

EINE BÖSE ZUNGE

« Les médecins administrent des médicaments dont ils savent très peu, à des malades dont ils savent moins, pour guérir des maladies dont ils ne savent rien. »

Ärzte,

- verordnen Medikamente von denen sie wenig wissen,
- an Kranke von denen sie noch weniger wissen,
- für Krankheiten von denen sie gar nicht wissen.



Voltaire 1694 - 1778



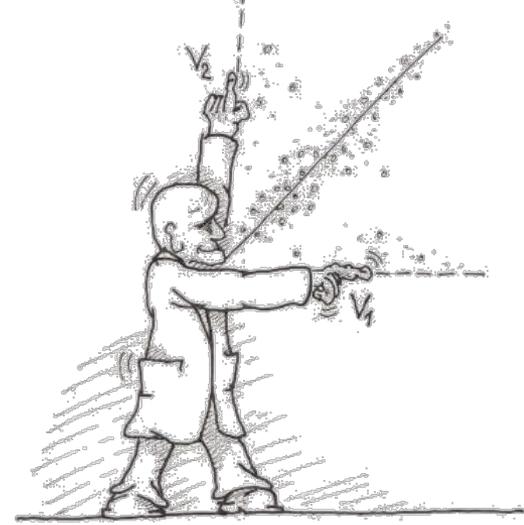
Abteilung für Allgemeinmedizin
Institut für Community Medicine
Jean-François Chenot

NEUE MEDIKAMENTE,
CHANGEN UND RISIKEN FÜR
PATIENTEN?
Aktuelle Beispiele

Potentielle Interessenkonflikte

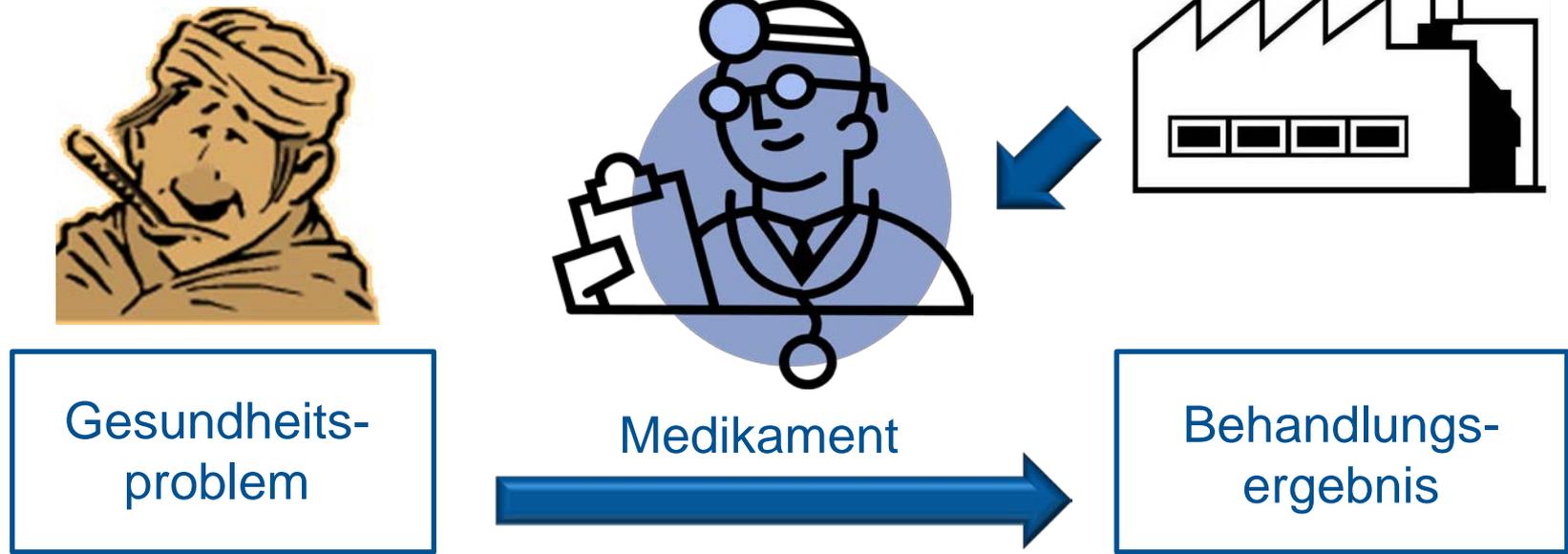
Mitglied der DEGAM, DNebM und der AkdÄ,
Kassenärztlich tätig als angestellter Arzt

LERNZIELE



- > Am Ende diese Vortrags sollen Sie
 - > ... Prinzipielle Probleme bei der Verordnung neuer Medikamente kennen
 - > ... Gründe für und gegen ein neues Medikament abwägen können
 - > ... Quellen zur unabhängigen Information kennen

AUSGANGSITUATION



- Medikament hat erwünschten Effekt
- Medikament hat keinen ausreichenden Effekt
- Medikament hat keinen Effekt
- Medikament hat unerwünschten Effekt

Fallbericht



2011

Herr M . 66 Jahre, berenteter Hausmeister hat schon lange Bluthochdruck, KHK und Diabetes, bisher

- Ramipril / Hct 2,5 /12,5 mg 1-0-0
- ~~Metformin 850 mg 1-1-0~~
- Bisoprolol 5 mg 1-0-0
- Simvastatin 40 mg 0-0-1
- ASS 100mg 1-0-1

Kommt im Urlaub ins Krankenhaus,
letzter HbA_{1C} 7,3 %, RR 140/90 mmHg und erhält zusätzlich

- Aliskiren 150 mg 1-0-0
- Saxagliptin 5mg 1-0-0
- Ezetrol 10 mg 1-0-0
- Ivabradin 5mg 1-0-1

BLUTDRUCK



Gesundheits-
Problem
Bluthochdruck,
erhöhtes
kardiovaskuläres
Risiko



Aliskiren senkt Blutdruck



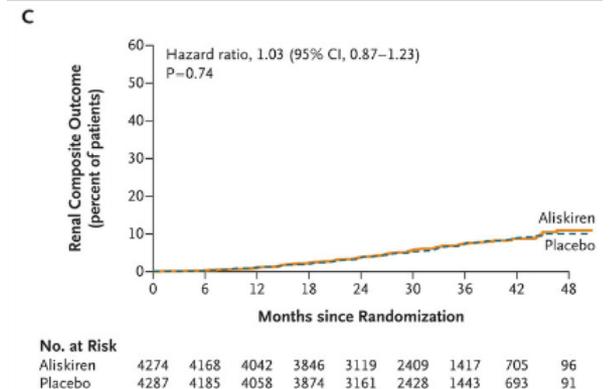
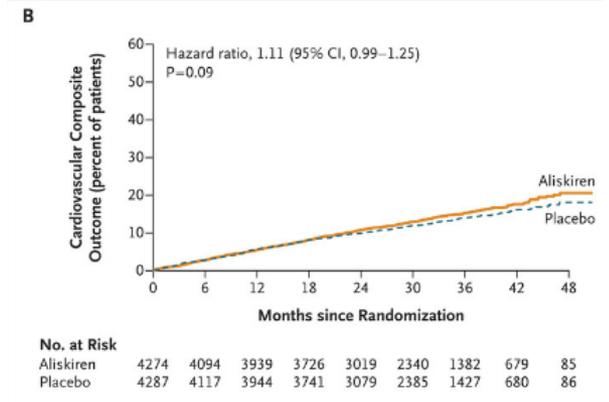
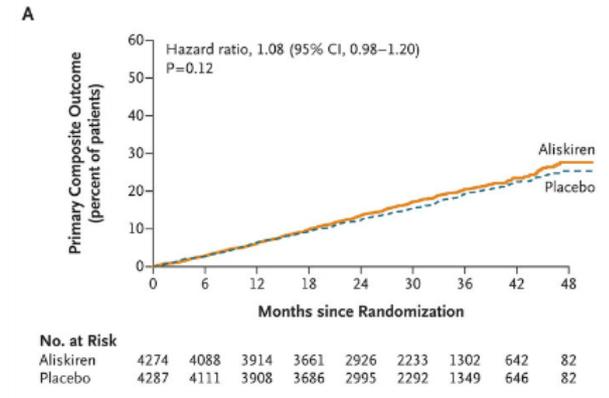
Behandlungs-
ergebnis

Aliskiren 2007 zugelassen

ALISKIREN Direkter Reninhemmer Rasilez®

- 2007 Zulassung beruhend auf Studien über 8 Wochen, kein Unterschied zu ARB bzw. ACEI
- 2011 Kombination Aliskiren / Amlodipin vom Markt (kein Zusatznutzen anerkannt)
- 2012 ALTITUDE Studie wird vorzeitig abgebrochen
- 2012 Roter Hand-Brief Kontraindikationen Diabetes und Nierenfunktionsstörung

Kein Nutznachweis auf einen klinischen Endpunkt



Parving HH, et al.
Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes.
N Engl J Med. 2012 ;367:2204-13.

NACHWEISLICH WIRKSAME ALTERNATIVEN

ARTICLES

Articles

Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol

Björn Dahlöf, Richard B Devereux, Sverre E Kjeldsen, Stevo Julius, Gareth Beevers, Ulf de Faire, Frej Fyhrquist, Hans Ibsen, Krister Kristiansson, Ole Lederballe-Pedersen, Lars H Lindholm, Markku S Nieminen, Per Omvik, Suzanne Oparil, Hans Wedel, for the LIFE study group*

Summary

Background Blood pressure reduction achieved with β -blockers and diuretics is the best recorded intervention to date for prevention of cardiovascular morbidity and death in patients with hypertension. Left ventricular hypertrophy (LVH) is a strong independent indicator of risk of cardiovascular morbidity and death. We aimed to establish whether selective blocking of angiotensin II improves LVH beyond reducing blood pressure and, consequently, reduces cardiovascular morbidity and death.

Methods We did a double-masked, randomised, parallel-group trial in 9193 participants aged 55–80 years with essential hypertension (sitting blood pressure 160–200/95–115 mm Hg) and LVH ascertained by electrocardiography (ECG). We assigned participants once daily losartan-based or atenolol-based antihypertensive treatment for at least 4 years and until 1040 patients had a primary cardiovascular event (death, myocardial infarction, or stroke). We used Cox regression analysis to compare regimens.

Findings Blood pressure fell by 30.2/16.6 (SD 18.5/11.4) and 29.1/16.8 mm Hg (19.2/19.1) in the losartan and atenolol groups, respectively. The primary composite endpoint occurred in 508 losartan (23.8 per 1000 patient-years) and 588 atenolol patients (27.9 per 1000 patient-years); relative risk 0.87 (95% CI 0.77–0.98, $p=0.021$). 204 losartan and 234 atenolol patients died from cardiovascular disease (0.89, 0.73–1.07, $p=0.206$); 232 losartan and 309 atenolol patients had non-fatal stroke (0.75, 0.63–0.89, $p=0.001$), and myocardial infarction (non-fatal and fatal) occurred in 198 and 188, respectively (1.07, 0.88–1.31, $p=0.51$). New-onset

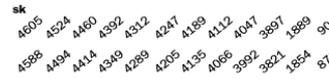
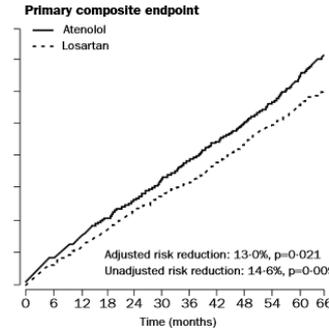
Interpretation Losartan prevents more cardiovascular morbidity and death than atenolol for a similar reduction in blood pressure and is better tolerated. Losartan seems to confer benefits beyond reduction in blood pressure.

Lancet 2002; **359**: 995–1003
See Commentary page 990

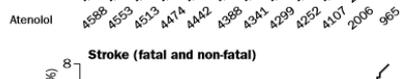
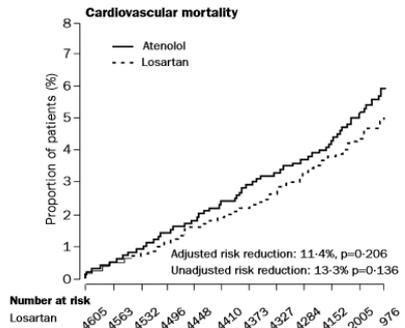
Introduction

The benefits of drug intervention in hypertension to reduce blood pressure are well established, especially in high-risk individuals.¹ However, treated patients with hypertension still have significantly higher rates of hypertension-related cardiovascular complications than matched people without hypertension.² This anomaly might result from failure to achieve normal blood pressure, residual target organ damage such as left ventricular hypertrophy (LVH),³ or both.

