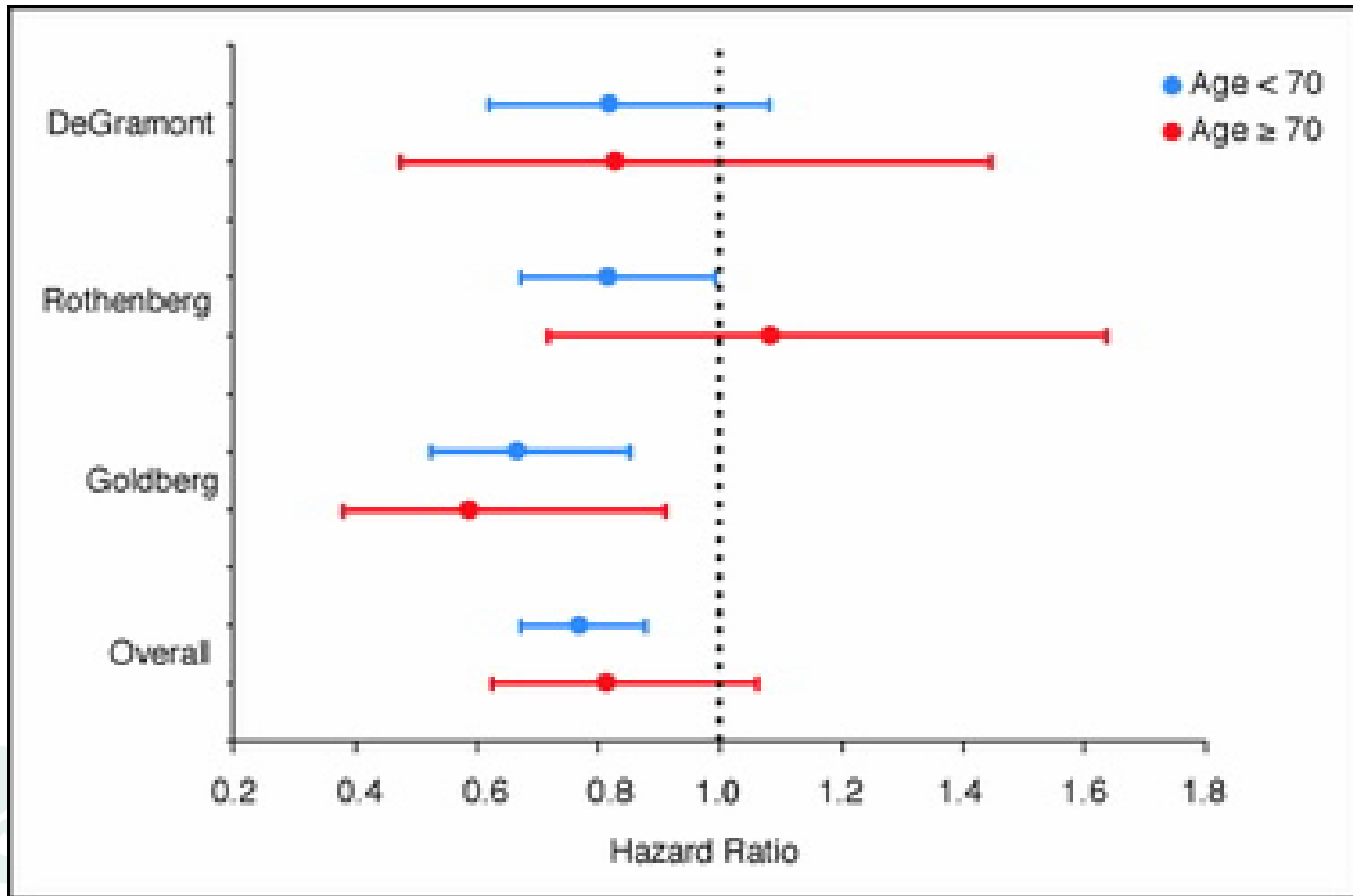
**Originaldaten
Sanofi-Aventis**

Wirksamkeit und Sicherheit von FOLFOX4 alle 2 Monate



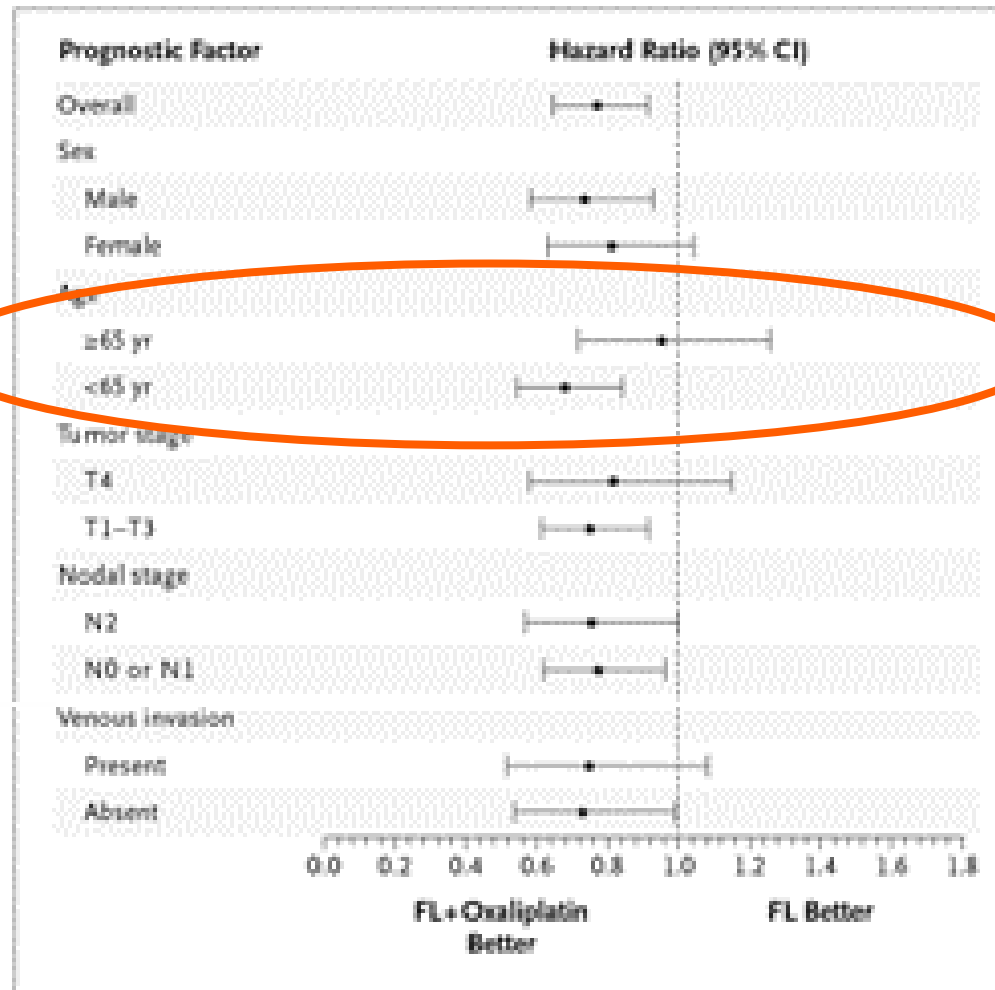
* p < 0,05

