

Nutzen und Verträglichkeit einer fixen Kombination von Clindamycin und Benzoylperoxid bei Akne vulgaris

Beobachtungsstudie mit einer innovativen Methodik der Nutzenbewertung

Benefit and Tolerability of a Fix Combination of Clindamycin and Benzoyl Peroxide in Acne Vulgaris
Non-interventional Study with an Innovative Methodology of Benefit Assessment

Autoren

M. Augustin¹, C. Blome¹, M. A. Radtke¹, S. Rustenbach¹, I. Zschocke², K. Herberger¹

Institute

¹ CVderm – Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
² SCIderm GmbH, Hamburg

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256411>
Akt Dermatol 2011; 37:
164–170 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Matthias Augustin
Kompetenzzentrum
Versorgungsforschung
in der Dermatologie – Cvderm
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg
m.augustin@derma.de

Zusammenfassung



Hintergrund: Die Verbesserung der Lebensqualität und die Generierung eines hohen patientenseitigen Nutzens sind die Hauptziele der Akne-Therapie.

Zielsetzung: Erhebung des Nutzens und der Verträglichkeit einer topischen Kombination aus Clindamycin und Benzoylperoxid bei Akne vulgaris an einer großen bundesweiten Stichprobe.

Methoden: Die Nutzenbewertung erfolgte im Zuge einer offenen, nicht kontrollierten Beobachtungsstudie an konsekutiv n = 906 Patienten, die bundesweit von insgesamt 205 Dermatologen behandelt wurden. Messzeitpunkte waren der Therapiebeginn sowie nach 3–5 (im Mittel: 4) Wochen sowie nach 10–12 Wochen. Klinische Zielparameter waren der „lesion count“ aller Akneläsionen sowie die Globalurteile von Arzt und Patient. Die Lebensqualität wurde mit dem Acne

Disability Index ermittelt, der patientenseitige Nutzen mit dem „Patient benefit index“ (PBI).

Ergebnisse: In allen klinische Outcomes fanden sich unter der topischen Kombinationstherapie nach 4 wie auch nach 10–12 Wochen signifikante Besserungen ($p < 0.01$). Die Lebensqualität verbesserte sich ebenfalls signifikant. Die Patienten äußerten vor Therapie ein breites Spektrum an für sie bedeutsamen Therapiezielen. Der Anteil an Patienten mit relevantem definierten Nutzen ($PBI > 1$) lag nach 4 Wochen bereits bei 90,2%, nach 10–12 Wochen bei 93,0%.

Fazit: Die Kombinationstherapie aus Clindamycin und Benzoylperoxid-Gel ist eine effektive und gut verträgliche Therapieoption der leichten und mittelschweren Akne vulgaris. Die Behandlung geht bei einem Großteil der Patienten mit relevanten Verbesserungen des patientendefinierten Nutzens einher.

Einleitung



Akne vulgaris kann die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen und mit einem hohen Leidensdruck einhergehen [1–5]. Notwendig ist daher die qualifizierte Diagnosestellung sowie eine frühzeitige und konsequente Therapie [6]. Von medizinischer wie ökonomischer Bedeutung ist dabei eine gute Compliance des Patienten [7]. Diese ist umso größer, je besser verträglich, einfacher in der Handhabung und schneller in der Wirkung die Akne-Therapie ist.

Da die Entstehung der Akne-Effloreszenzen auf mehreren Faktoren beruht, sollte die Behandlung verschiedene Wirkprinzipien berücksichtigen, die an mehreren pathogenetischen Ursachen ansetzen (International Consensus on Acne, 2003). Als besonders vorteilhaft hat sich dabei die Kombination geeigneter Wirkstoffe in einem Präparat

erwiesen, wie zum Beispiel in der Fixkombination aus 5% Benzoylperoxid und 1% Clindamycin. Diese wirkt sowohl gegen die Propionibakterien wie auch gegen die Komedonen und die Entzündung. Die Vorteile der Fixkombination gegenüber den Einzelkomponenten liegen in einer besseren und schnelleren Wirksamkeit, geringerer Resistenzentwicklung gegenüber Clindamycin allein [8] und einer verbesserten Compliance.

Die Evidenz der klinischen Wirksamkeit einer entsprechenden Kombination wurde bereits in mehreren randomisierten Studien belegt [9–11]. Bei einmal täglicher Anwendung wurde eine deutliche Besserung der klinischen Zeichen bereits nach 2 Wochen verzeichnet [9]. Nach 5 Wochen Behandlung mit der Kombination wurde die Anzahl inflammatorischer Läsionen signifikant stärker reduziert als mit topischem Clindamycin oder Benzoylperoxid (BPO) allein. Eine weitere

Studie belegt im direkten Vergleich die Überlegenheit von Clindamycin + BPO gegenüber den entsprechenden Monotherapien [12].

Eine zentrale Bedeutung bei der Anwendung innovativer Arzneimittel hat heutzutage die Nutzenbewertung des Arzneimittels – eine Aufgabe jedes Verordners, die inzwischen weitgehend institutionalisiert worden ist. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und der Gemeinsame Bundesausschuss als zentrale Organe der Nutzenbewertung haben in ihren Verfahrensordnungen definiert, dass der Nutzen eines medizinischen Verfahrens oder eines Arzneimittels primär als patientenseitiger Nutzen zu verstehen ist [13,14]. Notwendig sind in der klinischen Forschung somit patientenrelevante Endpunkte, die aus methodischen Gründen in erster Linie unter Alltagsbedingungen („real-world“) erhoben werden müssen (Hannoveraner Konsensus) [15]. Die damit evaluierte Wirksamkeit wird als „effectiveness“ bezeichnet – im Gegensatz zur Wirksamkeit unter randomisierten, kontrollierten Bedingungen, die als „efficacy“ bezeichnet wird [16,17].