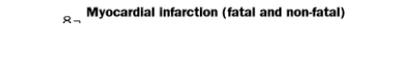
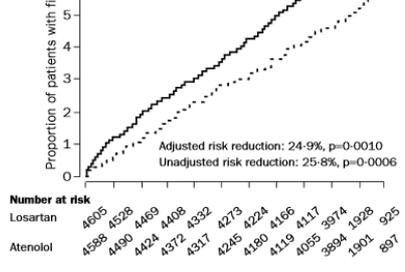
The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) study was designed in the early 1990s with consideration of several factors: β -blockers and diuretics (antihypertensive drugs do not return rates of cardiovascular morbidity and death to normal in patients with hypertension, LVH is a cardinal manifestation of pathological cardiovascular disease and an independent risk factor for all cardiovascular complications in hypertension, reversal of LVH has possible prognostic benefits that are independent of blood pressure,³ angiotensin II is associated with development of LVH,⁴ and blocking angiotensin II could be especially effective in reversing LVH.^{5,6} Experimental⁷ and clinical⁸ evidence suggests that blocking the actions of angiotensin II might confer protective benefits beyond lowering blood pressure. To date, no drug



Kaplan Meier curves for primary composite endpoint



Kaplan Meier curves for cardiovascular mortality



Kaplan Meier curves for stroke (fatal and non-fatal)

Losartan zu weniger kardiovaskulären Ereignissen und niedrigerem Blutdruck als Atenolol bei Bluthochdruck

Lancet 2002;359:995-1003

DIE GEEIGNETE VERGLEICHSTHERAPIE

ARTICLES

Articles

Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol

Björn Dahlöf, Richard B Devereux, Sverre E Kjeldsen, Stevo Julius, Gareth Beevers, Ulf de Faire, Frej Fyhrquist, Hans Ibsen, Krister Kristiansson, Ole Lederballe-Pedersen, Lars H Lindholm, Markku S Nieminen, Per Omvik, Suzanne Oparil, Hans Wedel, for the LIFE study group*

Summary

Background Blood pressure reduction achieved with β -blockers and diuretics is the best recorded intervention to date for prevention of cardiovascular morbidity and death in patients with hypertension. Left ventricular hypertrophy (LVH) is a strong independent indicator of risk of cardiovascular morbidity and death. We aimed to establish whether selective blocking of angiotensin II improves LVH beyond reducing blood pressure and, consequently, reduces cardiovascular morbidity and death.

Methods We did a double-masked, randomised, parallel-group trial in 9193 participants aged 55–80 years with essential hypertension (sitting blood pressure 160–200/95–115 mm Hg) and LVH ascertained by electrocardiography (ECG). We assigned participants once daily losartan-based or atenolol-based antihypertensive treatment for at least 4 years and until 1040 patients had a primary cardiovascular event (death, myocardial infarction, or stroke). We used Cox regression analysis to compare regimens.

Findings Blood pressure fell by 30.2/16.6 (SD 18.5/11.4) and 29.1/16.8 mm Hg (19.2/16.1) in the losartan and atenolol groups, respectively. The primary composite endpoint occurred in 508 losartan (23.8 per 1000 patient-years) and 588 atenolol patients (27.9 per 1000 patient-years); relative risk 0.87 (95% CI 0.77–0.99, $p=0.021$). 204 losartan and 234 atenolol patients died from cardiovascular disease (0.89, 0.73–1.07, $p=0.206$); 232 losartan and 309 atenolol patients had a fatal (0.75, 0.63–0.89, $p=0.003$) and myocardial infarction (non-fatal and fatal) occurred in 198 and 188, respectively (1.07, 0.88–1.31, $p=0.41$). New-onset

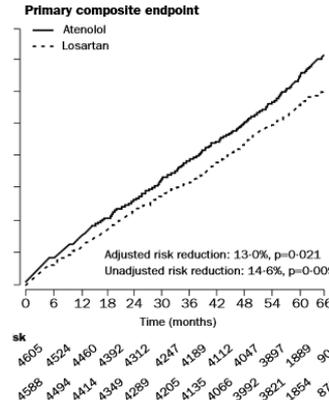
Interpretation Losartan prevents more cardiovascular morbidity and death than atenolol for a similar reduction in blood pressure and is better tolerated. Losartan seems to confer benefits beyond reduction in blood pressure.

Lancet 2002; **359**: 995–1003
See Commentary page 990

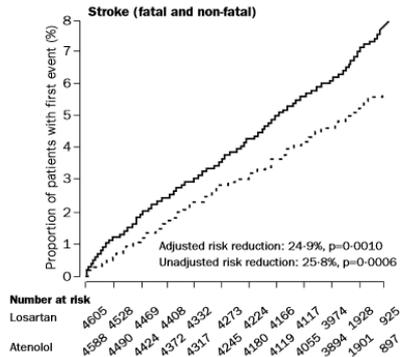
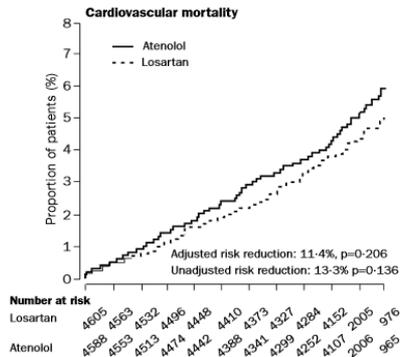
Introduction

The benefits of drug intervention in hypertension to reduce blood pressure are well established, especially in high-risk individuals.¹ However, treated patients with hypertension still have significantly higher rates of hypertension-related cardiovascular complications than matched people without hypertension.² This anomaly might result from failure to achieve normal blood pressure, residual target organ damage such as left ventricular hypertrophy (LVH),³ or both.

The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) study was designed in the early 1990s with consideration of several factors: β -blockers and diuretics (antihypertensive drugs) do not return rates of cardiovascular morbidity and death to normal in patients with hypertension; LVH is a cardinal manifestation of pathological cardiovascular disease and an independent risk factor for all cardiovascular complications in hypertension; reversal of LVH has possible prognostic benefits that are independent of blood pressure;⁴ angiotensin II is associated with development of LVH,⁴ and blocking angiotensin II could be especially effective in reversing LVH.^{5,6} Experimental⁷ and clinical⁸ evidence suggests that blocking the actions of angiotensin II might confer protective benefits beyond lowering blood pressure. To date, no drug



aplan Meier curves for primary composite endpoint



Myocardial infarction (fatal and non-fatal)

Losartan zu weniger kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen als Atenolol bei Bluthochdruck

Lancet 2002;359:995-1003

Zulassung Lorsartan 1994
 8 Jahre nach Zulassung Studie mit
 Klinischen Endpunkt

UNTERLEGENE VERGLEICHSTHERAPIE

inferior comparator

Articles

Atenolol in hypertension: is it a wise choice?

Lancet 2004; 364: 1684-89

Bo Carlberg, Ola Samuelsson, Lars Hjalmar Lindholm

Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University Hospital, SE 901 85 Umeå, Sweden (B Carlberg MD, Prof L H Lindholm MD); and Department of Nephrology, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden (O Samuelsson MD)

Correspondence to: Prof Lars H Lindholm, LarsH.Lindholm@fam.med.umu.se

Summary

Background Atenolol is one of the most widely used β blockers clinically, and has often been used as a reference drug in randomised controlled trials of hypertension. However, questions have been raised about atenolol as the best reference drug for comparisons with other antihypertensives. Thus, our aim was to systematically review the effect of atenolol on cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients.

Methods Reports were identified through searches of *The Cochrane Library*, MEDLINE, relevant textbooks, and by personal communication with established researchers in hypertension. Randomised controlled trials that assessed the effect of atenolol on cardiovascular morbidity or mortality in patients with primary hypertension were included.

Findings We identified four studies that compared atenolol with placebo or no treatment, and five that compared atenolol with other antihypertensive drugs. Despite major differences in blood pressure lowering, there were no outcome differences between atenolol and placebo in the four studies, comprising 6825 patients, who were followed up for a mean of 4.6 years on all-cause mortality (relative risk 1.01 [95% CI 0.89-1.15]), cardiovascular mortality (0.99 [0.83-1.18]), or myocardial infarction (0.99 [0.83-1.19]). The risk of stroke, however, tended to be lower in the atenolol than in the placebo group (0.85 [0.72-1.01]). When atenolol was compared with other antihypertensives, there were no major differences in blood pressure lowering between the treatment arms. Our meta-analysis showed a significantly higher mortality (1.13 [1.02-1.25]) with atenolol treatment than with other active treatment, in the five studies comprising 17 671 patients who were followed up for a mean of 4.6 years. Moreover, cardiovascular mortality also tended to be higher with atenolol treatment than with other antihypertensive treatment. Stroke was also more frequent with atenolol treatment.

Interpretation Our results cast doubts on atenolol as a suitable drug for hypertensive patients. Moreover, they challenge the use of atenolol as a reference drug in outcome trials in hypertension.

Honi soit qui mal y pense

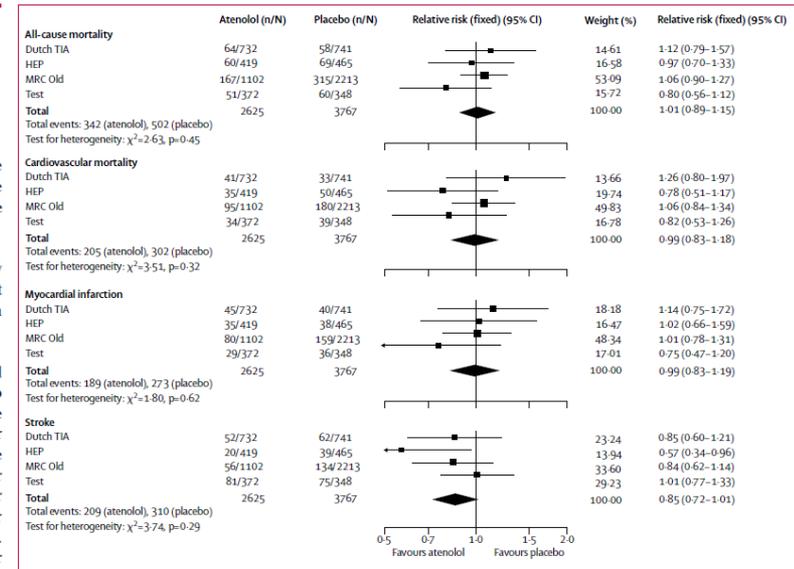
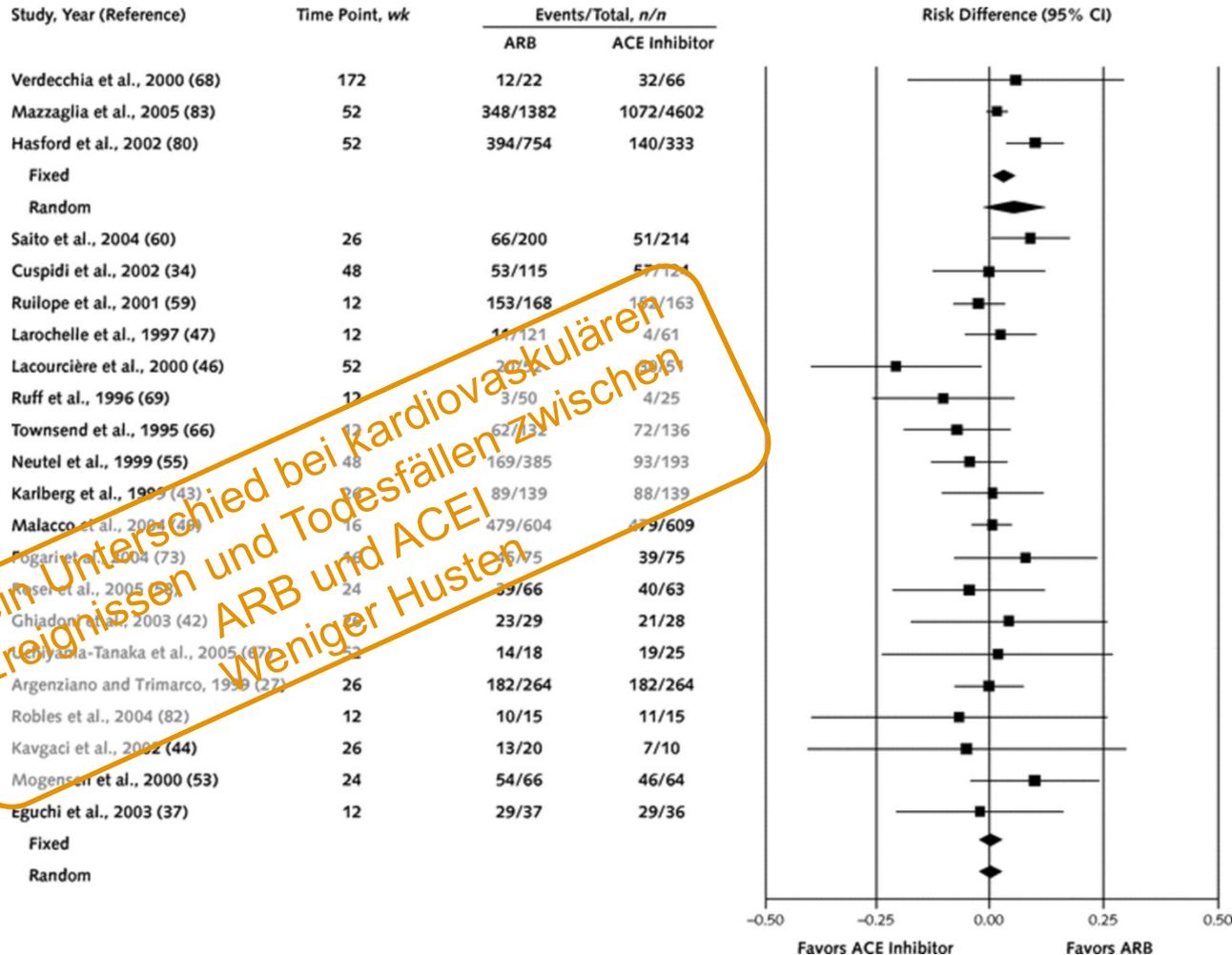