Wirksamkeit und Sicherheit von FOLFOX4 alle 2 Monate

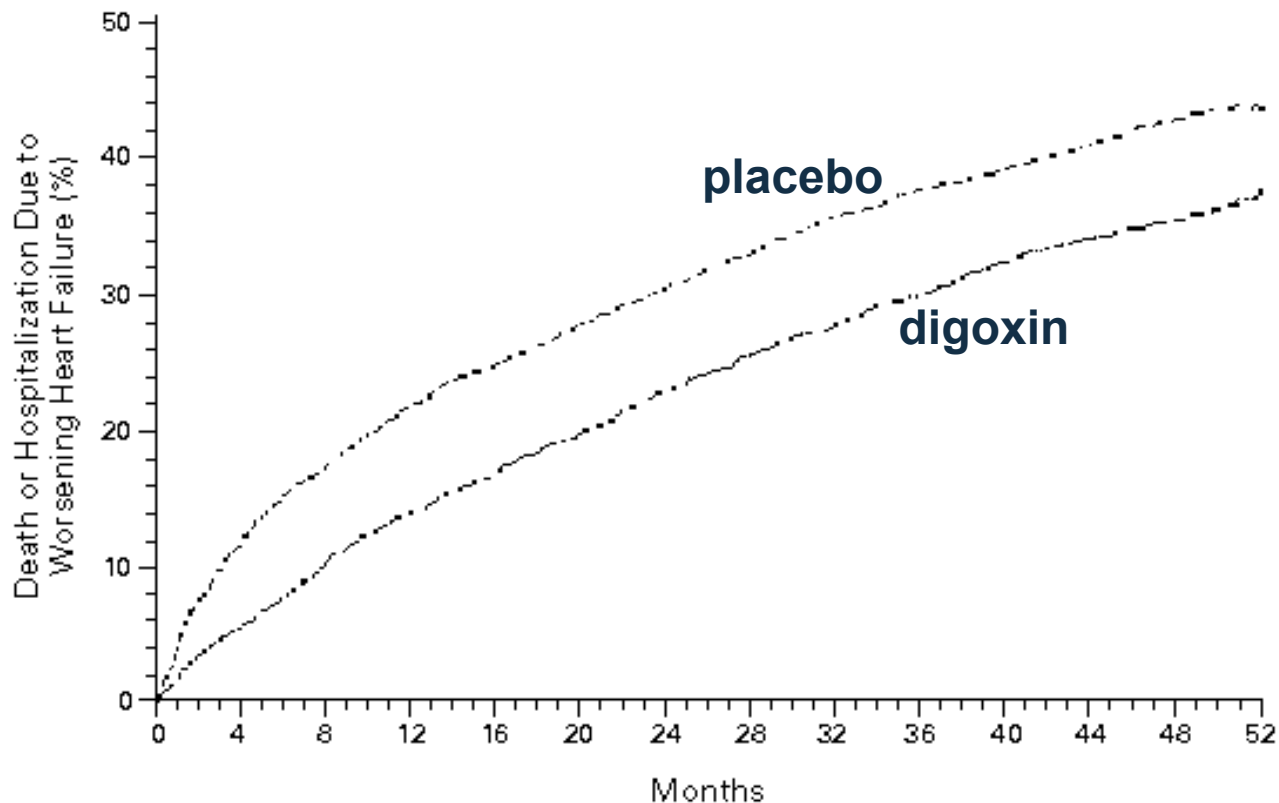


Gesamt Überleben

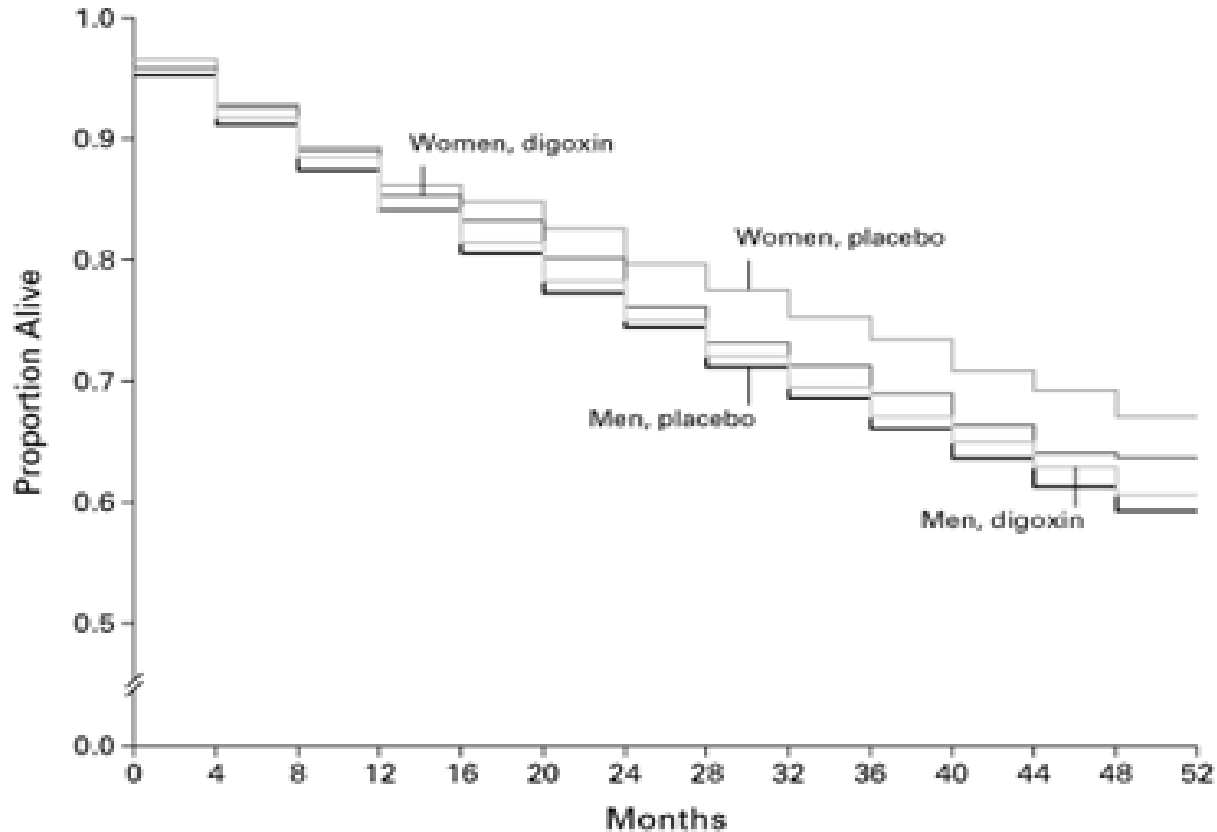
Risiko für Tumor-Rezidiv in der MOSAIC Studie