Die vorliegende Studie wurde mit dem primären Ziel der Nutzenbewertung aus Patientensicht durchgeführt. Die Wahl der Zielkriterien orientierte sich an der Nutzendefinition des IQWiG [13] und des GBA [14]. Methodik und Vorgehensweise wurden den Vorgaben des BfArM und der Deutschen Gesellschaft für medizinische Informatik (GMDS) [18] zur Durchführung von Beobachtungsstudien angepasst und entsprachen ferner den Hannover Guidelines zur pharmako-ökonomischen Bewertung [15]. Die Erfassung der Lebensqualität wurde entsprechend der AWMF-Leitlinie [19] vorgenommen.

Zielsetzung



Primäres Ziel der Studie war, den patientenseitigen Nutzen in der Therapie mit Duac®-Akne-Gel zu ermitteln. Darüber hinaus sollten durch Dokumentation des klinischen Krankheitsverlaufs Erkenntnisse zur Wirksamkeit der Fixkombination aus Clindamycin + BPO unter Praxisbedingungen gewonnen werden.

Methoden



Studiendesign

Prospektive, offene, nicht-kontrollierte, multizentrische Kohortenstudie unter Berücksichtigung der Empfehlungen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie der Deutschen Gesellschaft für medizinische Informatik zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen.

Patienten und Studienzentren

An $n = 205$ dermatologischen Praxen in Deutschland wurden Erhebungsbögen für bis zu 1025 Patienten verteilt, mit denen zwischen September 2005 und März 2006 Daten erhoben wurden. Eingeschlossen wurden Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 12–30 Jahre mit leichter bis mittelschwerer Akne vulgaris (Globalurteil des Arztes). Vor Studienbeginn wurde das positive Votum der Ethik-Kommission eingeholt.

Folgende Patienten waren von der Dokumentation ausgeschlossen: Patienten mit jeglicher Aknebehandlung in den 4 Wochen vor Studienbeginn (ausgenommen hormonelle Kontrazeptiva), Patienten unter systemischer Therapie mit Kortikosteroiden oder Antibiotika (bis zu 4 Wochen vor Studienbeginn). Daten

wurden jeweils vom Arzt und vom Patienten zu drei Zeitpunkten erhoben: T1 – Studienbeginn, T2 – nach 3–5 Wochen und T3 (Studienende) nach 10 bis 12 Wochen.

Diagnose und Beurteilung des Schweregrades der Akne

Die Diagnose der Akne vulgaris erfolgte durch den Dermatologen anhand der klinischen Merkmale. Zu jeder Visite wurde durch Arzt und Patient der globale Schweregrad der Akne anhand einer 5-Punkte-Skala von 1 (gering) bis 5 (sehr schwer) beurteilt. Außerdem wurde der Aknebefund im Gesicht durch den Arzt anhand der „lesion severity“ von Erythem, Papeln, Pusteln, Komedonen sowie der Seborrhoe mittels einer 5-stufigen Skala von 1 (gar nicht) bis 5 (sehr stark) bewertet.

Beurteilung der Therapie

Die Wirksamkeit der Therapie wurde zu T2 und T3 als Globalurteil sowohl aus Arzt- wie Patientensicht bewertet (1 = wirksam bis 5 = unwirksam). In analoger Weise wurde die Verträglichkeit auf einer 5-Punkte-Skala durch Arzt und Patient beurteilt (1 = sehr schlecht bis 5 = sehr gut).

Patientenseitiger Nutzen

Der patientenseitige Nutzen wurde in zweifacher Weise operationalisiert. Zum einen durch die Erfassung der Lebensqualität im Prä-post-Vergleich, zum anderen durch die Erhebung des patientendefinierten Nutzens [20] und Bestimmung des „Patient benefit index“ [21,26].

Die Lebensqualität wurde gemäß den methodischen Maßgaben der AWMF-Leitlinie zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie [19] erhoben.

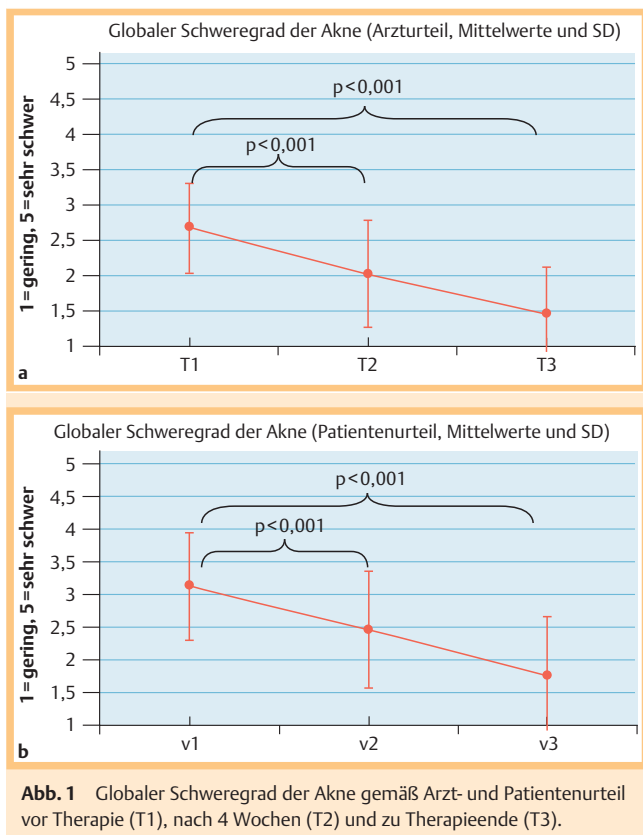
Als Instrument der krankheitsspezifischen Lebensqualität der Akne wurde der ADI (Acne Disability Index) [3] eingesetzt, ein international weithin verwendetes Instrument aus 5 Items zur sozialen und psychischen Dimension der Lebensqualität bei Aknepatienten.