Figure 1: Outcome data for atenolol versus placebo or no treatment
n=number of patients with events, N=total number of patients. In the TEST study, ^m myocardial infarction was calculated as non-fatal myocardial infarction plus cardiac death.

Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH.
Atenolol in hypertension: is it a wise choice?
Lancet. 2004;364:1684-9.

GEEIGNETE VERGLEICHSTHERAPIE



Matchar DB, et al.

Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension.

Ann Intern Med. 2008;148:16-29.

ADDITIVE EFFEKTIVITÄT ARB plus ACEI



- Hypothese bessere Blockade RAAS senkt RR und reduziert kardiovaskuläre Ereignisse
- Muss ein Patient wissen dass es sich um eine plausible aber nicht belegte Hypothese handelt ?
 - Effektivität unklar
 - Sicherheit unklar

Immer noch Ärzte bei denen die Evidenz nicht angekommen ist

CONCLUSIONS

Telmisartan was equivalent to ramipril in patients with vascular disease or high-risk diabetes and was associated with less angioedema. The combination of the two drugs was associated with more adverse events without an increase in benefit. (ClinicalTrials.gov number, NCT00153101.)

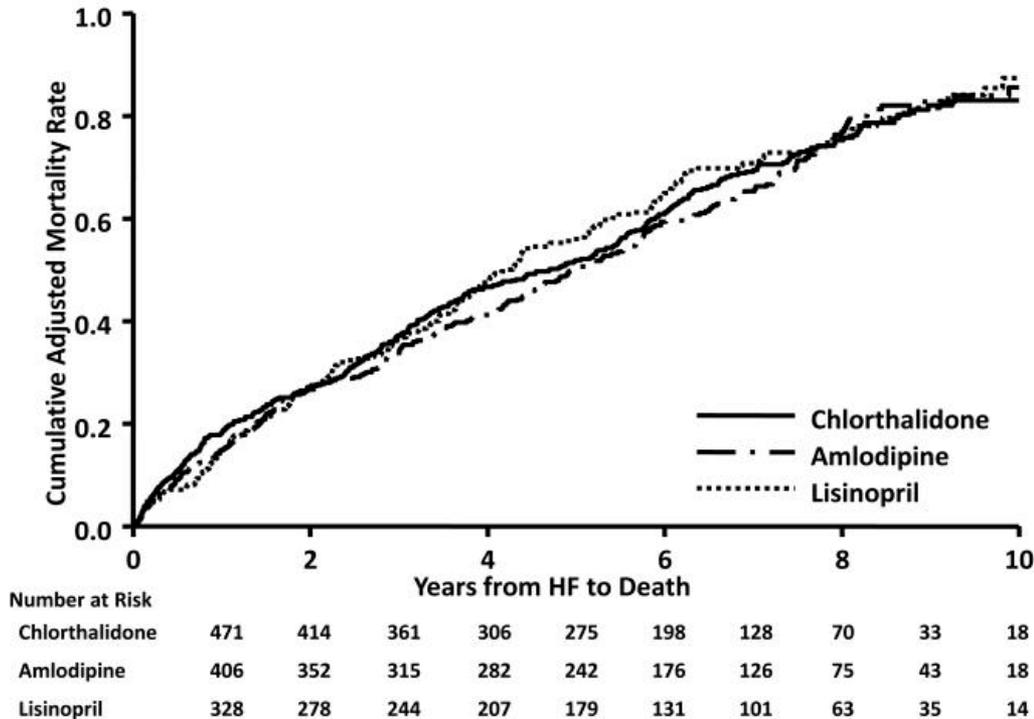
was an increased risk of angioedema (0.3% vs. 0.2%, P=

CONCLUSIONS

Telmisartan was equivalent to ramipril in patients with vascular disease or high-risk diabetes and was associated with more adverse events without an increase in benefit. (ClinicalTrials.gov number, NCT00153101.)

Keine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen
Deutlich mehr Nebenwirkungen

COMPARATIVE EFFECTIVENESS



- Industrie hat kein Interesse Vergleichsstudien
- Hohes Interesse von Patienten und Ärzten
- Investigator initiated trials werden kaum finanziert

Studienarm mit Doxazosin abgebrochen

Piller LB, et al.

Long-term follow-up of participants with heart failure in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT).

Circulation. 2011;124:1811-8.

Finanziert vom National Institute of Health

HYPERLIPIDÄMIE



Gesundheits-
Problem
Hyperlipidämie,
erhöhtes
kardiovaskuläres
Risiko

Ezetemib senkt Cholesterin



Behandlungs-
ergebnis

Ezetemib 2002 zugelassen

*Endo A.
A historical perspective on the discovery of statins.
Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2010;86:484-93.*

*Thompson GR.
History of the cholesterol controversy in Britain.
QJM. 2009;102:81-6.*

HYPERLIPIDÄMIE BESSER KONTROLLIEREN

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 3, 2008

VOL. 358 NO. 14

Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia

CONCLUSIONS

In patients with familial hypercholesterolemia, combined therapy with ezetimibe and simvastatin did not result in a significant difference in changes in intima-media thickness, as compared with simvastatin alone, despite decreases in levels of LDL cholesterol and C-reactive protein. (ClinicalTrials.gov number, NCT00552097.)

Auch 10/ 2014 noch kein
Nachweis einer
verringerten Mortalität

of daily therapy with 40 mg of simvastatin alone with placebo or with 40 mg of ezetimibe in 720 patients with familial hypercholesterolemia. Patients underwent B-mode ultrasonography to assess the intima-media thickness of the walls of the carotid and femoral arteries. The primary outcome measure was the change in the mean carotid-artery intima-media thickness, which was defined as the average of the means of the far-wall intima-media thickness of the right and left common carotid arteries, carotid bulbs, and internal carotid arteries.

RESULTS

The primary outcome, the mean (\pm SE) change in the carotid-artery intima-media thickness, was 0.0058 ± 0.0037 mm in the simvastatin-only group and 0.0111 ± 0.0038 mm in the simvastatin-plus-ezetimibe (combined-therapy) group ($P=0.29$). Secondary outcomes (consisting of other variables regarding the intima-media thickness of the carotid and femoral arteries) did not differ significantly between the two groups. At

Atherosclerosis Research Center, Cincinnati (E.A.S.); Department of Medicine, Montreal University, Montreal, QC, Canada (D.G.); Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ (E.P.V.); and Cape Heart Center, Cape Town, South Africa (A.D.M.). Address reprint requests to Dr. Kastelein at the Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Meibergdreef 9, P.O. Box 22660, 1100 DD Amsterdam, the Netherlands, or at j.j.kastelein@amc.uva.nl.

*Investigators in the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial are listed in the Appendix.

Keine Änderung der Intima-media Dicke der
Carotis bei erniedrigten LDL

and safety profiles were similar in the two groups.

CONCLUSIONS

In patients with familial hypercholesterolemia, combined therapy with ezetimibe and simvastatin did not result in a significant difference in changes in intima-media thickness, as compared with simvastatin alone, despite decreases in levels of LDL cholesterol and C-reactive protein. (ClinicalTrials.gov number, NCT00552097.)

IMPROVE-IT: Examining Outcomes in Subjects With Acute Coronary Syndrome: Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin) vs Simvastatin (P04103 AM5)

This study is ongoing, but not recruiting participants.

Sponsor:

Merck Sharp & Dohme Corp.

Information provided by (Responsible Party):

Merck Sharp & Dohme Corp.

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT00202878

First received: September 13, 2005

Last updated: February 28, 2014

Last verified: February 2014

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

► Purpose

This is a randomized, active-control, double-blind study of subjects with stabilized high-risk acute coronary syndrome (ACS). The primary objective is to evaluate the clinical benefit of Ezetimibe/Simvastatin Combination 10/40 (single tablet, under the brand VYTORIN in the United States) compared with Simvastatin 40 mg. As per the original protocol, if low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) response was inadequate, the dose of simvastatin in the VYTORIN arm or simvastatin arm, could be increased to 80 mg (Note: per June 2011 protocol amendment, criteria for continued use of 80 mg simvastatin were modified and new increases of simvastatin dose to 80 mg were stopped). Clinical benefit will be defined as the reduction in the risk of the occurrence of the composite endpoint of CV death, major coronary events, and stroke.

Ergebnisse werden Ende 2014 erwartet

ERGÄNZUNG Geringer Zusatznutzen bei Hochrisikopatienten
Kein Einfluss auf die Mortalität



Cholesterinsenkende Medikamente	
<p>11-9</p> <p>HMG CoA Reduktasehemmer (Statine) werden als Therapeutika der 1. Wahl eingesetzt, da für sie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit bei Patienten mit KHK belegt wurde.</p>	<p>↑↑</p>
<p>11-10</p> <p>Auch das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko von Patienten mit hohem vaskulären Risiko und LDL-Cholesterin $> 100 \text{ mg/dl}$ ($> 2,6 \text{ mmol/L}$) kann durch Statine gesenkt werden.</p> <p>Alle Patienten mit koronärer Herzkrankheit profitieren von einer Behandlung mit Statinen - unabhängig von der Höhe der Blutfettwerte.</p>	<p>↑↑</p>
<p>Für andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Nikotinsäurederivate) liegen zur Sekundärprävention der KHK keine so ausführlichen und konsistenten Daten wie für Statine vor, sie sind daher als Medikamente der 2. Wahl anzusehen.</p> <p>Für Cholesterinaufnahmemhemmer (Ezetimib) liegen bislang keine ausreichenden Daten zu Sicherheit und Einfluß auf die Morbidität der KHK vor.</p>	
<p>Bezüglich des speziellen Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Behandlung werden zwei Strategien diskutiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwert $< 100 \text{ mg/dl}$ ($< 2,6 \text{ mmol/L}$)/(Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, DGIM, DGK); 2. Strategie der festen Dosis (DEGAM). 	