Einfluss von Digoxin auf Morbidität und Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz



Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Digoxin und Herzinsuffizienz



No. AT RISK

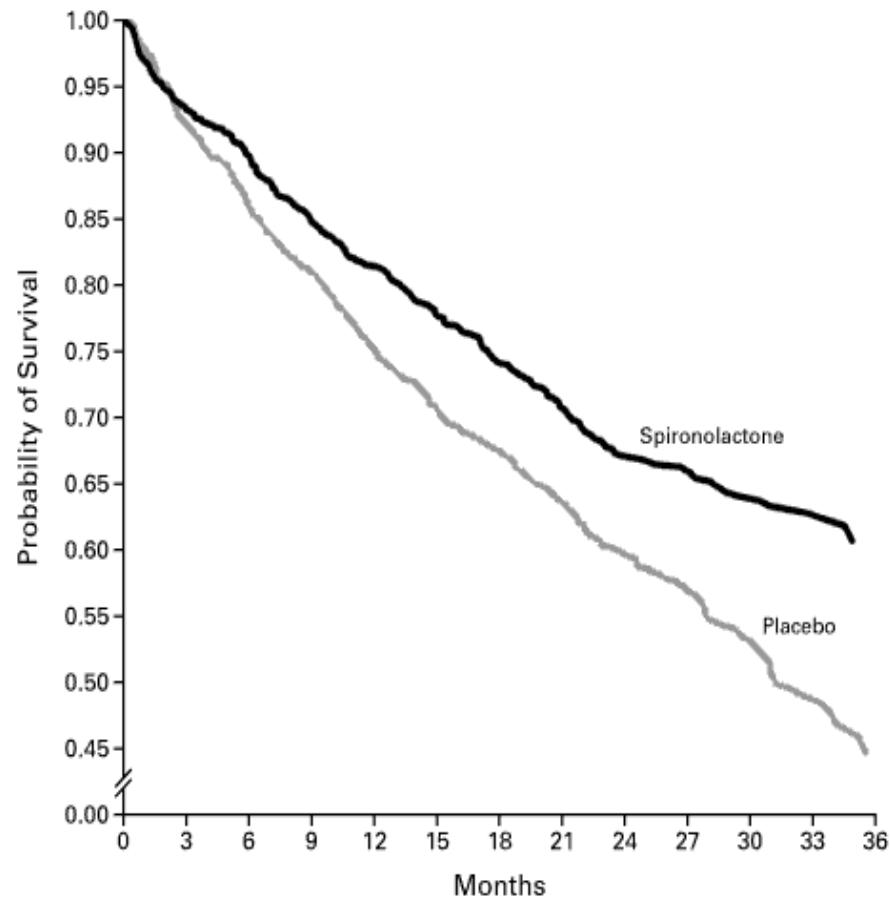
Men, placebo	2639	2510	2401	2301	2210	2111	2022	1944	1886	1438	1152	886	568	255
Men, digoxin	2642	2549	2449	2353	2243	2135	2047	1962	1685	1420	1129	870	572	249
Women, placebo	764	729	701	675	657	645	626	603	511	440	347	266	163	73
Women, digoxin	755	720	693	665	638	621	596	564	488	414	338	261	164	79

RCTs Warfarin vs Placebo zur Thrombembolieprophylaxe



Trial	Screened	Excluded: (ineligible, refusal contraindications)	Included (% of screened)
AFASAK	2546	1539	1007 (40)
SPINAF	7982	7444	525 (7)
CAFA	1430	1127	303 (21)

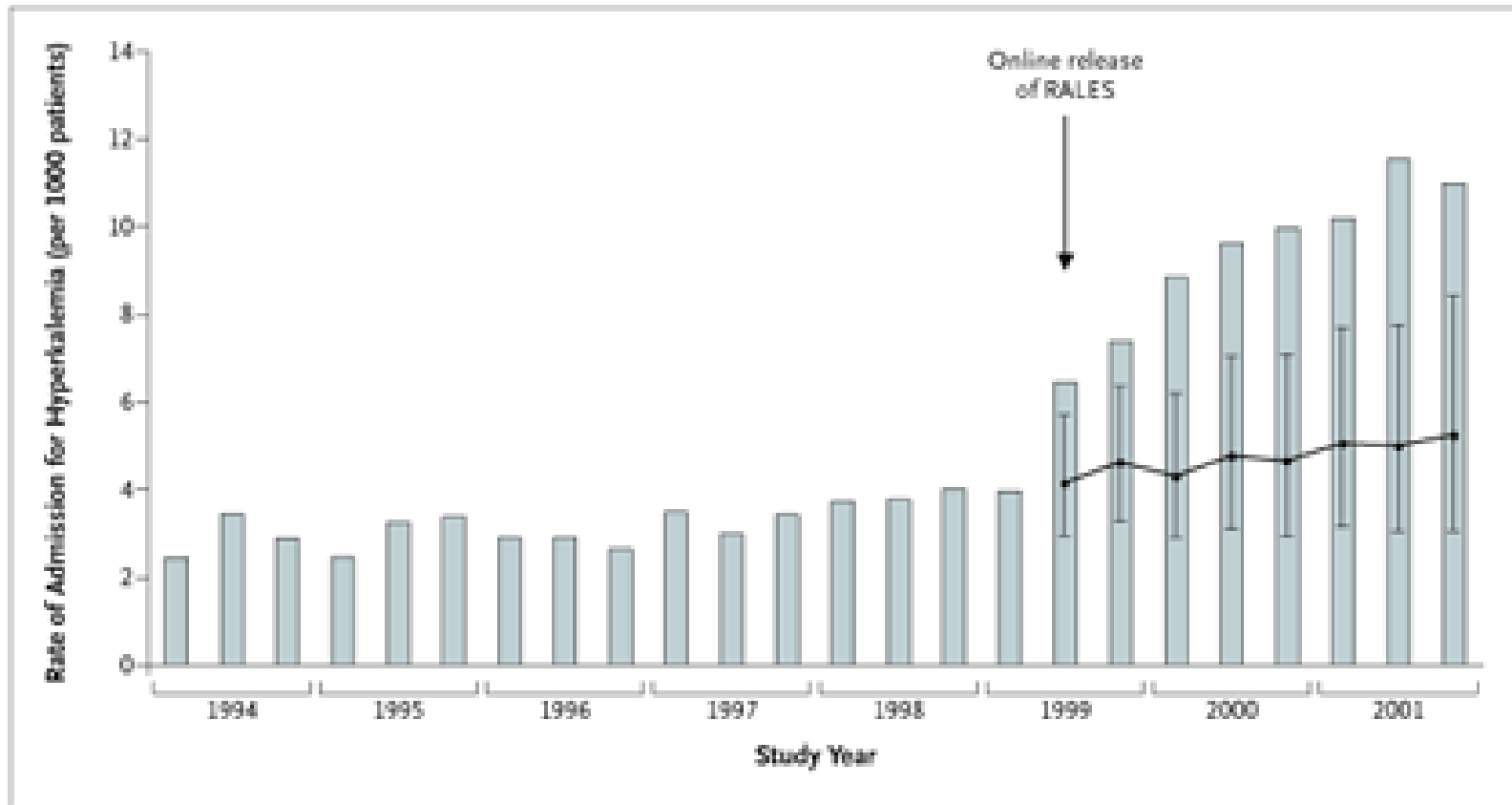
Spironolacton bei Patienten mit Herzinsuffizienz – RALES Studie