Als Parameter des patientendefinierten Nutzens wurde eine Variante der zielorientierten Ergebnismessung eingesetzt. Das Prinzip besteht darin, den Patienten vor Therapie aus einer standardisierten Liste (patient needs questionnaire) zu seinen Nutzenpräferenzen zu befragen und im Therapieverlauf die Erreichung dieser Nutzen durch die Therapie abzufragen (patient benefit questionnaire).

Die Gewichtung der individuellen Therapieziele durch den Patienten vor Behandlung geschieht im „patient needs questionnaire“ durch Bewertung von 23 vorgegebenen Aussagen auf einer 5-Punkte-Skala (0 = gar nicht wichtig, 4 = sehr wichtig). Für die Antwortmöglichkeit „betrifft mich nicht“ wird der Punktwert 0 vergeben.

Die gleichen Aussagen werden zu Visite 2 sowie zum Studienende als „patient benefit questionnaire“ nochmals vorgegeben mit der Frage, inwieweit die Therapieziele tatsächlich erreicht wurden (skaliert von 0 = Behandlung hat gar nicht geholfen bis 4 = sehr geholfen).

Schließlich werden die Präferenzen vor Therapie mit den erreichten Nutzen nach Therapie in einen einzelnen Indexwert überführt, den „Patient benefit index“ (PBI). Für diesen wird pro Item der Wichtigkeitswert (bei Studienstart) durch die Summe aller individuellen Wichtigkeitswerte geteilt und mit dem Wert der Nutzererreichung multipliziert (Abb. 1). Die Summe der einzelnen Produkte aller Items ergibt den „Patient benefit index“. Er kann Werte zwischen 0 (kein Nutzen) bis 4 (maximaler Nutzen) annehmen. Als Mindestwert eines „relevanten Nutzens“



werden aufgrund empirischer Daten ein PBI-Wert ≥ 1 angesehen. Zielkriterium der „Response“ ist somit der Anteil an Patienten in %, bei denen ein PBI ≥ 1 erreicht wurde.

Dieses Vorgehen stellt eine Erweiterung der Vorarbeiten zur zielorientierten Ergebnismessung [22] unter Berücksichtigung einschlägiger Kritik [23] dar.

Aknebehandlung

Die Anzahl täglicher Applikationen der Fixkombination waren vom Arzt zu dokumentieren. Im Mittel erfolgten 1,22 Applikationen am Tag ($n = 862$); zu Visite 2 hatten $n = 60$ Patienten die Dosierung geändert; jetzt im Mittel 1,19 Applikationen ($n = 810$). Alle Aknebehandlungen, die vor Studienbeginn oder während der Studie zusätzlich zu Fixkombination stattfanden, wurden von den Ärzten dokumentiert.

Statistik

Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows 13.0. Die statistische Auswertung der primären Parameter (Aknebefund im Gesicht, globaler Schweregrad der Akne, Lebensqualität) erfolgten mittels des t-Tests für abhängige Stichproben oder des Wilcoxon-Rank-Tests [24].

Ergebnisse

Patientenzahlen und Studiendauer

In der Auswertung wurden $n = 906$ Patienten berücksichtigt, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Die mittlere Zeit zwischen Studienbeginn und zweiter Visite betrug $28 (\pm 4)$ Tage jeweils für die Arztbögen ($n = 631$ auswertbare Bögen) und die Patientenbögen ($n = 563$). Das Intervall bis zum

Tab. 1 Patientencharakteristika der Anwendungsbeobachtung.

	Jahre	N
Alter	$21,5 \pm 10,1$	881 (24 KA)
	%	N
Geschlecht (M/W/KA)	43,3/56,2/0,8	389/509/7
Patienten mit Vortherapie	54,7	495
Topische Behandlung	51,4	465
Systemische Antibiotika	13,0	118
Systemisches Isotretinoin	2,8	25
Systemische Hormone	4,5	41
Operative Maßnahmen	0,1	1
Medizinische Aknekosmetik	12,0	109
UV-Therapie	6,2	56
Ernährungsmaßnahmen	5,6	51
Sonstige Vortherapien*	2,4	22
Patienten mit Begleittherapie	16,1	147
Systemische Therapie	3,5	32
Topische Therapie	4,9	44
Sonstige Begleittherapien**	7,9	71

KA = keine Angabe

* Sonstige Vortherapien: Kosmetische Pflege/Peeling, Vit.-A-Säure top., Antibiotika top., Cortison top., UV-Therapie; sonstige Aknemittel: „2004 Skinocreme“, „Acelainsäure lokal“, „Adapalen-Gel“; „homöopathische Behandlung“, „Homöopathie (Kügelchen) Darmsanierung (Heilpraktiker)“

** Sonstige Begleittherapien: Kosmetische Pflege/Peeling, Vit.-A-Säure top., Antibiotika top., Cortison top., UV-Therapie

Tab. 2 Patientencharakteristika 2: Aknebefunde durch den Arzt zu Studienbeginn.

