

AMB 2018, 52, 08DB01

DER ARZNEIMITTELBRIEF Jahrgang 2017

Im vergangenen Jahr konnten Sie im 51. Jahrgang des ARZNEIMITTELBRIEFS insgesamt 90 Artikel lesen. Drei Hauptartikel sollen an dieser Stelle nochmals erwähnt werden. Im Januar (1) beschäftigten wir uns ausführlich mit neu zugelassenen onkologischen Wirkstoffen und kamen zu dem Schluss, dass bei der Mehrzahl der Onkologika die für Patienten relevanten Endpunkte, wie gesundheitsbezogene Lebensqualität und Überleben, nur unzureichend untersucht worden sind und die Zulassung häufig auf einer positiven Beeinflussung von Surrogatendpunkten beruhte. Die Beweisführung, dass ein Arzneimittel tatsächlich eine positive Nutzen-Risiko-Relation hat, wird dadurch mehr und mehr in die Zeit nach der Zulassung verlagert und erfolgt dort viel zu selten. Diese Aussage, die bisher überwiegend auf Untersuchungen aus den USA basierte, wird bestätigt durch Analysen der von der Europäischen Arzneimittel-Agentur zwischen 2009 und 2013 zugelassenen Onkologika, bei denen zum Zeitpunkt der Marktzulassung häufig eine Verlängerung des Überlebens oder eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht belegt ist (2).

Im April berichteten wir ausführlich über Plazebos in der Medizin (3). Es erscheint uns für Wissenschaftler, Ärzte und andere Angehörige von „Heilberufen“ sehr wichtig zu sein, sich kritisch mit Plazebo- und Nozeboreaktionen zu beschäftigen, nicht nur, um viele Heil- und Misserfolge im Alltag besser zu verstehen, sondern auch um vergleichende klinische Studien besser bewerten zu können.

In der Juni-Ausgabe ging es um die Finanzierbarkeit neuer Arzneimitteltherapien (4). Wenige, besonders hochpreisige Arzneimittel belasten die öffentlichen Budgets stark und bringen unsere solidarisch finanzierten Gesundheitssysteme in Bedrängnis. Dabei sind weder die „echten“ Arzneimittelpreise, die von Krankenkassen häufig in vertraulichen Abkommen mit pharmazeutischen Unternehmen vereinbart werden, noch die Forschungs- und Entwicklungskosten, die auch heute noch als ein Grund für sehr hohe Preise genannt werden, ausreichend transparent und nachvollziehbar. Als mögliche Lösungsansätze für eine am Nutzen orientierte Preisbildung wurden drei Vorschläge unterbreitet: 1. mehr Transparenz; 2. verstärkte Kooperation

zwischen den Staaten (engerer Erfahrungsaustausch, gemeinsame Nutzenbewertung, gemeinsamer Einkauf und Preisverhandlungen) und 3. Neugestaltung der Anreizstrukturen und Rahmenbedingungen für die Arzneimittelforschung, einschließlich Änderungen im Patentrecht.

Ein Schwerpunkt im vergangenen Jahr war die medikamentöse Behandlung des Diabetes Typ 2. Hier ergaben neue Studien positive Effekte von Liraglutid und den SGLT2-Inhibitoren Canagliflozin und Empagliflozin auf kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen (5). In den nächsten Jahren müssen allerdings einige Sicherheitsbedenken, z.B. Laktatazidosen (6) und häufigere Amputationen im Bereich der unteren Extremität (7), genauer erfasst werden.

Mehrfach war auch die gerinnungshemmende Therapie ein Thema. Hier scheint die blutungsträchtige „Tripel-Therapie“ mit oralen Antikoaganzien (OAK) und doppelter Plättchenhemmung mehr und mehr an Bedeutung zu verlieren zugunsten einer „dualen Gerinnungshemmung“ mit (dosisreduzierten) OAK und einem Plättchenhemmer (8). Das ist sehr wahrscheinlich eine gute Entwicklung. Ob jedoch der insgesamt massiv zunehmende Einsatz von neuen oralen Antikoaganzien (NOAK) eine gute Entwicklung ist, muss abgewartet werden. Laut dem aktuellen Arzneiverordnungs-Report (9) wurden 2016 in Deutschland erstmals mehr NOAK verordnet als Vitamin-K-Antagonisten. Bemerkenswerter ist jedoch die Tatsache, dass sich die Verordnungszahlen aller OAK seit 2010 mehr als verdoppelt haben (von 360 auf 653 Mio. definierte Tagesdosen = DDD). Da das Verordnungsvolumen der Vitamin-K-Antagonisten in den letzten 6 Jahren leicht gesunken ist (2010: 360 Mio, 2016: 320 Mio. DDD), ist dieser starke Zuwachs allein den NOAK zuzuschreiben. Wir warten gespannt auf die Schlaganfallstatistiken. Wenn die NOAK-Befürworter recht haben, müsste die Inzidenz von ischämischen Schlaganfällen spürbar sinken. Sicher wird es dagegen sein, dass sich die Zahl der Blutungen unter OAK verdoppelt haben dürfte. Bedenklich fanden wir in diesem Zusammenhang den Befund, dass das einzig zugelassene Antidot gegen ein NOAK (Idarucizumab gegen Dabigatran) zwar binnen Minuten die Gerinnungswerte wieder normalisiert, die Blutungen aber oft erst nach Stunden sistieren (10). Noch unbefriedigender ist, dass für die drei anderen NOAK immer noch kein Antidot zugelassen ist.