Die Position der DEGAM wurde 2013 von den Amerikanern übernommen!
Es werden nur noch Statine empfohlen
American Heart Association (AHA)
American College of Cardiology (ACC)

Interdisziplinäre Behandlung des Typ-2-Diabetikers – Vorschläge aus Sicht des Diabetologen

Hans-Jürgen Ziegelasch

1. Allgemeine Bemerkungen

In Deutschland beträgt der Anteil der Bevölkerung, der an einem Diabetes mellitus erkrankt ist, zurzeit ca. 10 %. Die überwiegende Mehrheit (mindestens 90 %) hat dabei eine Erkrankung vom Typ 2. Dies bedeutet bei einer Einwohnerzahl von rund 1,6 Millionen 160.000 Diabetiker in Mecklenburg-Vorpommern (M-V). Diese werden überwiegend von ihrem Hausarzt bzw. in Zusammenarbeit mit einem Diabetologen (es gibt, leider recht ungleichmäßig verteilt, insgesamt 43 Diabetes-Spezialpraxen in M-V) betreut.

Folgende Punkte fallen in M-V auf:

1. Die Betreuung der Menschen mit Diabetes ist besser als in den meisten Bundesländern Deutschlands. Trotzdem wird mit einer Insulinbehandlung (sofort, wenn die angestrebten Blutzucker- und HbA_{1c}-Ziele nicht erreicht werden, ist die Insulinierung notwendig) meist zu spät begonnen.
2. Die Blutdruckwerte sind in den letzten Jahren zunehmend entsprechend der Diabetes-Leitlinien ($\leq 130/80$ mmHg) eingestellt.
3. Etwa jeder 4. Diabetiker, der in der Spezialpraxis vorgestellt wird, hat eine eingeschränkte Nierenfunktion. Hier wird die MDRD-Formel noch viel zu selten errechnet und ausschließlich der Kreatinin-Wert bestimmt, der besonders bei älteren Menschen nur eine eingeschränkte Aussage erlaubt. Da die meisten oralen Antidiabetika über die Nieren verstoffwechselt werden, ist die Kenntnis der Nierenfunktion jedoch außerordentlich wichtig.
4. Die Lipide sind häufig noch unzureichend eingestellt (Zielwerte: Ärzteblatt M-V, Heft 3/2012, S. 83). Bei deutlich erhöhten Triglyceriden sollte auch an die Medikamente Tredaptive bzw. meist sogar günstiger, unretardiertes Beza- oder Fenofibrat gedacht werden.

5. Nach eigenen Untersuchungen von 1000 Typ-2-Diabetikern hat jeder Patient eine Gerinnungsstörung und sollte entsprechend therapiert werden. Meist reichen 100 mg ASS täglich aus.
6. Eine deutlich erhöhte Serum-Harnsäure wird häufig nicht behandelt. Hier besteht vor allem neben einer Gicht die Gefahr der Schädigung des Nierengewebes (s. g. Gichtniere), die dann zur Einschränkung der Nierenfunktion führt.
7. Die notwendige Schulung der Diabetiker hat fast ausschließlich Ernährungsprobleme zum Inhalt.

2. Welche Untersuchungen sind bei einem Menschen mit Typ-2-Diabetes notwendig?

Der Typ-2-Diabetiker wird seitens seines arteriellen Gefäßsystems als Hochrisikopatient eingeschätzt (s. Abb. 1). Deshalb wurden in St. Vincent im Jahre 1989 mögliche anzustrebende Ziele für die Betreuung der Diabetiker erarbeitet (Abb. 2). Außerdem hat er deutlich häufiger folgende **Karzinome**: Kolon, Pankreas, Leber, Harnblase, Mamma und Uteruskar-

**Diabeteskomplikationen -
Wo stehen wir heute?**

- Jährlich bekommen Diabetiker 2 - 4 mal häufiger einen Schlaganfall als Stoffwechselgesunde
- Jährlich bekommen Diabetiker 3 - 5mal häufiger einen Herzinfarkt als Stoffwechselgesunde
- Jährlich entstehen bei 57.800 Diabetikern Fußulcera
- Jährlich wird bei 25.000 Diabetikern eine Fußamputation vorgenommen
- Jährlich erblinden 6.000 Diabetiker
- Jährlich werden 5.500 Diabetiker dialysepflichtig

H. U. JANKA; A. LIEBL; E. STANDL, 2000

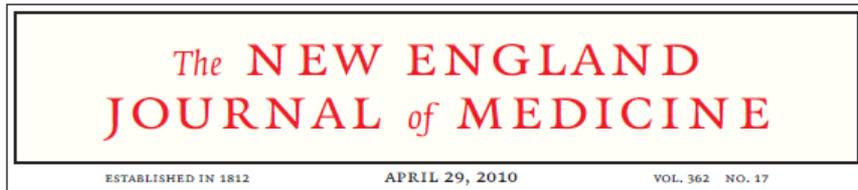
Abb. 1: Komplikationen bei Diabetikern

4. Die Lipide sind häufig noch unzureichend eingestellt (Zielwerte: Ärzteblatt M-V, Heft 3/2012, S. 83). Bei deutlich erhöhten Triglyceriden sollte auch an die Medikamente Tredaptive bzw. meist sogar günstiger, unretardiertes Beza- oder Fenofibrat gedacht werden.

Im selben Monat wird Tredaptive vom Markt genommen

HPS2-THRIVE-Studie mit 25.000 Patienten über vier Jahren keine Reduktion schwerwiegender vaskulärer Ereignisse

BLUTFETTE BEI DIABETIKERN RADIKAL SENKEN



Kombination Statin mit Fibrat

Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus

The ACCORD Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

We investigated whether combination therapy with a statin plus a fibrate, as compared with statin monotherapy, would reduce the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus.

The members of the Writing Committee (Henry N. Ginsberg, M.D., Marshall B. Elam, M.D., Laura C. Lovato, M.S., John

METHODS

We randomized patients to treatment with either combination therapy with fenofibrate and simvastatin or simvastatin alone.

RESULTS

The annual rate of cardiovascular events was 2.4% in the combination group and 2.6% in the simvastatin group. The difference in the rate of death was not statistically significant (P=0.057 for interaction).

CONCLUSIONS

The combination of fenofibrate and simvastatin did not reduce the rate of fatal cardiovascular events, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke, as compared with simvastatin alone. These results do not support the routine use of combination therapy with fenofibrate and simvastatin to reduce cardiovascular risk in the majority of high-risk patients with type 2 diabetes. (ClinicalTrials.gov number, NCT00000620.)

CONCLUSIONS

The combination of fenofibrate and simvastatin did not reduce the rate of fatal cardiovascular events, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke, as compared with simvastatin alone. These results do not support the routine use of combination therapy with fenofibrate and simvastatin to reduce cardiovascular risk in the majority of high-risk patients with type 2 diabetes. (ClinicalTrials.gov number, NCT00000620.)

on March 18, 2010, at NEJM.org.

N Engl J Med 2010;362:1563-74.
Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.

Keine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen

DIABETES MELLITUS



Gesundheits-
Problem
Hyperglykämie,
erhöhtes
kardiovaskuläres
Risiko



Saxagliptin senkt HbA1c



Behandlungs-
ergebnis

Saxagliptin 2011 zugelassen

GLIPTINE (DDP4-HEMMER)

- Saxagliptin (Onglyza®)
- Vildagliptin (Galvus ®) 2014 vom Markt genommen
- Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)
- Kombinationen mit Metformin (Janumet®, Velmetia®)



Professor Creutzfeldt im Jahr 1962

Gliptin senken HBA1c
Gliptine machen keine Gewichtszunahme
Weniger Hypoglykämien
Bedeutung der reduzierten Hypoglykämien umstritten
Keine Endupnstudie

*Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association.
Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes
Association Workgroup on Hypoglycemia.
Diabetes Care. 2005; 28:1245-9.*

ENDPUNKTE

ORIGINAL ARTICLE

Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Jaime Davidson, M.D., Boaz Hirshberg, M.D., Peter Ohman, M.D., Robert Frederick, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Elaine B. Hoffman, Ph.D., Matthew A. Cavender, M.D., M.P.H., Jacob A. Udell, M.D., M.P.H., Nihar R. Desai, M.D., M.P.H., Ofri Mozeson, M.D., Darren K. McGuire, M.D., Kausik K. Ray, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., and Itamar Raz, M.D., for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

The cardiovascular safety and efficacy of many current antihyperglycemic agents, including saxagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor, are unclear.

METHODS

We randomly assigned 16,492 patients with type 2 diabetes who had a history of, or were at risk for, cardiovascular events to receive saxagliptin or placebo and followed them for a median of 2.1 years. Physicians were permitted to adjust other medications, including antihyperglycemic agents. The primary end point was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke.

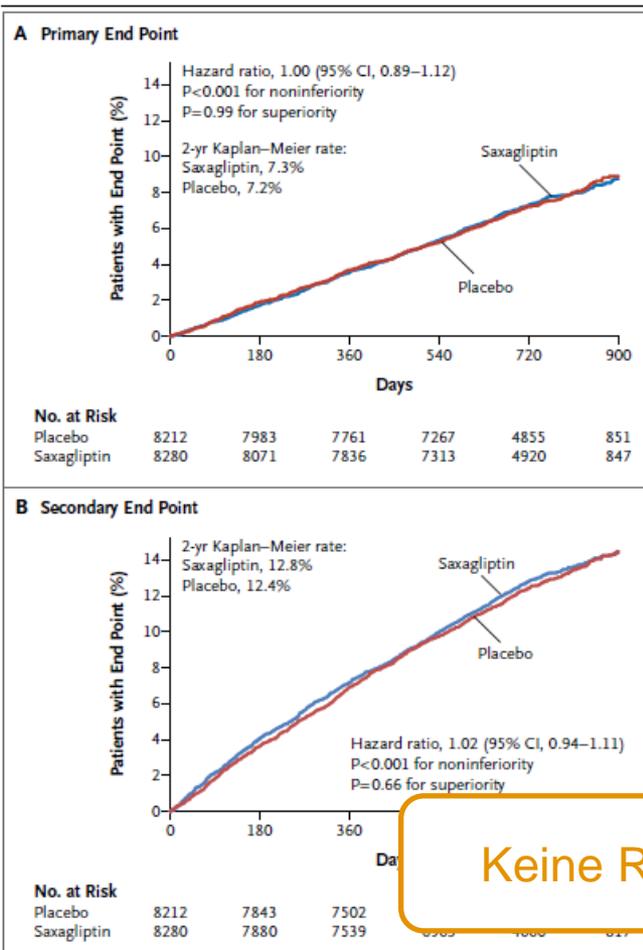
RESULTS

A primary end-point event occurred in 613 patients in the saxagliptin group and in 609 patients in the placebo group (7.3% and 7.2%, respectively, according to 2-year Kaplan–Meier estimates; hazard ratio with saxagliptin, 1.00; 95% confidence interval [CI], 0.89 to 1.12; $P=0.99$ for superiority; $P<0.001$ for noninferiority); the results were similar in the “on-treatment” analysis (hazard ratio, 1.03; 95% CI, 0.91 to 1.17). The major secondary end point of a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, coronary revascularization, or heart failure occurred in 1059 patients in the saxagliptin group and in 1034 patients in the placebo group (12.8% and 12.4%, respectively, according to 2-year Kaplan–Meier estimates; hazard ratio, 1.02; 95% CI, 0.94 to 1.11; $P=0.66$).

CONCLUSIONS

DPP-4 inhibition with saxagliptin did not increase or decrease the rate of ischemic events, though the rate of hospitalization for heart failure was increased. Although saxagliptin improves glycemic control, other approaches are necessary to reduce cardiovascular risk in patients with diabetes. (Funded by AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb; SAVOR-TIMI 53 ClinicalTrials.gov number, NCT01107886.)