Globale Einschätzung der Akne	%	N
Gering	3,8	34
Mäßig	29,8	270
Mittel	59,1	535
Schwer	5,0	45
Sehr schwer	0,1	1
KA	2,2	20
Akne-Effloreszenzen	Score	
Erythem	$2,29 \pm 0,80$	901
Papeln	$2,85 \pm 0,71$	902
Komedonen	$2,84 \pm 0,76$	902
Pusteln	$2,52 \pm 0,84$	902
Seborrhoe	$2,50 \pm 0,83$	902
Kombinierter Wert	$2,60 \pm 0,55$	895

KA = keine Angabe

Studienende, d.h. die Gesamtstudiendauer, betrug jeweils 76 (± 4) Tage für Arztbögen ($n = 536$) und Patientenbögen ($n = 584$)

Patientencharakteristika

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 21,5 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten (55%) war bereits medikamentös vorbehandelt, überwiegend durch topische Aknepräparate und systemische Antibiotika (● **Tab. 1**). Eine Begleittherapie mit zu meist topischen Behandlungen lag in 147 Patienten (16% der Fälle) bei Studienstart vor. Bei der zweiten Visite hatten zusätzliche 21 Patienten (0,02%) eine Begleittherapie begonnen; bei der dritten Visite waren weitere 15 (0,02%) hinzugekommen. Die Aknebefunde zu Studienbeginn durch den Arzt sind in ● **Tab. 2** dargestellt.

Tab. 3 Ärztliche Bewertung des klinischen Erscheinungsbildes der Akne. Mittelwerte \pm Standardabweichung. V1: Studienbeginn; V2: Visite 2; V3: Studienende, alle Unterschiede T1 – T2 und T1 – T3: $p < 0,001$.

	T1	T2	T3
Erythem (n = 901, 870, 845)	2,29 \pm 0,80	1,86 \pm 0,67	1,54 \pm 0,60
Papeln (n = 902, 870, 843)	2,85 \pm 0,71	2,14 \pm 0,66	1,68 \pm 0,62
Komedonen (n = 902, 869, 844)	2,84 \pm 0,76	2,21 \pm 0,65	1,83 \pm 0,60
Pusteln (n = 902, 868, 843)	2,52 \pm 0,84	1,73 \pm 0,70	1,30 \pm 0,55
Seborrhoe (n = 902, 866, 841)	2,50 \pm 0,83	1,88 \pm 0,66	1,58 \pm 0,63
Mittlerer Gesamtscore (n = 895, 863, 836)	2,60 \pm 0,55	1,96 \pm 0,48	1,59 \pm 0,42

Verlauf der Aknebefunde

Der Aknebefund verbesserte sich im Laufe der Behandlung entsprechend der globalen Einschätzung des Arztes signifikant (● **Abb. 1**): Visite 1: MW = 2,7, SD 0,6; Visite 2: 2,0, SD 0,8; Visite 3: 1,5, SD 0,7; signifikante Differenzen V1 – V2 sowie V1 – V3 ($p < 0,001$).

Die Beurteilung des globalen Schweregrads der Akne durch Patienten ergab folgende Verbesserungen (● **Abb. 1**): Visite 1: MW = 3,1, SD 0,8; Visite 2: 2,5, SD 0,9; Visite 3: 1,8, SD 0,9; signifikante Differenzen V1 – V2 sowie V1 – V3 ($p < 0,001$).

Wie ● **Tab. 3** zeigt, ergaben sich deutliche Verbesserungen für alle Effloreszenzen nach 28 Tagen und nach 76 Tagen.

Anhand der Summscores fanden sich ebenfalls signifikante Besserungen der Effloreszenzen zu Visite 2 und zu Studienende (● **Abb. 2**). Zur Vermeidung eines alpha-Fehlers erfolgte die statistische Auswertung nach Bonferroni-Adjustierung.

Verlauf der Lebensqualität

Alle Dimensionen der Lebensqualität zeigten im Laufe der Behandlung eine signifikante Verbesserung (● **Abb. 3**). Auch der Gesamtscore wies mit 2,78 + 0,63 bei Therapiebeginn, 3,16 + 0,55 nach 4 Wochen und 3,47 + 0,49 jeweils signifikante Verbesserungen auf.

Beurteilung des Behandlungserfolgs

Die Behandlung wurde zu Studienende hinsichtlich des psychischen Befindens von 64% der Patienten als ziemlich und sehr erfolgreich bewertet. Als ziemlich und sehr erfolgreich beurteilten jeweils 63% der Patienten die Behandlung bezüglich der Lebensqualität allgemein und bezüglich der sozialen Kontakte, 61% der Patienten in Bezug auf das körperliche Befinden, 49% in Bezug auf die Freiheitsaktivitäten und 42% hinsichtlich der Leistungsfähigkeit in Beruf und Alltag. Eine Weiterempfehlung der Behandlung würden 85% der Patienten aussprechen (29% „eher ja“, 56% „auf jeden Fall“).