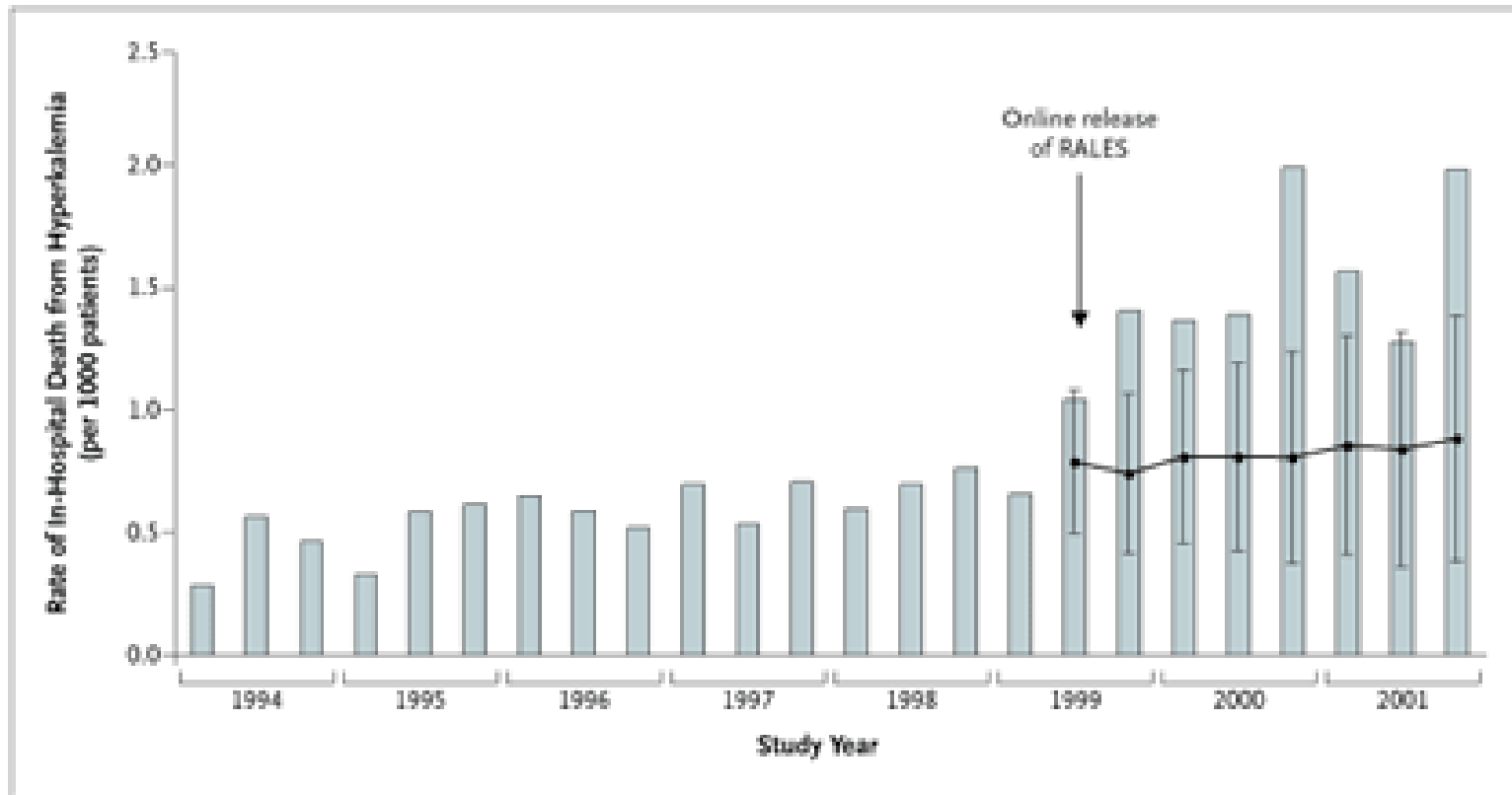
No. AT Risk

Placebo	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
Spironolactone	822	766	739	698	669	639	608	526	419	316	193	122	43

Hospitalisierungen im Zusammenhang mit Spironolacton – nach Publikation von RALES



Todesfälle im Zusammenhang mit Spironolacton – nach Publikation von RALES



Klinische Studien mit Arzneimitteln und klinische Praxis

- In RCTs mit Arzneimitteln sind gerade die Populationen, bei denen die Pharmakotherapie besonders zu beachten ist, oftmals ausgeschlossen.
- Besonders ambitionierte Ziele können in der Praxis aufgrund anderer Rahmenbedingungen oftmals nicht erzielt werden – oder sind mit höheren Risiken verbunden.
- Die Nutzen/Risiko-Betrachtung zwischen Studienergebnissen und klinischer Praxis kann eine andere sein.

Leitlinien und Risiken

- **Leitlinien sollten explizit auf die Limitierung der Übertragbarkeit hinweisen, für welche Patienten und unter welchen Bedingungen sie anwendbar bzw. nicht anwendbar sind und welche Risiken mit der Nicht-Beachtung der Studiensituation verbunden sein können.**

Real life may differ from the world of clinical trials – but guidelines should be created for real life-patients

NON-BIOMEDICAL RESEARCH!





ML



Patienteninformation und -führung in klinischen Studien



SIDE EFFECTS ?