From the TIMI Study Group, Cardiovascular Division, Brigham and Women’s Hospital, and Harvard Medical School (B.M.S., D.L.B., E.B., S.D.W., E.B.H., M.A.C., J.A.U., N.R.D.), and the VA Boston Healthcare System (D.L.B.) — all in Boston; INSERM Unité 608, Université Paris-Diderot, and Département Hospitalo-Universitaire FIRE, Hôpital Bichat, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Paris (P.G.S.); the Divisions of Endocrinology (J.D.) and Cardiovascular Medicine (D.K.M.), Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas; AstraZeneca Research and Development, Wilmington, DE (B.H., P.O.); Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ (R.F.); the Diabetes Unit, Department of Internal Medicine, Hadassah University Hospital, Jerusalem (O.M., I.R.); the Cardiovascular Sciences Research Centre, St. George’s University of London, London (K.K.R.); and the Division of Endocrinology and Metabolism, Keenan Research Centre in the Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael’s Hospital, University of Toronto, Toronto (J.A.L.). Address reprint requests to Dr. Bhatt at the VA Boston Healthcare System, MA 02132, dbhatt@rics.bwh.harvard.edu.



Keine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen

equally
 in a
 recorded in
 (SAVOR)-
 Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53 study are listed in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.
 This article was published on September 2, 2013, at NEJM.org.
 N Engl J Med 2013.
 DOI: 10.1056/NEJMoa1309884
 Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.

ENDPUNKTE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

End Point	Saxagliptin (N = 8280)	Placebo (N = 8212)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. (%)</i>			
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke: primary efficacy end point	613 (7.3)	609 (7.2)	1.00 (0.89–1.12)	0.99
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, heart failure, or coronary revascularization: secondary efficacy end point	1059 (12.8)	1034 (12.4)	1.02 (0.94–1.11)	0.66
Death from any cause	420 (4.9)	378 (4.2)	1.11 (0.96–1.27)	0.15
Death from cardiovascular causes	269 (3.2)	260 (2.9)	1.03 (0.87–1.22)	0.72
Myocardial infarction	265 (3.2)	278 (3.4)	0.95 (0.80–1.12)	0.52
Ischemic stroke	157 (1.9)	141 (1.7)	1.11 (0.88–1.39)	0.38
Hospitalization for unstable angina	97 (1.2)	81 (1.0)	1.19 (0.89–1.60)	0.24
Hospitalization for heart failure	289 (3.5)	228 (2.8)	1.27 (1.07–1.51)	0.007
Hospitalization for coronary revascularization	423 (5.2)	459 (5.6)	0.91 (0.80–1.04)	0.18
Doubling of creatinine level, initiation of dialysis, renal transplantation, or creatinine >6.0 mg/dl (530 μ mol/liter)	194 (2.2)	178 (2.0)	1.08 (0.88–1.32)	0.46
Hospitalization for hypoglycemia	53 (0.6)	43 (0.5)	1.22 (0.82–1.83)	0.33

* Event rates and percentages are 2-year Kaplan–Meier estimates.

MITTEILUNG DER FIRMEN

Onglyza® (saxagliptin) achieves primary safety endpoint in the SAVOR cardiovascular outcomes trial 9/18/2013



Onglyza® (saxagliptin) Achieves Primary Safety Endpoint, Demonstrating No Increased Risk for Cardiovascular Death, Heart Attack or Stroke in SAVOR Cardiovascular Outcomes Trial

- *SAVOR provides information on cardiovascular safety for Onglyza in the wake of past questions about cardiovascular safety of type 2 diabetes treatments*
- *SAVOR is the largest cardiovascular outcomes trial to study a diverse population of type 2 diabetes patients at high risk for cardiovascular events*
- *Onglyza did not meet the primary efficacy endpoint of superiority to placebo*
- *In additional analyses, patients treated with Onglyza had improved glycemic control over two years*

Kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko

STUDIENREGISTRIERUNG

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Search for studies:

Search

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

[Find Studies](#) ▾ | [About Clinical Studies](#) ▾ | [Submit Studies](#) ▾ | [Resources](#) ▾ | [About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Study Record Detail](#)

Text Size ▾

Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications (SAVOR- TIMI 53)

This study has been completed.

Sponsor:

AstraZeneca

Collaborator:

Bristol-Myers Squibb

Information provided by (Responsible Party):

AstraZeneca

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT01107886

First received: March 25, 2010

Last updated: June 26, 2013

Last verified: June 2013

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[? How to Read a Study Record](#)

► Purpose

The purpose of this study is to determine whether saxagliptin can reduce the risk of cardiovascular events when used alone or added to other diabetes medications

Klinische Endpunktstudien für die anderen Gliptine sind z.Z. noch nicht abgeschlossen werden 2015 erwartet

GLITAZONE

NICHT FÜR ALLE EINE LEHRREICHE ERFAHRUNG

- 2000 erstes Glitazon auf dem Markt
- 2002 Marktrücknahme Troglitazon wegen Hepatotoxizität
- 2004 Glitazone und Herzinsuffizienz
- 2006 Glitazone und Osteoporose
- 2010 BfArM warnt vor Blasenkrebs
- 2010 Marktrücknahme Rosiglitazon
- 2010 GBA beschließt Verordnungsausschluss
- 2010 BMG droht mit Überprüfung
- 2010 EMA empfiehlt Marktrücknahme

Rosiglitazon erhöhte Herzinfarktrate
Pioglitazon erniedrigte Herzinfarktrate

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Vom 17. Juni 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. August 2010 (BAnz. S. 3478), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage III wird um die folgende Nummer 49 ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
49. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]
Hierzu zählen: – Pioglitazon – Rosiglitazon	

II.

In Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie wird der Therapiehinweis zu Glitazone außer Kraft gesetzt.

III.

Die Änderung tritt mit dem 1. des übernächsten Quartals nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juni 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende Hess

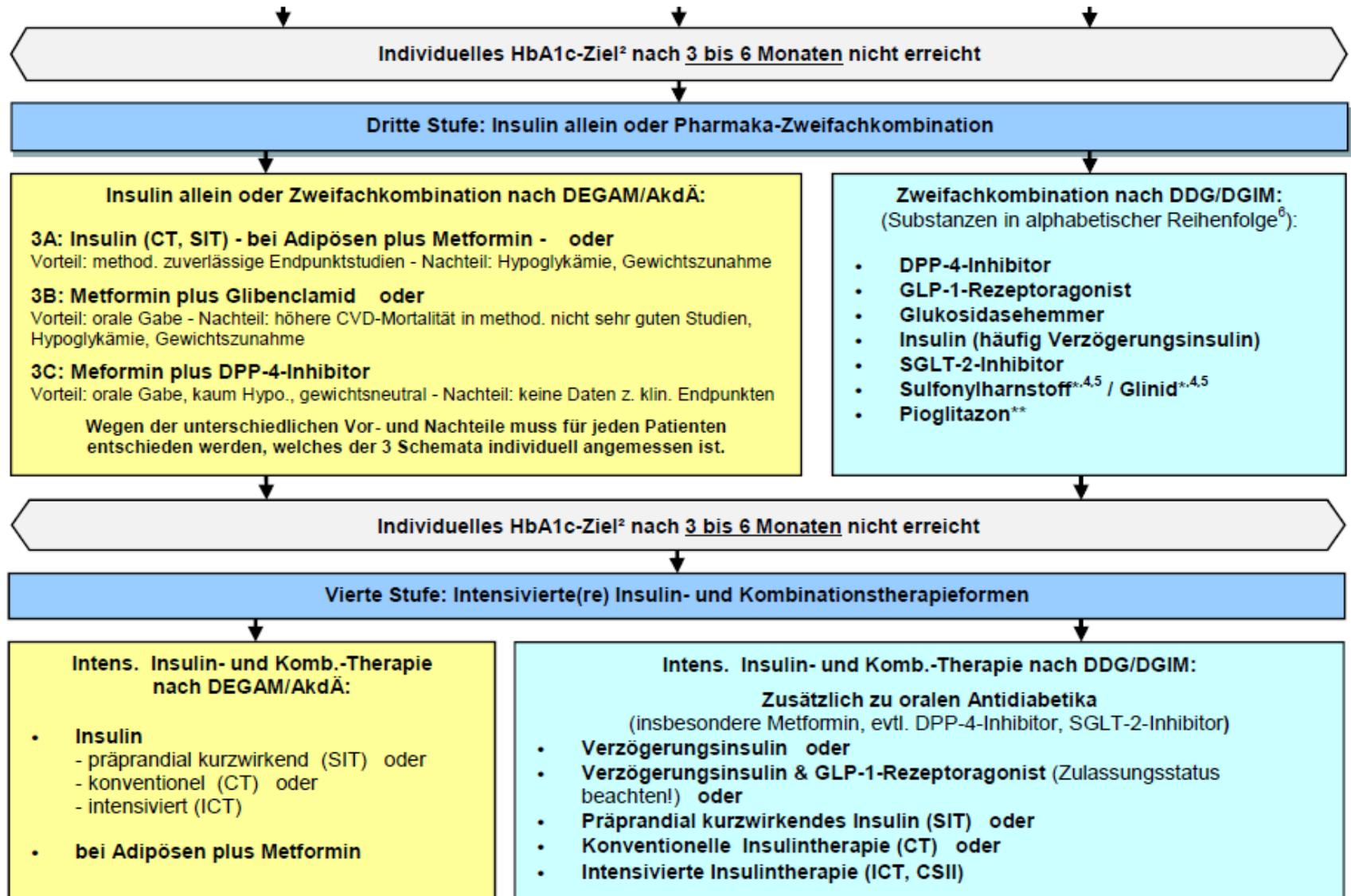
ORALE ANTIDIABETIKA MIT NUTZENNACHWEIS

- Metformin (UKPDS)
- Glibenclamid (UKPDS) nur Mikrovaskulär
- Gliclazid (ADVANCE)

ORALE ANTIDIABETIKA OHNE NUTZENNACHWEIS

- Acarbose
- Glitazone (Ausnahme Pioglitazon)
- Glinide
- Glimperid
- Gliptine (DDP-4 Hemmer)
- Dapagliflozine (SGT2-Hemmer)

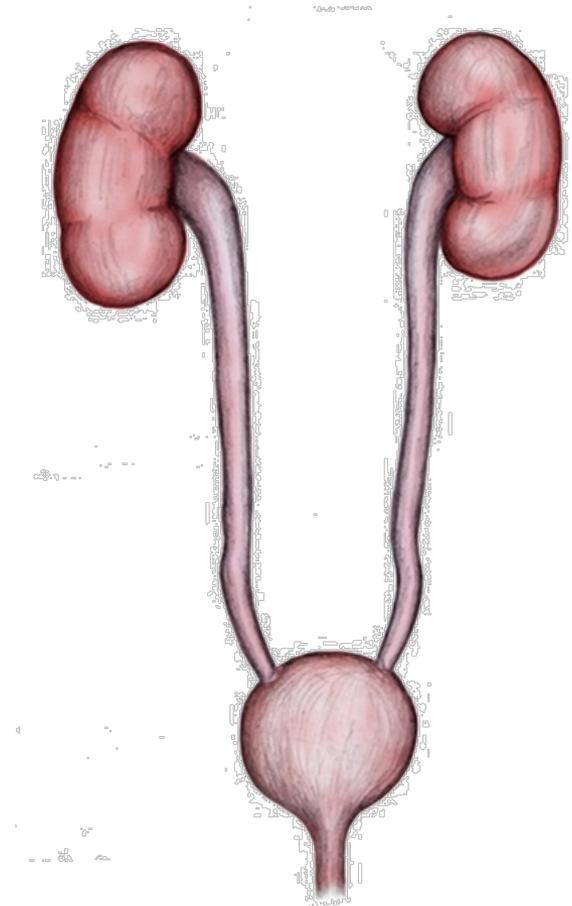
ALGORITHMUS NVL DIABETES



DAPAGLIFLOZIN

Forxiga®

- Zulassung 2012 in Europa
- FDA verweigert zunächst Zulassung
- Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitor (SGLT2)
- Gewichtsverlust, geringe Hypoglykämien
- IQWiG erkennt kein Zusatznutzen mangels Studien mit relevanten Endpunkten 2013
- GBA bestätigt Juni 2013
- Marktrücknahme Dezember 2013
- Kontraindikation Niereninsuffizienz
- Sicherheitsbedenken
 - Erhöhte Frakturnrate
 - Erhöhte Blasenkrebsrate
 - HWI



Wurde von 30.000 Patienten genommen

Paisley et al.