Die Wirksamkeit wurde zu Studienende von Ärzten mit 4,25 Punkten und von Patienten mit 4,10 Punkten (von 5 möglichen Punkten) eingestuft. Nach 28 Behandlungstagen waren nach Einschätzung von Ärzten und Patienten bereits 93% bzw. 94% des maximalen Behandlungserfolgs erreicht (● **Abb. 4**).

Bei Visite 2 äußerten 90 (12%) von 752 Patienten, dass noch keine spürbare Verbesserung eingetreten sei. 335 Patienten gaben die Dauer bis zum Wirkungseintritt in Tagen an (Mittel-

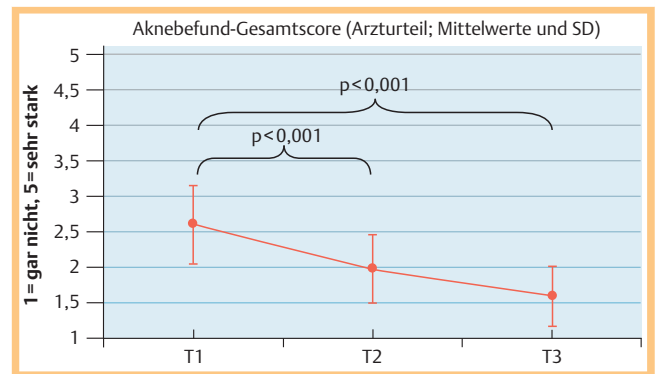


Abb. 2 Summscores der Effloreszenzen gemäß Arzturteil vor Therapie (T1), nach 4 Wochen (T2) und zu Therapieende (T3), (n = 865 bzw. 843).

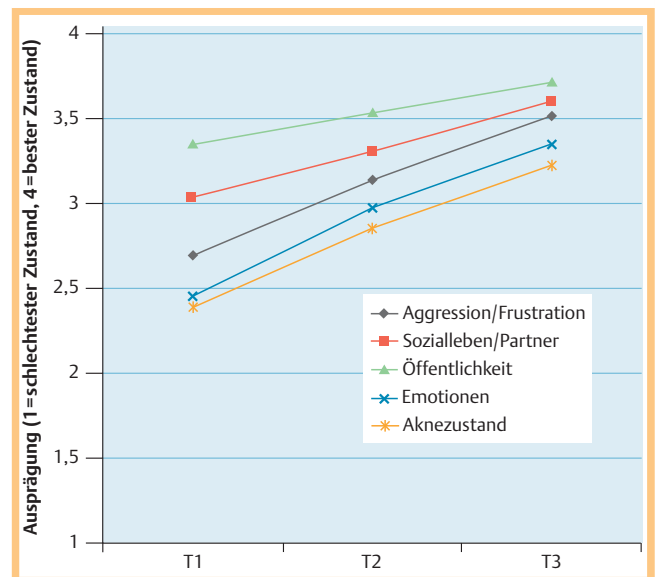


Abb. 3 Lebensqualität der Patienten mit Akne unter der Therapie mit der Fixkombination aus Clindamycin + Benzoylperoxid vor Therapie (T1, n = 797), nach 4 Wochen (T2, n = 749) und zu Therapieende (T3), n = 738).

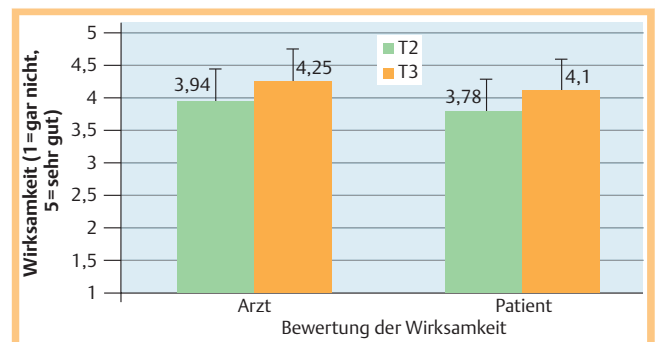


Abb. 4 Wirksamkeit der Therapie mit der Fixkombination aus Clindamycin und Benzoylperoxid, Globalurteile von Arzt und Patient nach 4 Wo. (T2) und bei Therapieende (T3) (Arzt: n = 865 bzw. 843; Patient: n = 773 bzw. 744).

wert = 10,64 SD 6,06 Tage nach Behandlungsbeginn); 327 gaben die Dauer in Wochen an (Mittelwert = 2,56 SD 1,48 Wochen nach Behandlungsbeginn).

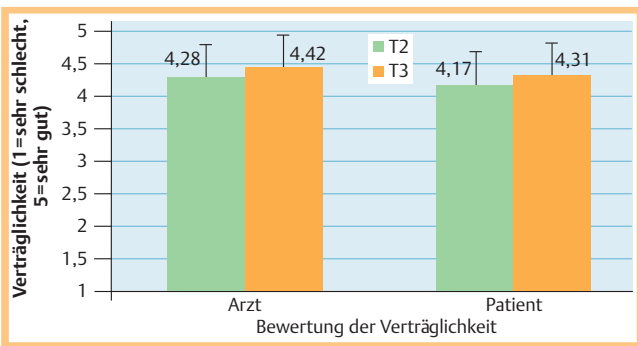


Abb. 5 Verträglichkeit der Therapie mit der Fixkombination aus Clindamycin und Benzoylperoxid, Globalurteile von Arzt und Patient nach 4 Wo. (T2) und bei Therapieende (T3; Arzt: n = 865 bzw. 843; Patient: n = 773 bzw. 744).