Adhärenz und Mortalität bei Patienten mit Diabetes und KHK

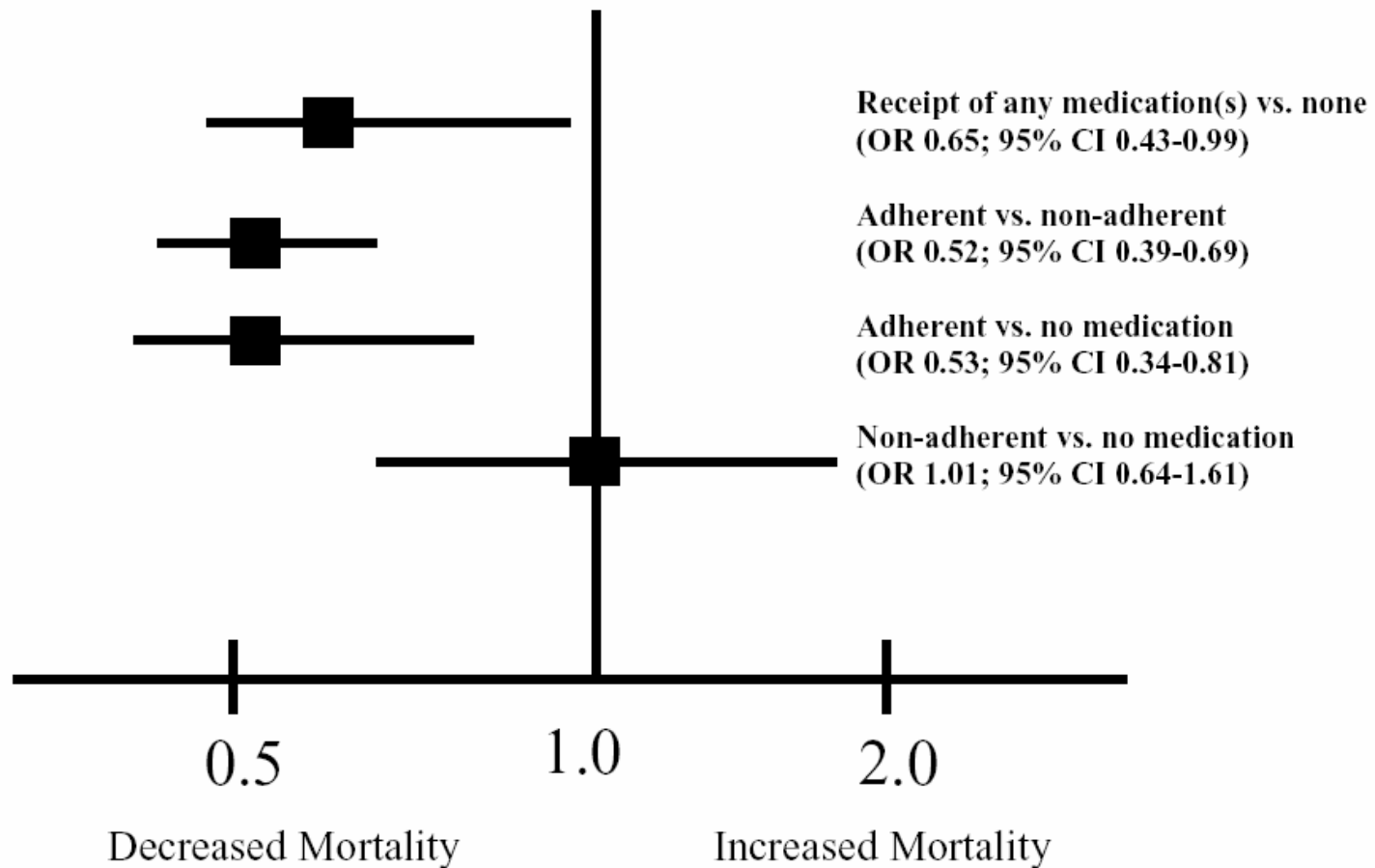


Table 1. Relevance of Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Older Patients With Diabetes Mellitus, Hypertension, Osteoarthritis, Osteoporosis, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

	Chronic Disease Addressed by Guideline				
	Diabetes Mellitus ¹⁹⁻³²	Hypertension ³⁰	Osteoarthritis ³³⁻³⁶	Osteoporosis ⁴⁰	COPD ^{37,38}
Guideline addressed treatment for type of patient?	Older: yes Multiple comorbidities: yes Both: yes	Older: yes Multiple comorbidities: no Both: no	Older: yes Multiple comorbidities: yes Both: yes†	Older: no Multiple comorbidities: no Both: no	Older: no Multiple comorbidities: no Both: no
Quality of evidence discussed for type of patient?	Older: yes Multiple comorbidities: yes Quality of evidence poor, requires extrapolation for nutrition recommendations	Older: yes Multiple comorbidities: no Quality of evidence good for treating hypertension in older patients	Older: no Multiple comorbidities: no	Older: no Multiple comorbidities: no	Older: no Multiple comorbidities: no
Specific recommendations for patients with 1 comorbid condition?	Yes Diseases: hypercholesterolemia, hypertension, congestive heart failure, chronic kidney disease, cardiovascular disease, peripheral vascular disease, benign prostatic hypertrophy	Yes Diseases: coronary artery disease, diabetes mellitus, metabolic syndrome, sleep apnea, chronic kidney disease, gout, left ventricular hypertrophy, erectile dysfunction, peripheral vascular disease, congestive heart failure, stroke, dementia,* renal transplantation, renal artery stenosis, urinary outflow obstruction	Yes Diseases/drugs: anticoagulants, glucocorticoids, peptic ulcer disease, chronic kidney disease, hypertension, congestive heart failure	No	No
Specific recommendations for patients with several comorbid conditions?	Yes	No	No	No	No
Time needed to treat to benefit from treatment in the context of life expectancy discussed?	Yes	No	No	No	No

*Limited to the possible effects of antihypertensive treatment on preventing cognitive decline, not management of hypertensive patients with mild cognitive impairment or dementia.

†Limited to patients at highest risk of gastrointestinal tract bleeding with certain therapies.