Dapagliflozin: a review on efficacy, clinical effectiveness and safety.

Expert Opin Investig Drugs. 2013;22: 131-40.

DAPAGLIFLOZIN / METFORMIN

Xigduo®

- Neuzulassung 2014 in Europa
in Kombination mit Metformin
- Kontraindiziert bei Niereninsuffizienz
- Weiterhin keine Endpunktstudien
- Vergleich mit Gliptinen für die keine Endpunktstudien vorliegen.
- Nutzenbewertungsverfahren (AMNOG)
IQWiG und AKdÄ erkennen keinen erwiesenen Zusatznutzen

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Xigduo® (Dapagliflozin/Metformin) ▼¹

Zugelassene Indikation

Dapagliflozin/Metformin ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle

- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Bewertung

Das vom Hersteller nach der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom Markt zurückgezogene Dapagliflozin als Monopräparat (fehlender Zusatznutzen) wird nun als Kombination mit Metformin auf den Markt gebracht.

Dapagliflozin ist ein selektiver Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2), der durch vermehrte Glukoseausscheidung mit dem Harn die Plasmaglukosespiegel senkt. Primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien war die Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert, sekundärer Endpunkt die Gewichtsreduzierung. Dapagliflozin zeigte in Kombination mit Metformin eine stärkere Senkung des HbA_{1c} als Metformin mit Placebo. Endpunktstudien zur Prävention diabetischer Komplikationen fehlen zu Dapagliflozin/Metformin bisher ebenso wie Studien zu Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Angaben zur Letalität und Langzeitsicherheit.

Das Hypoglykämierisiko von Dapagliflozin/Metformin ist auf dem Niveau von Placebo/Metformin. In der Add-on-Therapie zusätzlich zu Sulfonylharnstoffen oder Insulin weist Dapagliflozin/Metformin höhere Hypoglykämieraten als Placebo/Metformin auf. Bei mit Dapagliflozin/Metformin behandelten Patienten traten im Vergleich zur Kontrollgruppe Genital- und Harnwegsinfektionen häufiger auf. In den vorliegenden klinischen Studien wurden bei den mit Dapagliflozin behandelten Patienten bösartige Blasen-, Prostata und Brusttumoren häufiger beobachtet als unter Placebo/Metformin. Im Rahmen eines von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) autorisierten „Biosimilars“ muss



Beispiel einer Information zu neuen Arzneimitteln
der Arzneimittelkommission (AkdÄ)

IVABRADIN

N Engl J Med 2014; 371:1091-1099

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure

Kim Fox, M.D., Ian Ford, Ph.D., Philippe Gabriel Steg, M.D.,
Jean-Claude Tardif, M.D., Michal Tendera, M.D., and Roberto Ferrari, M.D.,
for the SIGNIFY Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

An elevated heart rate is an established marker of cardiovascular risk. Previous analyses have suggested that ivabradine, a heart-rate-reducing agent, may improve outcomes in patients with stable coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and a heart rate of 70 beats per minute or more.

METHODS

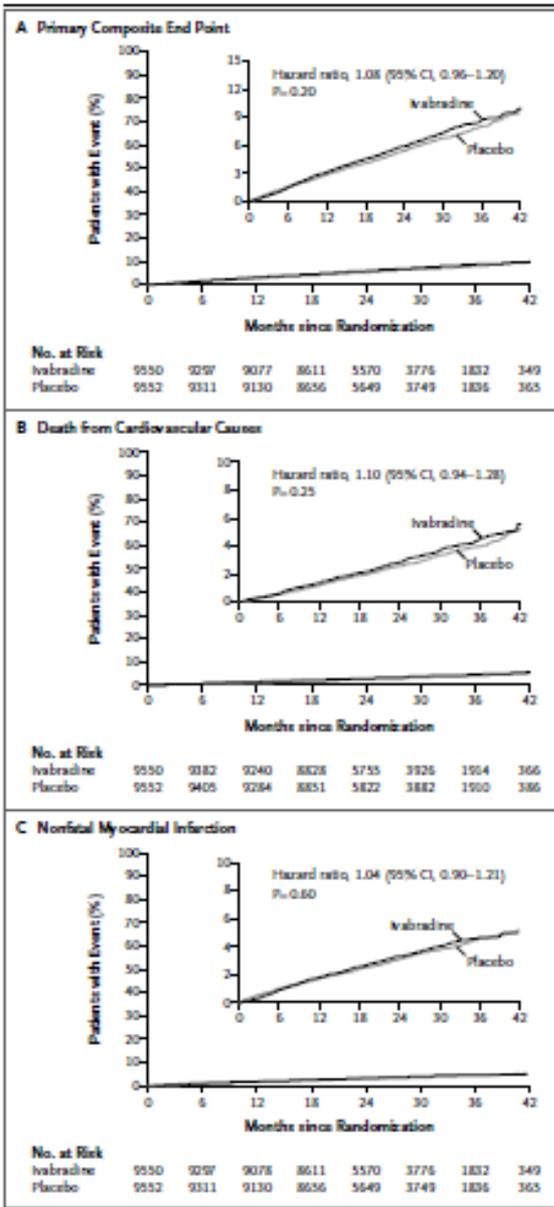
We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine, added to standard background therapy, in 19,102 patients who had both stable coronary artery disease without clinical heart failure and a heart rate of 70 beats per minute or more (including 12,049 patients with activity-limiting angina [class ≥II on the Canadian Cardiovascular Society scale, which ranges from I to IV, with higher classes indicating greater limitations on physical activity owing to anginal]). We randomly assigned patients to placebo or ivabradine, at a dose of up to 10 mg twice daily, with the dose adjusted to achieve a target heart rate of 55 to 60 beats per minute. The primary end point was a composite of death from cardiovascular causes or nonfatal myocardial infarction.

RESULTS

At 3 months, the mean (±SD) heart rate of the patients was 60.7±9.0 beats per minute in the ivabradine group versus 70.6±10.1 beats per minute in the placebo group. After a median follow-up of 27.8 months, there was no significant difference between the ivabradine group and the placebo group in the incidence of the primary end point (5.8% vs 6.4%; hazard ratio, 1.08; 95% confidence interval, 0.96–1.20).

CONCLUSIONS

Among patients who had stable coronary artery disease without clinical heart failure, the addition of ivabradine to standard background therapy to reduce the heart rate did not improve outcomes. (Funded by Servier; SIGNIFY Current Controlled Trials number, ISRCTN61576291.)



Keine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen

SURROGATMARKER

Studienendpunkt	patientenrelevanter Endpunkt
➤ Blutdruck	⇒ weniger Herz-Kreislaufereignisse
➤ Herzfrequenz	⇒ weniger Herz-Kreislaufereignisse
➤ Cholesterinwerte	⇒ weniger Herz-Kreislaufereignisse
➤ HbA1c	⇒ weniger Herz-Kreislaufereignisse
➤ Homocystein	⇒ weniger Herz-Kreislaufereignisse
➤ Carotiswanddicke	⇒ weniger Herz-Kreislaufereignisse
➤ Albuminurie	⇒ weniger Herz-Kreislaufereignisse
➤ Knochendichte	⇒ weniger Frakturen
➤ Augeninnendruck	⇒ weniger Erblindung
➤ Rhythmusstörung	⇒ weniger plötzlicher Herztod.

Viele Beispiele das trotz Veränderung von assoziierten Parametern nicht der gewünschte patientenrelevante Endpunkt beeinflusst wird

Fallbericht



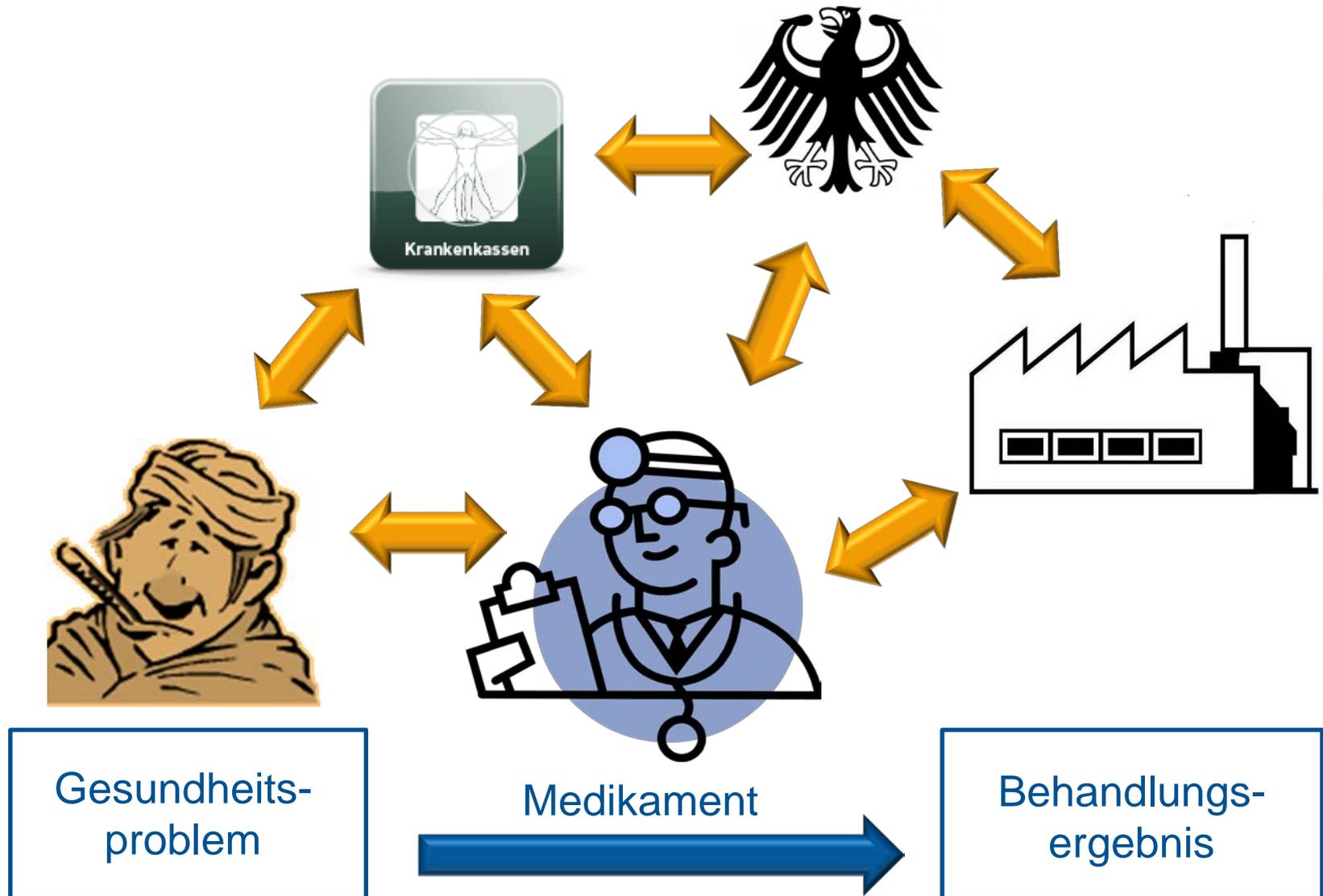
2014

Herr M . 69 Jahre, HbA1c 6,8 %, Blutdruck zwischen 130 und 145 mmHg

- Ramipril / Hct 2,5 /12,5 mg 1-0-0
- Metformin 850 mg 1-1-0
- Bisoprolol 5 mg 1-0-0
- Simvastatin 40 mg 0-0-1
- ASS 100 mg 1-0-0
- ~~• Aliskiren 150 mg 1-0-0~~
- ~~• Saxagliptin 5mg 1-0-0~~
- ~~• Ezetrol 10 mg 1-0-0~~
- ~~• Ivabradine 5 mg 1-0-1~~