Therapieziele und deren Erreichung

Von 23 vorgegebenen Aussagen wurden zu Behandlungsbeginn die drei folgenden als die wichtigsten Therapieziele genannt: „von allen Hautveränderungen geheilt zu sein“ (Punktwert $3,62 \pm 0,77$), „Vertrauen in die Therapie zu haben“ (Punktwert $3,22 \pm 1,04$) sowie „eine klare Diagnose und Therapie zu finden“ (Punktwert $2,99 \pm 1,22$). Am Ende der Behandlung zeigte sich, dass die Therapieziele in hohem Maße erreicht wurden (☉ **Tab. 3**). Der höchste Punktwert wurde vergeben für die Aussage „Die Behandlung hat mir geholfen, Vertrauen in die Therapie zu haben“ ($3,11 \pm 1,12$ Punkte). An zweiter Stelle folgte „Die Behandlung hat mir geholfen, eine klare Diagnose und Therapie zu finden“ ($2,92 \pm 1,22$ Punkte). Die Aussage „Die Behandlung hat mir geholfen, von allen Hautveränderungen geheilt zu sein“ wurde mit $2,77 \pm 1,16$ Punkte an sechster Stelle genannt. Im „Patient benefit index“ (PBI) wiesen zu T2 90,2% der Patienten einen Wert ≥ 1 auf, zu T3 92,0% (☉ **Abb. 6**). Die Mittelwerte lagen bei 2,41 (SD 1,04, n = 773) zu T2 und 2,76 (SD 1,04, n = 724) zu T3. Somit besteht bei einem Großteil der Patienten ein hoher patientendefinierter Nutzen.

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wurde von Ärzten und Patienten ähnlich bewertet. Dabei wurden zu Visite 2 und zu Studienende Punktwerte zwischen 4,2 und 4,4 erreicht (☉ **Abb. 5**). Im Studienverlauf wurden bei 9 Patienten unerwünschte Ereignisse berichtet, deren Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation in 6 Fällen als gesichert eingestuft wurde, in einem Fall als wahrschein-

lich und in 2 Fällen als möglich. Bei dem Patienten mit einem wahrscheinlichen Zusammenhang trat Durchfall auf. In allen anderen Fällen war die Haut als einziges Organ betroffen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war die Ermittlung des patientenseitigen Nutzens sowie der Wirksamkeit einer fixen Kombination von 1% Clindamycin plus 5% Benzoylperoxid in der Therapie der leichten bis mittelschweren Akne vulgaris.

Die Studie wurde nach nationalen und internationalen methodischen Standards und unter Einsatz einer neuartigen Methodik zur patientenseitigen Nutzenbewertung durchgeführt. Als Studiendesign wurde – in Einklang mit der Grundkonzeption der Versorgungsforschung – eine prospektive Beobachtungsstudie unter Alltagsbedingungen gewählt.

Der klinische Verlauf weist sowohl in der Bewertung der einzelnen Effloreszenzen wie auch in den Globalurteilen von Arzt und Patient auf eine gute und rasche Wirksamkeit der untersuchten Kombination von Clindamycin und BPO unter Alltagsbedingungen hin.

Der frühe Wirkungseintritt ist für die Patientencompliance wichtig und hat somit nicht nur einen Patientennutzen, sondern auch ökonomische Vorteile.

Während des Studienverlaufs berichteten die Patienten im standardisierten Lebensqualitätsindex ADI eine relevante Besserung, die auf einen hohen patientenseitigen Nutzen der Therapie hinweist.

Ein quantitativ genaueres Abbild des Patientennutzens im Sinne einer „Patientendefinierten Nutzenbewertung“ der Lebensqualität liefern die Daten des „Patient benefit index“ (PBI). Das Prinzip des PBI wurde eigens für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln und medizinischen Leistungen aus Patientensicht entwickelt.

Zu T1 vermittelt der erste Fragebogenteil (patient needs questionnaire) das Spektrum patientenrelevanter Nutzen. In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass bei den Patienten mit Akne vulgaris eine Vielzahl verschiedener Aspekte des Patientennutzens zu finden sind. Neben den erwarteten symptomnahen Nutzen wie „Abheilung der Hautveränderungen“ waren auch Nutzen in Verbindung mit der Therapie (z. B. Belastungen durch die Therapie, Vertrauen in die Behandlung) von großer Bedeutung. Auch soziale und psychologische Nutzen wurden von vielen genannt. Im Längsschnitt erlaubt der PBI mit dem zweiten Fragebogenteil (patient benefit questionnaire) Aussagen zum Erreichen der zuvor definierten Therapieziele. Die erreichten Verbesserungen einzel-