Table 3. Treatment Regimen Based on Clinical Practice Guidelines for a Hypothetical 79-Year-Old Woman With Hypertension, Diabetes Mellitus, Osteoporosis, Osteoarthritis, and COPD*

Time	Medications†	Other
7:00 AM	Ipratropium metered dose inhaler 70 mg/wk of alendronate	Check feet Sit upright for 30 min on day when alendronate is taken Check blood sugar
8:00 AM	500 mg of calcium and 200 IU of vitamin D 12.5 mg of hydrochlorothiazide 40 mg of lisinopril 10 mg of glyburide 81 mg of aspirin 850 mg of metformin 250 mg of naproxen 20 mg of omeprazole	Eat breakfast 2.4 g/d of sodium 90 mmol/d of potassium Low intake of dietary saturated fat and cholesterol Adequate intake of magnesium and calcium Medical nutrition therapy for diabetes‡ DASH‡
12:00 PM		Eat lunch 2.4 g/d of sodium 90 mmol/d of potassium Low intake of dietary saturated fat and cholesterol Adequate intake of magnesium and calcium Medical nutrition therapy for diabetes‡ DASH‡
1:00 PM	Ipratropium metered dose inhaler 500 mg of calcium and 200 IU of vitamin D	
7:00 PM	Ipratropium metered dose inhaler 850 mg of metformin 500 mg of calcium and 200 IU of vitamin D 40 mg of lovastatin 250 mg of naproxen	Eat dinner 2.4 g/d of sodium 90 mmol/d of potassium Low intake of dietary saturated fat and cholesterol Adequate intake of magnesium and calcium Medical nutrition therapy for diabetes‡ DASH‡
11:00 PM	Ipratropium metered dose inhaler	
As needed	Albuterol metered dose inhaler	

Guidelines and elderly, multimorbid patients

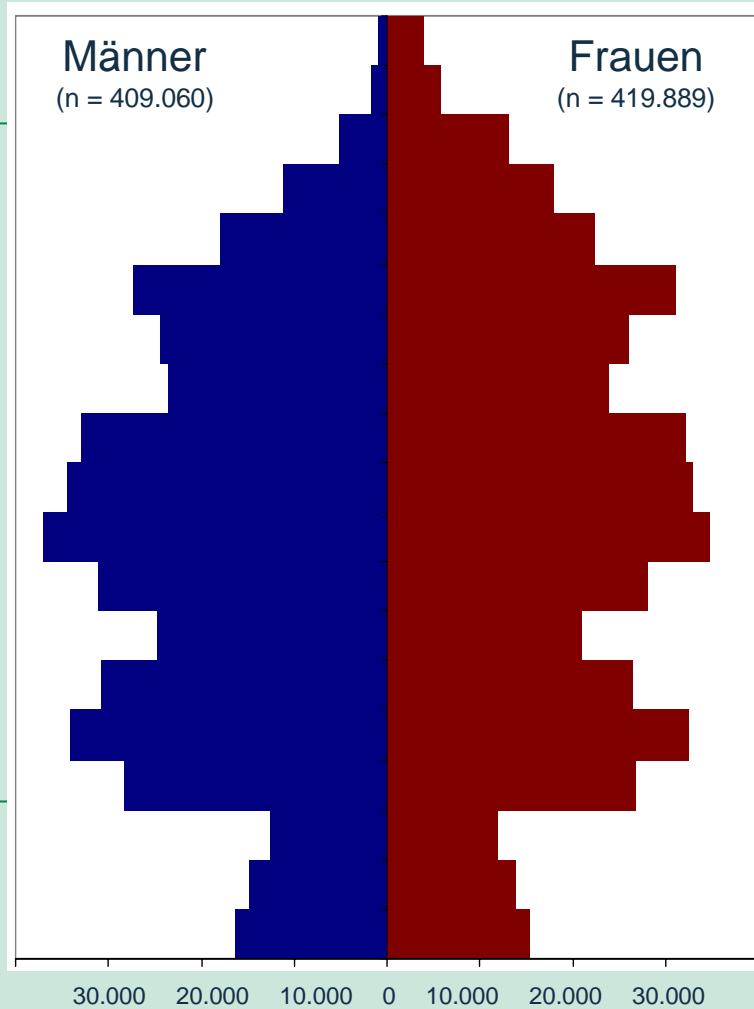
It is evident that CPGs, designed largely by specialty-dominated committees for managing single diseases, provide clinicians little guidance about caring for older patients with multiple chronic diseases. The use of single-disease CPGs as a basis for evaluating the quality of care and determining physician reimbursement through pay-for-performance measures could create inappropriate incentives in the care of older adults with multiple diseases.^{7,8}

Gesamtbevölkerung 2005

(Kreise HRO, DBR, OVP, HGW, Jena, Weimar, Weimar-Land und SHK)

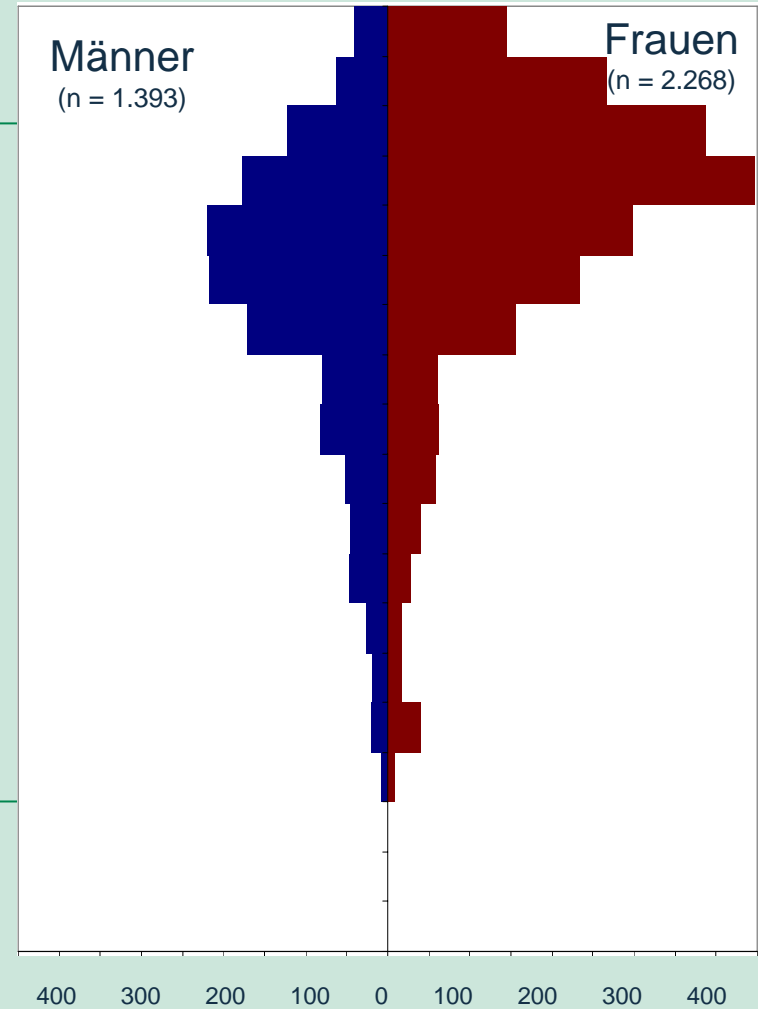
Gesamtanzahl aller Patienten mit I3/I4-UAW

(2000- Juni 2006)



