

Wann sind die teuren Medikamente wirklich indiziert?

In welchen Fällen ist unsere Begeisterung für das Neue gerechtfertigt? Welche Neuigkeiten sind auch wirklich ein Fortschritt? Eine Beurteilung tut in jedem Falle not. Statine, Säurehemmer und orale Antidiabetika wurden in diesem Artikel unter die Lupe genommen, auf die Substanzen Clopidogrel und Amlodipin ausführlicher eingegangen.

Quand notre enthousiasme pour les nouveautés est-il justifié? Quelles nouveautés représentent vraiment un progrès? Il est fort nécessaire de porter un jugement différencié. Les substances Clopidogrel et Amlodipine sont examinées en détail dans cet article qui passe également en revue les statines, les inhibiteurs d'acides et les antidiabétiques oraux.

Franz Marty¹

gegengelesen von Etzel Gysling

Etzel Gysling führte, wie gewohnt, mit einer Fülle von Informationen souverän durch den zweiten Teil des Samstagmorgens des Aroser Kongresses.

Die letzten 50 Jahre sahen ohne Zweifel einen grossen medizinischen Fortschritt, und die Entwicklung neuer Medikamente hatte einen wesentlichen Anteil daran. Vor 50 Jahren gab es ganz neu erstmals wirksame Antihypertensiva (Reserpin, Hydralazin, erste Thiazide), als Herzmittel Digitalispräparate, Strophanthin und Theophyllin, für den «tiefen» Schlaf konnte man unter mehr als 30 Barbituraten wählen ...

Hatte eine 65jährige Person um 1900 eine mittlere Überlebenszeit von 10 Jahren, so stieg diese für Männer auf 17,4 und für Frauen auf 21 Jahre. Medizin und Medikamente haben zweifellos zur Verbesserung der Lebenserwartung beigetragen, dürfen jedoch in ihrer Bedeutung gegenüber den sozio-ökonomischen Einflüssen nicht überschätzt werden.

Der Fortschritt ist teuer, neue Medikamente kosten aus verständlichen Gründen mehr als ältere und – «die Industrie bestärkt uns in unserem Fortschritts-Glauben, sie belügt uns nicht, sagt sie uns aber die ganze Wahrheit?»

Fragen wie:

- «Worin bestehen die propagierten Vorteile des neuen, teuren Medikamentes?»
- «Sind die propagierten Vorteile nachgewiesen und klinisch überhaupt relevant?»
- «Handelt man sich «neue» Nachteile ein?»

müssen beantwortet und gegeneinander abgewogen werden.

Clopidogrel

Clopidogrel wird im Spital oder von Fachärzten immer öfter verschrieben – alleine oder zusätzlich zu Aspirin

(ASS). Clopidogrel, 16mal teurer als Acetylsalicylsäure, ist laut cardionews [1] «eine günstige Substanz bei KHK und Arteriosklerose», und «auch für Patienten mit niedrigerem Risiko ist Clopidogrel die bessere Behandlung». Auf welche Erkenntnisse stützt sich diese Therapie?

CAPRIE ist bisher die einzige grössere Studie, die eine Aussage zu Clopidogrel als Plättchenhemmer-Monotherapie im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie erlaubt. Untersucht wurden knapp 20 000 Patienten, der kombinierte Endpunkt war kardiovaskulärer Tod, Infarkt oder Schlaganfall. Für diesen kombinierten Endpunkt ergab sich ein nachweisbarer Vorteil von Clopidogrel, allerdings beträgt die NNT (number needed to treat) knapp 200, d.h. es müssen 200 Patienten ein Jahr lang behandelt werden, um ein Ereignis zu verhindern. Die Gesamtmortalität war nicht verschieden; betrachtete man die Endpunkte isoliert, so zeigten sich für «Schlaganfall» und «Infarkt» keine signifikanten Unterschiede. Signifikant besser wirksam war Clopidogrel für die PAVK-Untergruppe.

Die CURE-Studie (2001) verglich ASS plus Clopidogrel mit ASS alleine beim akuten Koronarsyndrom, der kombinierte Endpunkt war wiederum kardiovaskulärer Tod, Infarkt oder Schlaganfall. Die Kombination war besser wirksam, die NNT beträgt 48, die Kombination von Clopidogrel und ASS verursachte aber mehr Blutungen.

Die MATCH-Studie (2004) verglich Clopidogrel plus ASS versus Clopidogrel alleine; die kombinierten Endpunkte waren ähnlich wie bei der CAPRIE- und CURE-Studie. Die Kombination schnitt nicht besser ab als Clopidogrel alleine, bewirkte aber mehr Blutungen.

Welche Fragen lassen die Studien offen?

1. Unklar ist der Nutzen bei KHK: Eignet es sich zur plättchenhemmenden Monotherapie?
2. Nutzen nach Schlaganfall: Ist Clopidogrel besser als ASS alleine?

1 Bericht vom Aroser Fortbildungskurs 2005.

3. Nicht untersucht: Ist die Kombination mit ASS nach Stentimplantation sinnvoll?

Gemäss den bisherigen Daten kann man annehmen, dass Clopidogrel ähnlich wirksam ist wie Acetylsalicylsäure. Die klinische Relevanz der Vorteile einer langfristigen Clopidogrel-Monotherapie ist nicht klar. Ein Zusatznutzen bei Kombination mit ASS für das Koronarsyndrom ist wahrscheinlich – die klinische Relevanz ist allerdings unklar.