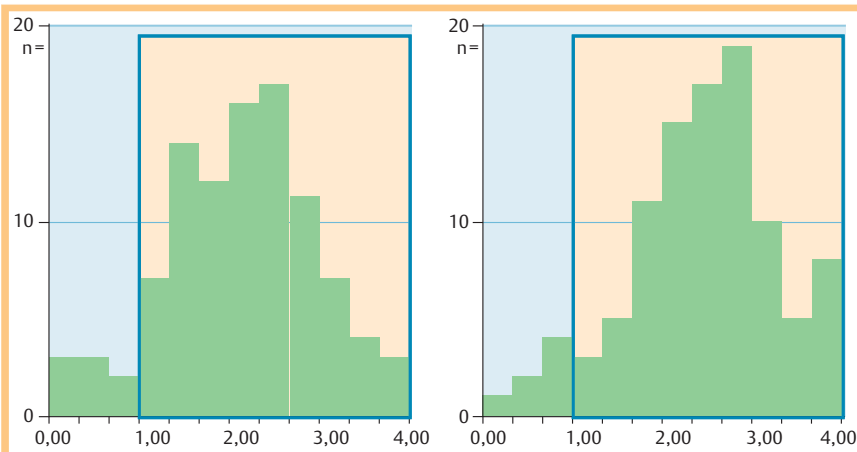


Abb. 6 Verteilung des patientendefinierten Nutzens zu T2 (links) und T3 (rechts) in % aller auswertbaren Patienten (T2: n = 773, T3: n = 724), dargestellt mit dem „patient benefit index“ (PBI). Blau markiert ist der Anteil an Patienten mit einem PBI > 1: zu T2 90,2%, zu T3 92,0%.

Tab. 4 Erreichung der Therapieziele gemäß Patientenangaben anhand des gewichteten PBI-Gesamtscores. V1: Studienbeginn; V2: Visite 2; V3: Studienende; SA: Standardabweichung.

	Mittelwert ± SA
F-PRO-Gesamtscore: V2, gewichtet nach V1 (n = 773)	3,41 ± 1,04
F-PRO-Gesamtscore: V3, gewichtet nach V2 (n = 724)	3,76 ± 1,04

ner Kriterien im Rahmen der Behandlung stimmten in hohem Maße mit den von Patienten genannten Therapiezielen überein. In der Summe wurden 68% des maximal möglichen Gesamtscores (5 Punkte) nach 4 Wochen und 75% nach 11 Wochen erreicht (► **Tab. 4**).

Bereits 28 Tage nach Studienstart erreichten 90% der Patienten Werte über 1, bis Studienende waren es 93% der Patienten. Der Cut-Off-Wert von 1 wurde empirisch ermittelt, weist aber eine hohe Validität in der konvergenten Prüfung gegen das globale Patientenurteil auf. Der weit überwiegende Teil der Patienten hat zu T2 bzw. T3 somit einen hohen Nutzen aus der Therapie gezogen. In klinischen Studien zeigte sich die Kombination von 1% Clindamycin plus 5% Benzoylperoxid als überlegen gegenüber den jeweiligen Einzelkomponenten. Bereits 2 Wochen nach Therapiebeginn konnte durch kombinierte Anwendung eine signifikant höhere Reduktionsrate der Anzahl an Läsionen im Vergleich zu Clindamycin demonstriert werden. Ab der sechsten Behandlungswoche war eine signifikante Überlegenheit der Kombination im Vergleich zu Benzoylperoxid zu verzeichnen. Eine spürbare Verbesserung der Akne wurde in dieser Studie etwa 2 Wochen nach Therapiebeginn von 88% der Patienten verzeichnet. Dieser, im Vergleich zu konventionellen Behandlungsmethoden sehr frühe Wirkeintritt ist durch mehrere Faktoren bedingt. Zum einen wird die komedolytisch/keratolytische Wirkung von Benzoylperoxid durch die antibiotische und antientzündliche Wirkung von Clindamycin ergänzt. Darüber hinaus muss angenommen werden, dass sich beide Substanzen in der Kombination hinsichtlich der antimikrobiellen Aktivität gegen *P. acnes* additiv verhalten [25]. Es sind somit unterschiedliche Wirkmechanismen der Einzelsubstanzen, die zu frühen Behandlungserfolgen beitragen.

Zusammengefasst zeigt die vorliegende Beobachtungsstudie, dass die untersuchte Kombinationsbehandlung aus Clindamycin und BPO bei guter Verträglichkeit und hoher Patientenakzeptanz unter Alltagsbedingungen einen erheblichen patientenseitigen Nutzen aufweist. Die in dieser Form erstmals bei der Akne eingesetzte Methodik der patientendefinierten Nutzenbewertung sollte in weitergehenden Studien auch im Vergleich zu anderen Wirkprinzipien eingesetzt werden.

Abstract

Benefit and Tolerability of a Fix Combination of Clindamycin and Benzoyl Peroxide in Acne Vulgaris

Background: The improvement in quality of life and the generation of patient benefits are major objectives in acne therapy.

Objectives: Benefit assessment and tolerance-assessment of topical clindamycin + benzoyl peroxide in acne therapy in a random inspection in Germany.

Methods: Benefit assessment was raised from an open observa-

tional study with n = 906 patients being treated by 205 dermatologists. Assessment was performed at baseline, after 3 to 5 weeks (medium:4) and 10 to 12 weeks. The main endpoints were the lesion count of all acne lesions as well as the main global assessment of the patient and the physician. Quality of life was measured by the „acne disability index“ and the patient-defined benefit was assessed with the „patient benefit index (PBI)“. To evaluate the tolerance, standardised questions were addressed to the physician and the patient. According to GCP/ICH-guidelines all AE and SAE were recorded and evaluated.