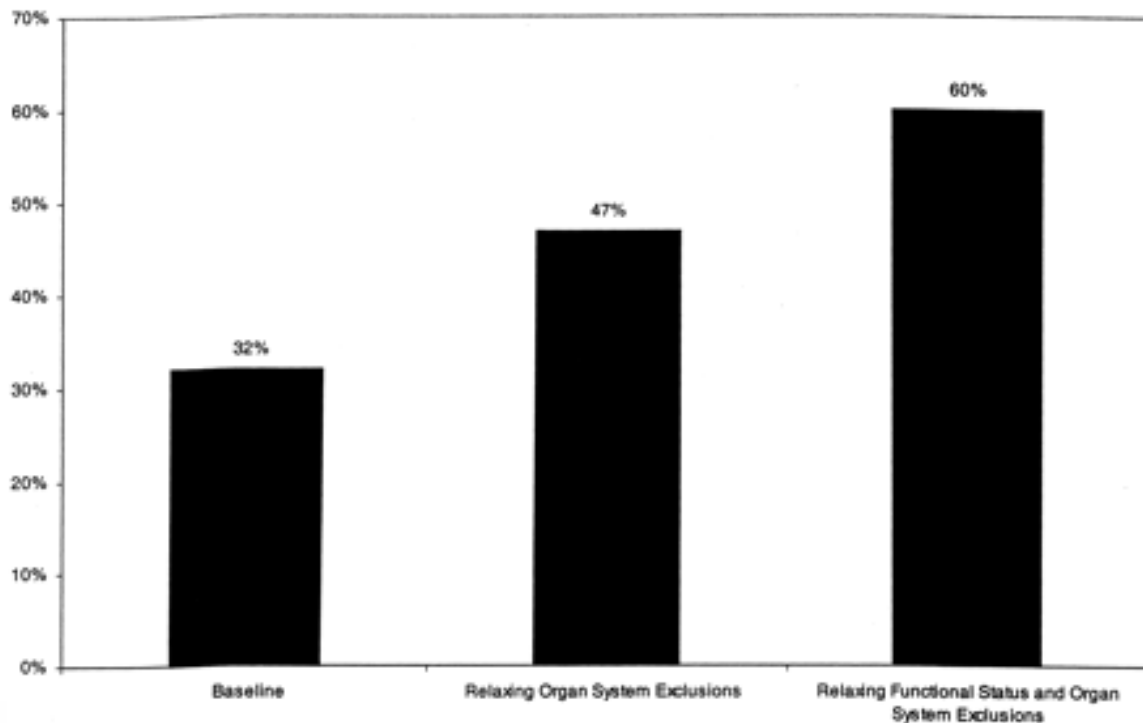
Alter

90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0



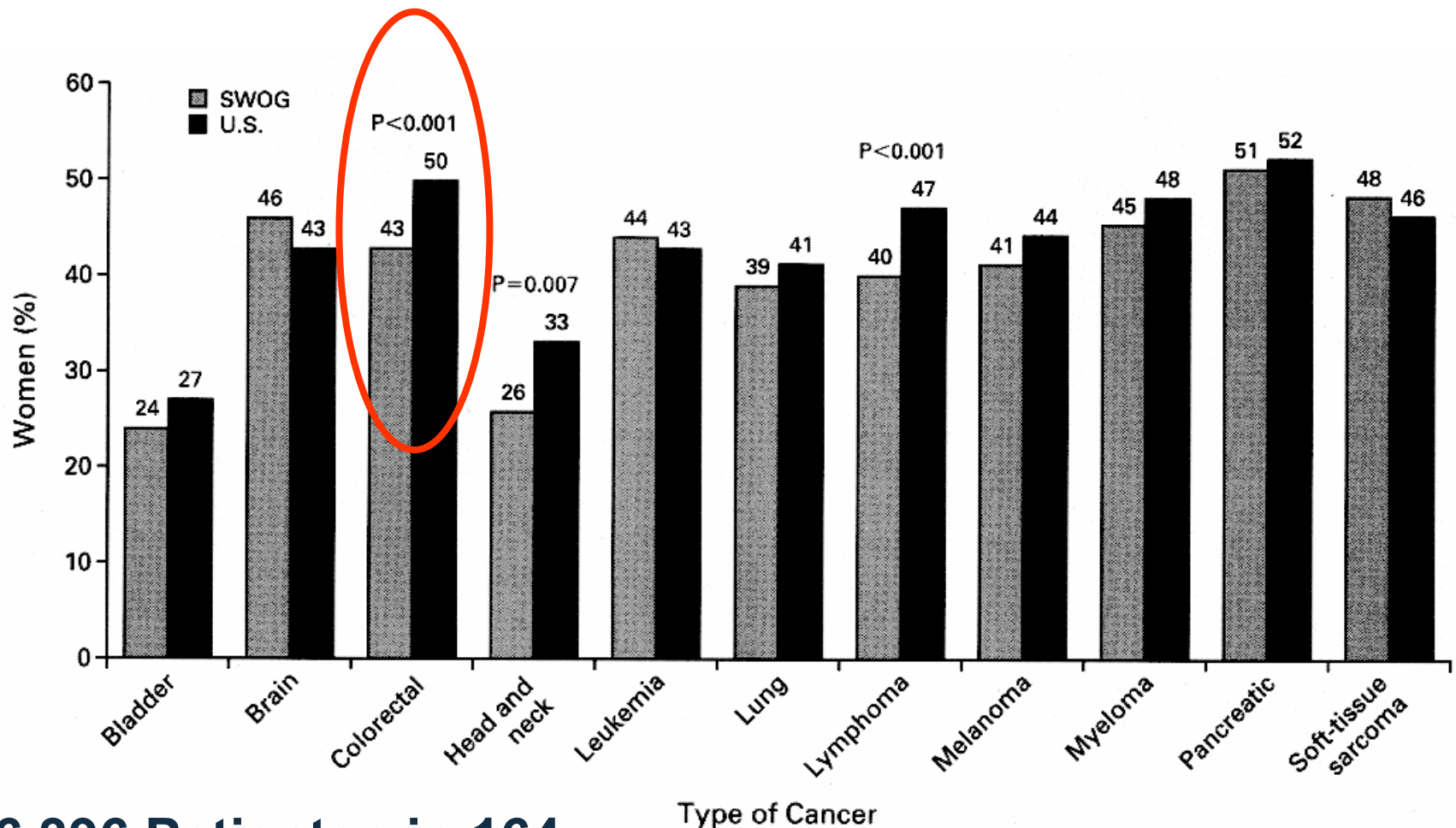
Anzahl

Lockerung der Ein/Ausschlusskriterien?



Nach Lockerung der Organ-bezogenen Ausschlusskriterien (Herz/Kreislauf, Lungenfunktion etc.) könnten bis zu 46.7% ältere Patienten teilnehmen; wenn funktionseller Status ebenfalls gelockert würde, könnten bis zu 59.7 % Ältere eingeschlossen werden.