Clopidogrel ist als Plättchenhemmer eine geeignete Alternative bei vorliegenden Kontraindikationen für Acetylsalicylsäure. Vorteile einer Kombination Clopidogrel plus ASS sind aber nur minimal dokumentiert. Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko!

Amlodipin

Die Antihypertensiva sind eine andere therapeutische Gruppe mit enormen Preisunterschieden. Studien von Therapeutika, welche das Herzkreislaufsystem betreffen, sind allerdings immer schwieriger zu beurteilen, da direkte Vergleiche von einzelnen Substanzen nur mehr eingeschränkt möglich sind. In keiner der modernen Antihypertensiva-Studien, entsprechend der klinischen Praxis, ist langfristig ausschliesslich *ein* Medikament gegeben worden.

Eine Therapie mit Amlodipin kostet pro Monat über 75 Fr., die neuen Angiotensin-Rezeptorantagonisten, je nach Präparat, 45–65 Fr. Im Vergleich kosten ACE-Hemmer 20–30 Fr., Diuretika 6–8 Fr. pro Monat. Ist ein solcher Preisunterschied gerechtfertigt?

In der Value-Studie wurde an über 15 000 Patienten Amlodipin mit Valsartan verglichen. Nach 66 Therapie-Monaten ergab sich eine signifikante relative Risikoreduktion von 16% zugunsten von Amlodipin. In absoluten Zahlen: Nach 5½ Jahren Therapie erlitten unter Valsartan 6,5% der Patienten einen Myokardinfarkt, unter Amlodipin 5,5% der Patienten. Oder in anderen Worten: Werden 100 Patienten während 5 Jahren mit Amlodipin anstelle von Valsartan behandelt, wird *ein* Infarkt ereignis verhindert. Bezüglich der sonstigen kardialen Morbidität und Mortalität waren die beiden Substanzen gleichwertig. In der Amlodipin-Gruppe wurden allerdings signifikant mehr Diabetes-Fälle registriert.

Die ALLHAT-Studie (2002) verglich Chlortalidon, Amlodipin und Lisinopril. Die drei Substanzen waren bezüglich dem kombinierten Endpunkt «tödliche oder nicht tödliche koronare Herzkrankheit» gleichwertig, unter Amlodipin entwickelte sich häufiger eine Herzinsuffizienz als unter Chlortalidon.

Es lässt sich heute sagen, dass die klinische Wirksamkeit von Amlodipin gut dokumentiert ist, es jedoch bisher keine überzeugende Evidenz einer überlegenen Wirkung bezüglich klinisch relevanter Endpunkte gibt. Am-

lodipin ist ein Mittel zweiter oder dritter Wahl. Aufgrund der heute vorhandenen Daten müssen Diuretika und ACE-Hemmer als Antihypertensiva der ersten Wahl bezeichnet werden. Der Stellenwert der Angiotensin-Rezeptorblocker (Sartane) ist noch nicht genügend geklärt.

Statine

Die Therapiekosten bei den Statinen bewegen sich ebenfalls zwischen 60–80 Franken pro Monat, Simvastatin-Generika sind um einen Faktor 4 günstiger. Wichtig in der Gesamt-Beurteilung der Statine ist die Kenntnis des Nebenwirkungsprofils. Pravastatin hebt sich durch den Vorteil ab, keine Zytochrom-abhängigen Interaktionen zu verursachen, und sollte bei Patienten mit Mehrfachmedikation und entsprechendem Interaktionspotential das Mittel erster Wahl sein. Im übrigen beweisen die bisherigen Studien allerdings keine klinisch bedeutsamen Unterschiede. Ein Simvastatin-Generikum ist daher für die Mehrheit der Patienten die beste Wahl.

Säurehemmer

Noch einfacher gestaltet sich die Beurteilung bei den Säurehemmern. Die Protonenpumpenhemmer (PPI) sind grundsätzlich wirksamer als die H₂-Histamin-Rezeptorantagonisten. Unter der Voraussetzung, dass äquipotente Dosen verglichen werden, lassen sich zwischen den verschiedenen PPI keine klinisch relevanten Unterschiede nachweisen. Dies gilt auch bezüglich der Zytochrom-abhängigen Interaktionen. Es gibt keine überzeugenden Gründe, warum anstelle des relativ günstigen Omeprazol-Generikums ein teurer PPI gegeben werden sollte.

Orale Antidiabetika

Zu den neueren oralen Antidiabetika lässt sich sagen, dass keines die klinisch relevanten Endpunkte ebenso günstig beeinflusst wie Metformin. Die Glinide (Novo-Norm[®], Starlix[®]) sind ähnlich wirksam wie Sulfonylharnstoffe und möglicherweise etwas besser «steuerbar». Die Glitazone (Actos[®], Avandia[®]) können grundsätzlich mit anderen Antidiabetika kombiniert werden, wegen den Nebenwirkungen (LDL-Anstieg, Ödeme, Herzinsuffizienz) sind sie nur in besonderen Einzelfällen indiziert.

Literatur

1 <http://cardionews.ch/default.cfm> (15. April 2005).

Dr. med. Franz Marty
Erlenweg 8
CH-7000 Chur
mesmeta@bluewin.ch