Results: All clinical outcome parameters showed a significant improvement after a treatment with topical clindamycin + benzoyl peroxide for 4 and 10–12 weeks ($p < 0.01$). A significant improvement was also seen in quality of life. Patients showed to have a wide spectrum of objectives concerning acne therapy. The proportion of patients, having a relevant patient benefit (PBI > 1) was 90.2% after 4 weeks and 93.0% after 10–12 weeks.

Conclusion: The topical preparation of clindamycin + benzoyl peroxide is a safe and effective treatment option for patients with mild to moderate acne vulgaris. The treatment showed in a big proportion of patients a relevant improvement of patient defined benefit.

Literatur

- 1 Gloor M, Eicher C, Wiebelt H, Moser G. Soziologische Untersuchungen bei der Acne vulgaris. *Z Hautkr* 1978; 53: 871–880
- 2 Motley RJ, Finlay AY. How much disability is caused by acne? *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 194–198
- 3 Motley RJ, Finlay AY. Practical use of a disability index in the routine management of acne. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 1–3
- 4 Salek MS, Kahn GK, Finlay AY. Questionnaire techniques in assessing acne handicap: reliability and validity study. *Quality Life Res* 1996; 5: 131–138
- 5 Lasek RJ, Chren MM. Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. *Arch Dermatol* 1998; 134: 454–458
- 6 Goodman G. Acne and acne scarring: the case for early and aggressive intervention. *Aust Fam Physician* 2006; 35: 503–504
- 7 Zaghoul SS, Cunliffe WJ, Goodfield MJ. Objective assessment of compliance with treatments in acne. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1015–1021
- 8 Taylor GA, Shalita AR. Benzoyl peroxide-based combination therapies for acne vulgaris: A comparative review. *Am J Dermatol* 2004; 5: 261–265
- 9 Fagundes DS, Fraser JM, Klauda HC. New therapy update – a unique combination formulation in the treatment of inflammatory acne. *Cutis* 2003; 72 (suppl. 1S): 16–19
- 10 Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS et al. Treatment of acne with a Clindamycin/Benzoyl peroxide gel compared with Clindamycin gel, Benzoyl peroxide gel and vehicle gel: Combined results of two double-blind investigations. *JAAD* 1997; 37: 590–595
- 11 Ellis CH, Arbor A, Leyden MJ et al. Therapeutic studies with a new combination Benzoyl peroxide/Clindamycin topical gel in acne vulgaris. *Cutis* 2001; 67: 13–20
- 12 Del Rosso JQ. Study results of benzoyl peroxide 5%/clindamycin 1% topical gel, adapalene 0.1% gel, and use in combination for acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 616–622
- 13 IQWiG. Methodenpapier des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. www.iqwig.de Stand: 27. 5. 2008
- 14 GBA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. www.G-ba.de Stand: 18. 12. 2008
- 15 von der Schulenburg JM, Greiner W. „Hannover Guidelines“ für die ökonomische Evaluation von Gesundheitsgütern und – Dienstleistungen. In: Kori-Lindner C, Hrsg. *Pharmakoökonomie in Deutschland*. Aulendorf: Editio Cantor; 1995: 225–232
- 16 Rychlik R. Hrsg. *Gesundheitsökonomie*. Stuttgart: Enke; 1999
- 17 Greiner W, Schöffski O. Grundprinzipien einer Wirtschaftlichkeitsuntersuchung. In: Schöffski O, Schulenburg J-M Graf v.d., Hrsg. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. 2. Auflage, Berlin: Springer; 2000: 205–229

- 18 *GMDS*. Empfehlungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen (Recommendations concerning the conduct of „Anwendungsbeobachtungen“) der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS). <http://www.gmds.de> Zugriff: 22.04.2006
- 19 *Augustin M, Amon U, Braathen L et al.* Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie (Leitlinie). *JDDG* 2004; 9: 802–806
- 20 *Augustin M, Zschocke I.* Nutzenbewertung der ambulanten und stationären VAC-Therapie aus Patientensicht: Multizenterstudie mit Patienten-relevanten Endpunkten. *MMW-Fortschr Med Originalien* 2006; 148 Nr. 1: 25–32
- 21 *Augustin M, Rustenbach SJ, Radtke M et al.* Patient benefit index (PBI) – a novel approach in patient-defined outcomes measurement for skin diseases. *Arch Dermatol Res* 2009; 301 (8): 561–571
- 22 *Steffanowski A, Lichtenberg S, Schmidt J et al.* Outcome quality of psychosomatic rehabilitation: goal attainment scaling on the basis of a structured catalogue of therapy goals. *Rehabilitation* 2004; 43: 219–232
- 23 *Zwingmann C.* Goal attainment measurement with the IRES questionnaire: a critical interim statement. *Rehabilitation* 2003; 42: 226–235
- 24 *Bortz J.* Statistik. 4. Auflage, Berlin: Springer; 1993
- 25 *Dreno B.* Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 2004; 64: 2389–2397
- 26 *Augustin M, Reich C, Schaefer I, Zschocke I, Rustenbach SJ.* Entwicklung und Validierung eines neuen Instrumentes zur Erfassung patientendefinierten Nutzens in der Therapie der Akne. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 (2): 113–120