Repräsentanz von Frauen in onkologischen Studien



16.396 Patienten in 164 Studien, 1993 - 1996

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der PK von 5-FU



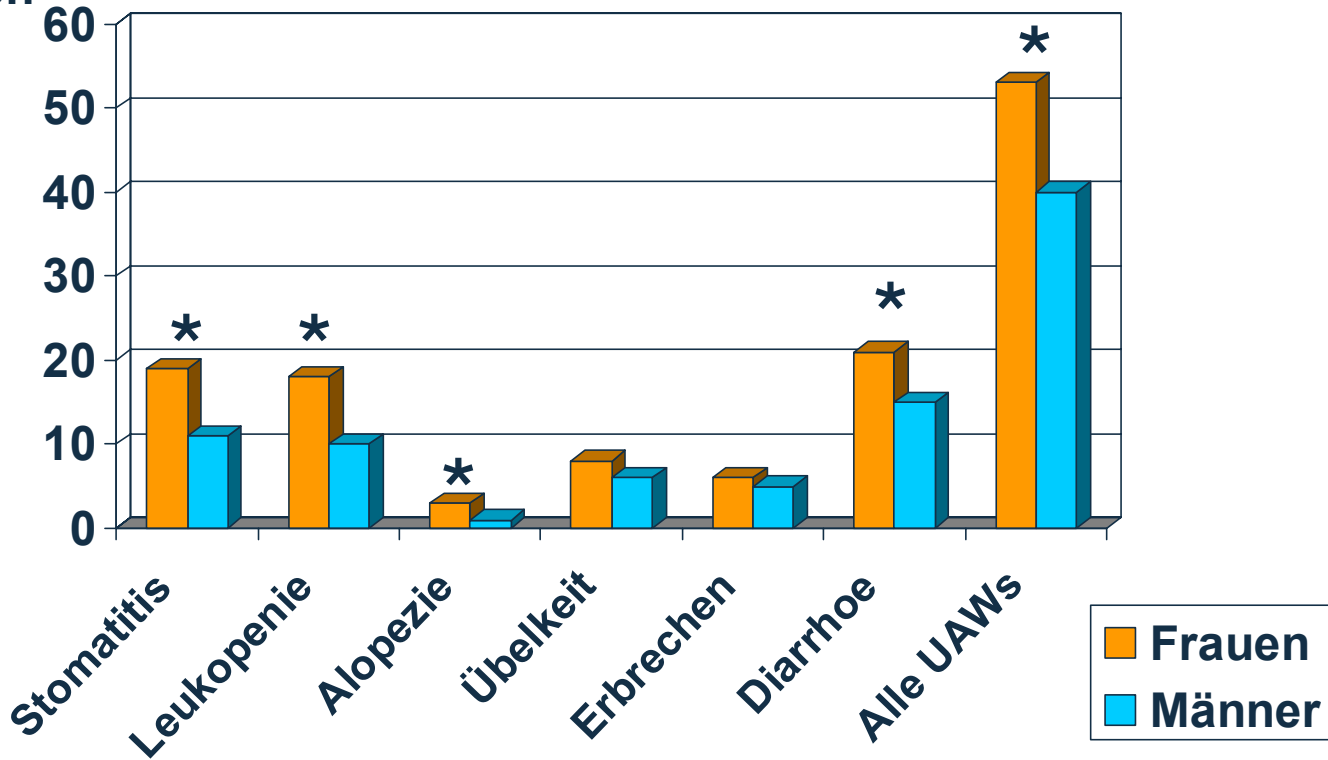
	Units	All (<i>n</i> = 181)	Males (<i>n</i> = 124)	Females (<i>n</i> = 57)	<i>P</i> value
Plasma clearance	l/min	1.32 ± 0.59	1.42 ± 0.57	1.08 ± 0.58	<0.001
	l/min/kg	0.019 ± 0.008	0.020 ± 0.008	0.017 ± 0.008	<0.05
Distribution volume	l	18.2 ± 6.3	18.7 ± 6.0	17.1 ± 6.7	NS
	l/kg	0.26 ± 0.09	0.26 ± 0.09	0.27 ± 0.10	NS
<i>t</i> _{1/2}	min	10.3 ± 3.8	9.6 ± 3.1	11.7 ± 4.7	<0.001
Co	mg/l	43.5 ± 14.3	43.6 ± 14.1	43.3 ± 14.7	NS
AUC	mg × min/l	612.8 ± 193.9	581.6 ± 184.4	680.6 ± 198.3	<0.005
Dose	mg	718 ± 96	744 ± 87	660 ± 89	<0.0001
	mg/kg	10.3 ± 1.4	10.3 ± 1.3	10.5 ± 1.6	NS

NS, not significant; AUC, area under the curve.



Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Toxizität von 5-FU

% Patienten mit UAW Schweregrad ≥ 3



* $p < 0,001$

N = 1.093 F + 1.355 M aus
12 Studien

Toxizität von 5-FU in Abhängigkeit von Exposition (AUC), Alter und Geschlecht



	Toxicity grade				
	0	1	2	3	4
Number of patients	31	38	51	48	13
Dose (mg)	704 ± 118	735 ± 96	709 ± 96	717 ± 87	734 ± 65
Co (mg/ml) ^a	37.1 ± 12.0	41.2 ± 12.6	43.9 ± 15.5	47.6 ± 13.8	48.8 ± 15.5
t _{1/2} (min) ^b	8.4 ± 2.3	8.9 ± 1.7	10.9 ± 4.1	11.1 ± 3.5	13.5 ± 6.7
AUC (mg × min/l) ^b	441 ± 155	506 ± 129	630 ± 159	723 ± 142	859 ± 198
Age	66.4 ± 10.5	61.2 ± 10.0	65.8 ± 9.9	66.0 ± 7.8	62.5 ± 11.8
BW (kg)	73.4 ± 12.7	73.2 ± 12.1	79.8 ± 13.6	67.7 ± 12.5	69.0 ± 10.6
BSA (m ²)	1.87 ± 0.20	1.86 ± 0.18	1.80 ± 0.21	1.77 ± 0.21	1.79 ± 0.17
BMI	25.4 ± 3.4	25.9 ± 4.2	25.5 ± 4.2	24.7 ± 3.5	25.0 ± 3.7
Males/females	26/5	30/8	29/22	30/18	9/4

^aAnalysis of variance (ANOVA): $P < 0.01$; linearity trend test: $P < 0.005$.

^bANOVA: $P < 0.0001$; linearity trend test: $P < 0.0001$.

AUC, area under the curve; BMI, body mass index; BSA, body surface area; BW, body weight.

**Vorschlag für
prospektive Studie:**

$$\text{Males : Dose} = \frac{343 + 7.14 \times \text{BW}}{1.15};$$

$$\text{Females : Dose} = \frac{217 + 7.14 \times \text{BW}}{1.15}.$$