Mehrere unangenehme Gespräche mit dem Patienten

VERTRAUEN UND MISSTRAUEN



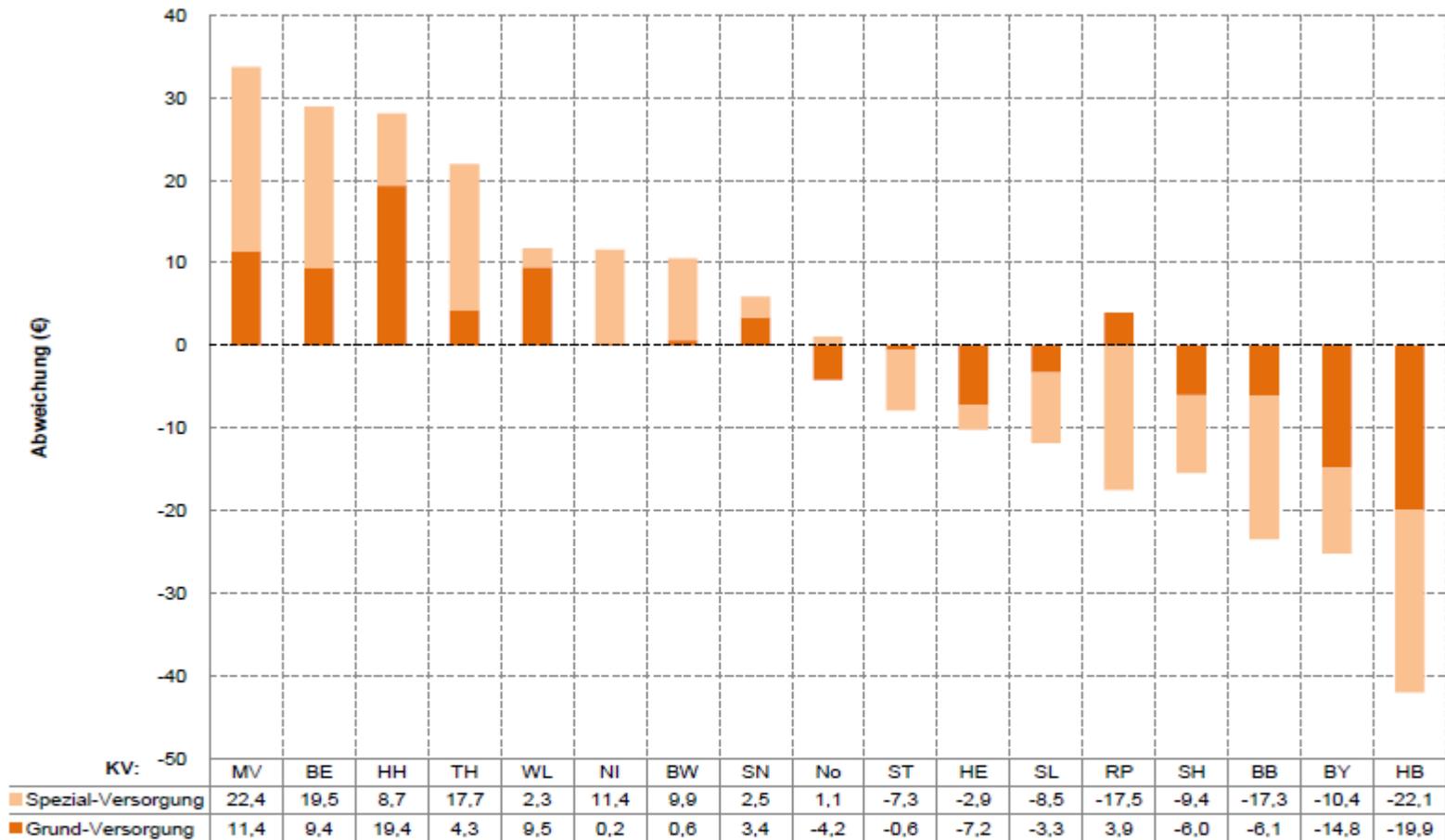


Abbildung: Abweichung der beobachteten von den adjustierten Pro-Kopf-Ausgaben für die einzelnen KV-Regionen, differenziert nach Grund- und Spezialversorgung im Jahr 2012. www.arzneimittel-atlas.de

THESE

Neue Medikamente sind

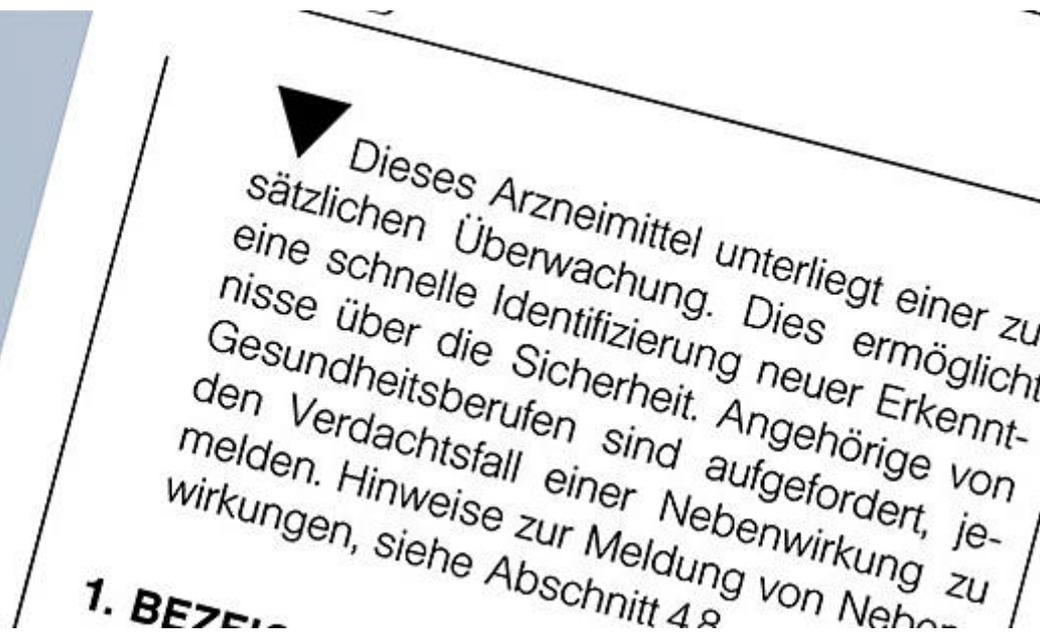
- Modern
- Fortschrittlich (Besser als die alten Medikamente)
- Wirksamer
- Angenehmer einzunehmen (Anwendungsvorteil)
- Nebenwirkungsärmer
- Sicher
- Sind ihren Preis wert
- Ermöglichen eine individualisierte Therapie

ANTITHESE

Neue Medikamente

- Haben ihre Wirksamkeit meist (noch?) nicht gut belegt
- Haben ihre Sicherheit oft (noch?) nicht ausreichend belegt
- Nebenwirkungen werden oft erst lange nach Zulassung bekannt
- Es ist unklar ob sie ihren Preis wert sind
- Sind oft nicht besser als schon vorhanden Medikamente

MEDIKAMENTE UNTER BEOBACHTUNG



Seit 2013 Arzneimittel werden Medikamente die unter zusätzlicher Überwachung stehen, mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Nebenwirkungen melden

INNOVATION?

- Neu ist nicht immer innovativ
- Verschiedene Bewertungen
 - Je nach Einschätzung ca.
2-15 neue Medikamente / Jahr
- Me-too Präparate
- Hohe Rückrufrate
- Innovationskrise

Innovationsreport 2014

Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln –
Eine Analyse von Evidenz und Effizienz (Kurzfassung)



Roland Windt, Daniela Boesch, Gerd Glaeske
Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse



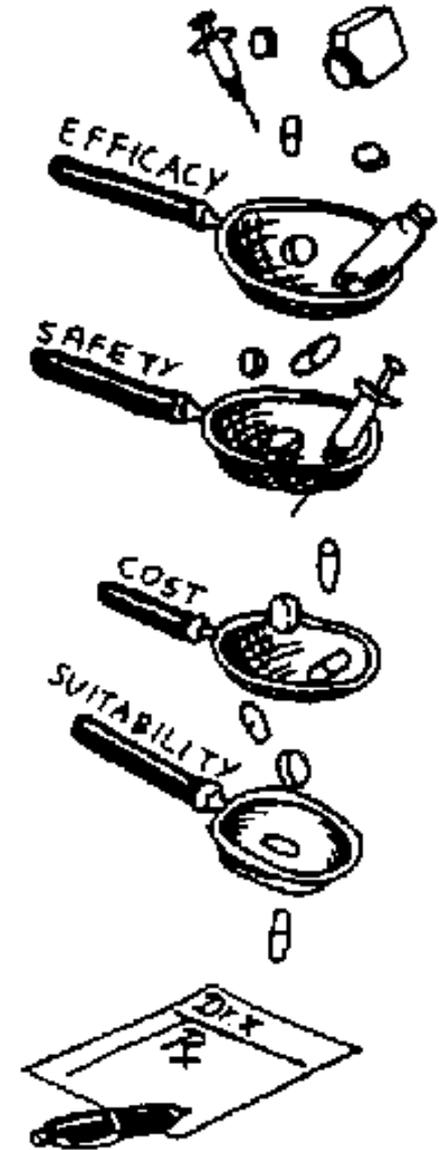
***EXZELLENT.**
Gewinnerin in der
Exzellenzinitiative



ALGORITHMUS

Der verordnende Arzt übernimmt die Verantwortung

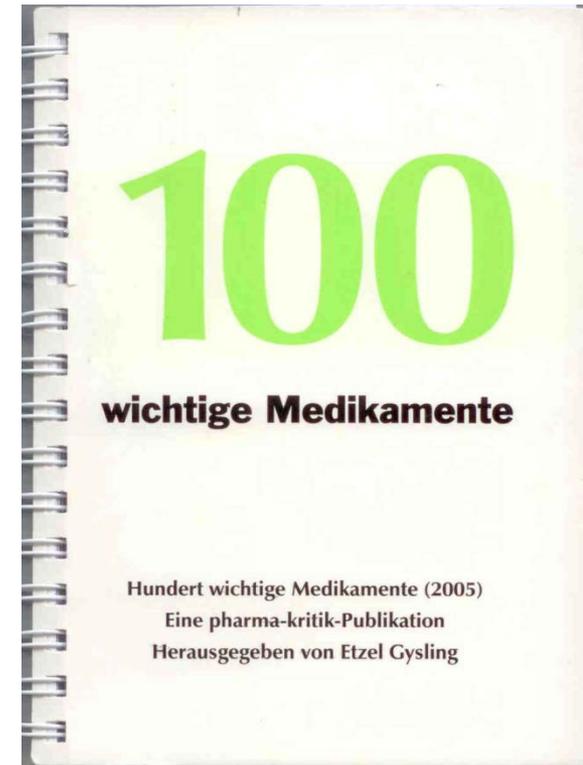
- Was ist die Standardtherapie?
- Gibt es einen Grund davon abzuweichen?
- Wirksamkeit belegt?
- Kontraindikationen?
- Sicherheit belegt?
- Vorschriften eingehalten? Zulassung?
- Patient aufgeklärt
- Kosten



NEUE MEDIKAMENTE ALS SICHERHEITSRISIKO



- Dosierung bekannt ?
- Wechselwirkung bekannt?
- Kontraindikationen?
- Laborkontrollen?
- Nebenwirkungen bekannt?



Eine Beschränkung auf eine „hauseigene“ Positivliste erhöht die Patientensicherheit

ARZNEIMITTELKOMMISSION der Deutschen Ärzteschaft



Beteiligt am AMNOG

- Therapieempfehlungen
- Wirkstoff aktuell / Neue Arzneimittel
- Rote Hand Briefe



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

- Newsletter
 - Newsletter-Archiv
- Bestellung von AkdÄ-Publikationen
- Aktuelle News als RSS-Feed

Unerwünschte Arzneimittelwirkung melden

► Zum Meldebogen

Home ► Service ► Newsletter

Newsletter der AkdÄ

Die AkdÄ versendet in unregelmäßigen Abständen **kostenfrei und unverbindlich** Informationen per E-Mail zu unterschiedlichen Themen. Interessenten können bis zu drei verschiedene Newsletterkategorien abonnieren, die auf aktuelle Aktivitäten, Termine und Publikationen der AkdÄ, auf Risikoinformationen zu Arzneimitteln und auf Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln hinweisen.

Registrierung
Die mit einem * gekennzeichneten Felder müssen ausgefüllt werden.