Auch die Cholesterinsenkung beschäftigte uns 2017 wieder stark, nicht zuletzt angestoßen durch einige Leserbriefe. Die Diskussion wird aus unserer Sicht besonders von den „Markenbotschaftern“ der neuen PCSK9-Hemmer angeheizt. Motiviert durch die zweifelsfrei sehr ausgeprägten LDL-senkenden Effekte dieser Wirkstoffe wurden vor allem durch die Kardiologen sehr ambitionierte Therapieziele vorgegeben: „The lower, the better“ soll nun für das LDL-Cholesterin gelten, zumindest in der Sekundärprophylaxe. Allerdings ist die Evidenz für dieses Konzept noch sehr lückenhaft. Ebenso wie Ezetimib in der IMPROVE-IT-Studie konnte uns auch Evoluzumab in der FOURIER-Studie nicht überzeugen (11). Die prognostizierte Halbierung des kardiovaskulären Risikos konnte innerhalb der ersten zwei Jahre - trotz ausgeprägter Senkung des LDL - in einer Hochrisikopopulation bei weitem nicht erreicht werden. Die klinischen Effekte waren eher moderat, ein Einfluss auf die Letalität war nicht nachweisbar, und die europäischen Patienten verfehlten den primären Endpunkt sogar knapp. Mit den PCSK9-Hemmern können zwar die Lipide weiter gesenkt werden, ihren klinischen Nutzen müssen sie jedoch noch beweisen und vor allem wesentlich billiger werden.

Prinzipiell stellt sich ja die Frage, ob die sog. „Grenzwertmedizin“ mit ihren allgemeinen Vorgaben von Behandlungszielen (LDL, HbA1c, RR usw.) und den damit verknüpften Behandlungsautomatismen überhaupt noch zeitgemäß ist. Sollten Therapieentscheidungen und -ziele in Zukunft nicht sehr viel differenzierter unter Berücksichtigung von Zusatzkriterien (z.B. Genotyp, Biomarker) und den individuellen Voraussetzungen (z.B. Alter, Komorbiditäten, Komedikation) und persönlichen Erwartungen getroffen werden?

Die wahrscheinlich größte Änderung in der Arzneimitteltherapie bringen derzeit die immunsuppressiven/-modulierenden Therapien mit Biologika (vgl. 12). Diese Wirkstoffe werden künftig für die Behandlung vieler Erkrankungen eingesetzt werden, nicht nur chronisch-entzündlicher, sondern auch zahlreicher Tumorerkrankungen. Nachteile der Therapie mit Biologika sind die sehr hohen Kosten und ihre noch kaum absehbare Verträglichkeit. Wir werden viele neue Nebenwirkungen kennenlernen, sog. „immune-related Adverse Events“ (irAE). Diese sind im Wirkprinzip der meisten Biologika begründet und bilden das gesamte Spektrum der Autoimmunerkrankungen

ab. Die hohen Preise der Biologika werden durch Zulassung von Biosimilars sinken (vgl. 13). Inzwischen gibt es über 30 randomisierte Switch-Studien mit unterschiedlichen Biosimilars und Indikationen. In keiner dieser Studien wurde hinsichtlich Wirksamkeit oder Verträglichkeit ein Unterschied zwischen dem Referenzarzneimittel und dem Biosimilar festgestellt.

Ein weiterer Schwerpunkt waren auch 2017 wieder Infektions- und tropische Erkrankungen: Hepatitiden (14), Tuberkulose (15), Dengue (16), Krim-Kongo-Fieber (17), Typhus (18) sowie der irrationale Einsatz von Antibiotika bei Mensch und Tier und dem sich hieraus ergebenden großen Problem der bakteriellen Resistenzen (19). Auch mit dem Impfen haben wir uns mehrfach beschäftigt (20). Dieses Therapieprinzip ist wichtiger denn je, um gefährliche Infektionskrankheiten zu vermindern. Leider nimmt aber der Impfskeptizismus im „postfaktischen Zeitalter“ eher zu denn ab, und alte Plagen wie die Masern kehren zurück.

Generell scheint uns die wissenschaftlich begründete, evidenzbasierte Medizin (EBM) etwas in die Defensive zu geraten. Durch „Big Data“ und „Data Mining“ werden endlose Assoziationen und Hypothesen generiert, die kaum überprüfbar sind und leider oft auch kritiklos in die Medien geraten. Auch Universitätsmediziner bauen aus Assoziationen gerne Potemkinsche Dörfer und sehen die EBM als „unsmart“ an. Manche sollen in Vorlesungen ihren Studenten sogar schon das Ableben der EBM verkündet haben. Aus unserer Sicht sind solche Aussagen ein „KO-Kriterium“ für akademische Lehrer. Die saubere wissenschaftliche Beweisführung mittels randomisierter kontrollierter Studien bleibt für uns auch 2018 der Goldstandard.

Literatur

1. AMB 2017, **51**, 01.
2. AMB 2017, **51**, 86.
3. AMB 2017, **51**, 24.
4. AMB 2017, **51**, 41.
5. AMB 2017, **51**, 75.
6. AMB 2017, **51**, 07.
7. AMB 2017, **51**, 96.
8. AMB 2017, **51**, 17. AMB 2017, **51**, 94.
9. Hein, L., und Wille, H. in: Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D., Klauber, J. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2017. Springer-Verlag GmbH Germany. S 253.
10. AMB 2017, **51**, 92.
11. AMB 2017, **51**, 33.

- 12.AMB 2017, **51**, 59.
- 13.AMB 2017, **51**, 53.
- 14.AMB 2017, **51**, 09. AMB 2017, **51**, 86.
- 15.AMB 2017, **51**, 23.
- 16.AMB 2017, **51**, 55.
- 17.AMB 2017, **51**, 80DB02.
- 18.AMB 2017, **51**, 96DB01.
- 19.AMB 2017, **51**, 71. AMB 2017, **51**, 88DB02.
- 20.AMB 2017, **51**, 38. AMB 2017, **51**, 09.