Auswahl Themengebiete* ([mehr Informationen](#))

- AkdÄ News**
Aktivitäten, Termine und Publikationen
- Drug Safety Mail**
Risikoinformationen zu Arzneimitteln
- Neue Arzneimittel**
Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln

Anrede* Frau Herr

Vorname

Nachname*

Organisation

PLZ

E-Mail*

* Ich versichere, die [Datenschutzerklärung und Nutzungshinweise](#) gelesen zu haben. Der Nutzung meiner Daten gemäß der Datenschutzerklärung stimme ich zu.



- Verwandte Dokumente**
- Archiv AkdÄ News
 - Archiv Drug Safety Mail
 - Archiv Neue Arzneimittel
 - Aktuelle Meldungen als RSS-Feed



DRUG BULLETINS

- Anzeigenfrei
- Unabhängig
- Bewerten Arzneimittel
- Überkritisch?



Für Ärzte

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängige Arzneimittelinformationen

arznei-telegramm[®]

pharma-kritik

Für Patienten



SYNTHESE

- Patienten und Ärzte brauchen Gewissheit, dass Medikamente wirken und sicher sind
- Beitragszahler und Kassen brauchen Gewissheit, dass ihr Gelder sinnvoll eingesetzt werden
- Alle brauchen unabhängige transparente relevante Informationen
 - Wirkungsnachweise auf patientenrelevante Endpunkte
 - Angemessene Vergleichstherapie
- Patienten müssen sich verlassen können dass Ärzte nicht das am besten beworbene Medikament, sondern das mit besten Nutzensnachweis verordnen
- Patienten müssen aufgeklärt werden wenn sie ein Präparat ohne Nutzensnachweis erhalten
- Echte Innovationen müssen sich für die Pharmaindustrie lohnen damit wir wirksamere und sichere Medikamente bekommen

Back-up

Wie kommt ein neues Medikament auf den Markt

STUDIENPHASEN MEDIKAMENTENZULASSUNG

Phase	Personen	Dauer	Hauptziel
I	20-80	Wochen	Unmittelbare Verträglichkeit und Sicherheit des Medikaments
II	50-200	Monate	Überprüfung des Therapiekonzepts (Proof of Concept), Dosisfindung
III	200-10.000	Monate - Jahre	Signifikanter Wirkungsnachweis (meist Surrogatparameter) (Pivotal Study) für Marktzulassung
IV	> 1000	Jahre	Wirkungsnachweis auf Sicherheit

Medikamente werden später meist an andern Patienten als in den Studien eingesetzt

AMNOG

Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes 2011

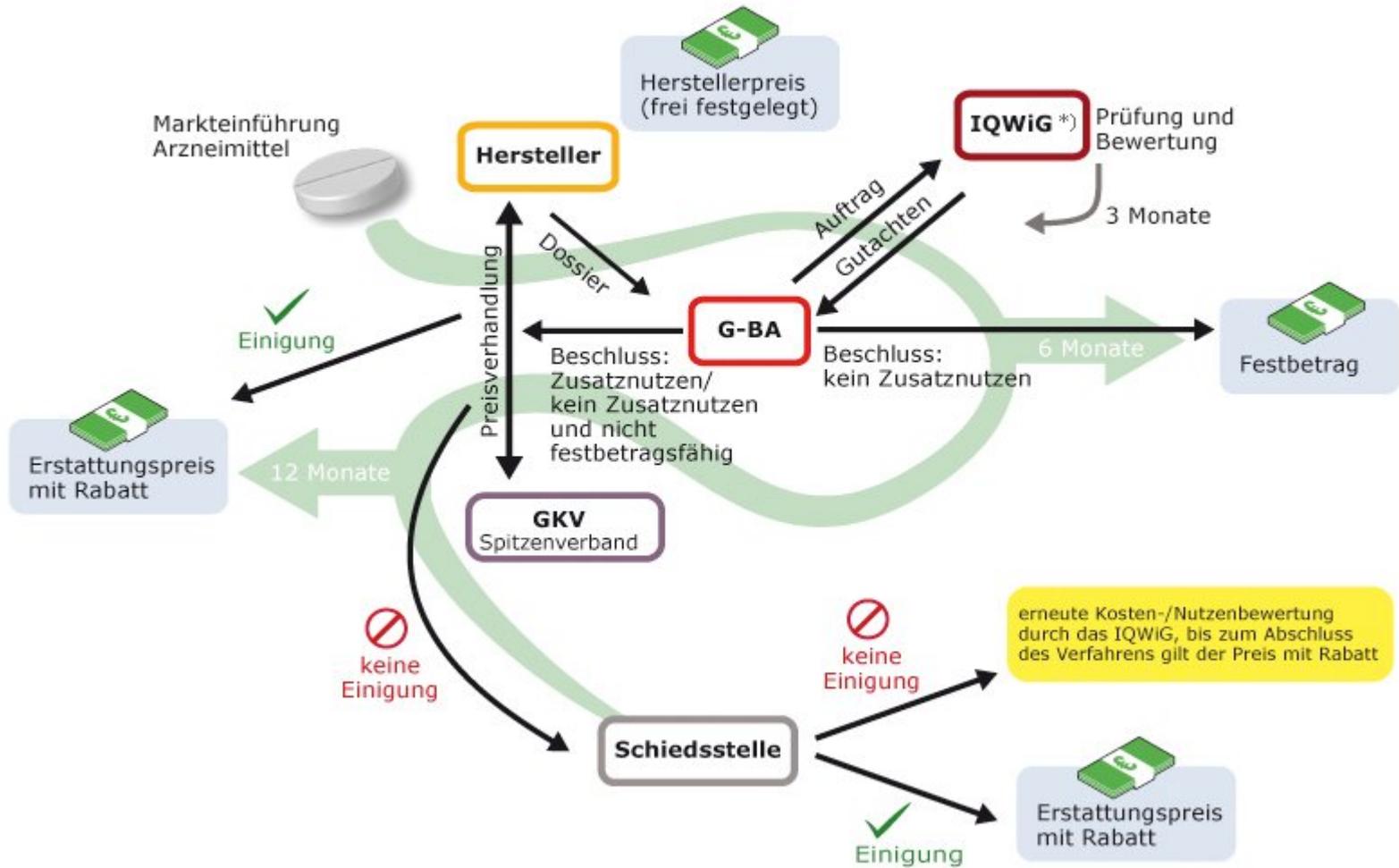


- Letztes Gesetz zur Kostendämpfung
- Ständig steigende Arzneimittelausgaben der GKV (ca. 5% Jahr)
 - Gefährdet Beitragsstabilität
 - Mehr Kosten ohne mehr Nutzen
- Ziel Preisregulierung (*value for money*)
- Mehr Wettbewerb
- Deregulierung



Ablaufschema der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel

Nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz



SPIEGEL ONLINE

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Quelle: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik

- Neue Medikamente werden zugelassen ohne dass der Nutzen belegt ist
- Zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung sind meist keine ausreichende Daten zur Effektivität vorhanden
- Potentiell wichtige Innovationen können durchfallen
- Situation, dass Patienten und Ärzte mit Medikamenten konfrontiert sind deren Wirksamkeit und Sicherheit nicht belegt ist besteht weiter

Neue Medikamente nur in kontrollierten Beobachtungsstudien bis zum Nachweis Sicherheit und Wirksamkeit auf klinische relevante Endpunkte

Faire Patentlaufzeiten und Preise bei nachgewiesenen Zusatznutzen für die Industrie

Alte Medikamente

SIND NSAR HERZKREISLAUF SICHER

BMJ

RESEARCH

Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis

Sven Trelle, senior research fellow,^{1,2} Stephan Reichenbach, senior research fellow,^{1,4} Simon Wandel, research fellow,¹ Plus Hildebrand, clinical reviewer,³ Beatrice Tschannen, research fellow,¹ Peter M Villiger, head of department and professor of rheumatology,⁴ Matthias Egger, head of department and professor of epidemiology and public health,¹ Peter Juni, head of division and professor of clinical epidemiology^{1,2}

¹Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland

²CTU Bern, Inselspital, and University of Bern, Switzerland

³Swissmedic (Swiss Agency for Therapeutic Products), Bern

⁴Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Allergology, Inselspital, and University of Bern

Correspondence to P Juni, Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Finlayshubelweg 11, 3012 Bern, Switzerland; juni@isp.unibe.ch

Cite this as: *BMJ* 2011;342:c7086
doi:10.1136/bmj.c7086

ABSTRACT

Objective To analyse the available evidence on cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Design Network meta-analysis.

Data sources Bibliographic databases, conference proceedings, study registers, the Food and Drug Administration website, reference lists of relevant articles, and reports citing relevant articles through the Science Citation Index (last update July 2009). Manufacturers of celecoxib and lumiracoxib provided additional data.

Study selection All large scale randomised controlled trials comparing any non-steroidal anti-inflammatory drug with other non-steroidal anti-inflammatory drugs or placebo. Two investigators independently assessed eligibility.

Data extraction The primary outcome was myocardial infarction. Secondary outcomes included stroke, death from cardiovascular disease, and death from any cause. Two investigators independently extracted data.

Data synthesis 31 trials in 11 642 9 patients with more than 115 000 patient years of follow-up were included. Patients were allocated to naproxen, ibuprofen, diclofenac, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, lumiracoxib, or placebo. Compared with placebo, rofecoxib was associated with the highest risk of myocardial infarction (rate ratio 2.12, 95% credibility interval 1.26 to 3.56), followed by lumiracoxib (2.00, 0.71 to 6.21). Ibuprofen was associated with the highest risk of stroke (3.36, 1.00 to 11.6), followed by diclofenac (2.86, 1.09 to 8.36). Etoricoxib (4.07, 1.23 to 15.7) and diclofenac (3.98, 1.48 to 12.7) were associated with the highest risk of cardiovascular death.

Conclusions Although uncertainty remains, little evidence exists to suggest that any of the investigated drugs are safe in cardiovascular terms. Naproxen seemed least harmful. Cardiovascular risk needs to be taken into account when prescribing any non-steroidal anti-inflammatory drug.

with osteoarthritis and other painful conditions. In the United States an estimated 5% of all visits to a doctor are related to prescriptions of non-steroidal anti-inflammatory drugs and they are among the most commonly used drugs.¹² In 2004, rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) selective inhibitor, was withdrawn from the market after the results of a placebo controlled trial⁴ showed an increased risk of cardiovascular events associated with its use. This finding was confirmed in other trials⁵ and a subsequent meta-analysis.⁶ Since then debate about the cardiovascular safety of cyclooxygenase-2 inhibitors, followed by similar concerns about other non-steroidal anti-inflammatory drugs, recently, the US Food and Drug Administration decided against the approval of celecoxib because of its inadequate risk-benefit profile.⁸

These debates and the patchwork of evidence resulting from multiple trials and cohort studies have unsettled practising clinicians.⁷ Several standard meta-analyses were unable to resolve the debate because they failed to integrate all available randomised evidence in one analysis. Network meta-analysis allows a unified, coherent analysis of all randomised controlled trials that compare non-steroidal anti-inflammatory drugs head to head or with placebo while fully respecting randomisation.^{9,10} We analysed the cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs by integrating all available direct and indirect evidence in network meta-analyses.

METHODS

We considered large scale randomised controlled trials comparing any non-steroidal anti-inflammatory drug with other non-steroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol (acetaminophen), or placebo for any medical condition. To be included, trials required at least two arms with at least 100 patient years of follow-up. In the case of trials with several arms, we included only one

erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei allen
Coxiben und NSAR (Ibuprofen, Diclofenac)
nur Naproxen ohne erhöhtes Risiko

Trelle S, et al.

Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis.

BMJ. 2011; 342:c7086.

BESTANDSMARKTAUFRUF

- Ca. 38.968 zugelassene Medikamente, Zahl leicht rückläufig
- Zum größten Teil Altzulassung
- 2011 GBA konnte Altzulassung nach AMNOG bewerten lassen
- Ziel Nutzen und Sicherheitsbewertung
 - Beispiel Gliptine 2012
 - PETN (Pentalong®)
- 2013 der Bestandsmarktsaufruf wird von der großen Koalition beendet
 - Festschreibung Preismoratorium bis 2017
 - Zwangsrabat erhöht

Die Zulassung garantiert nicht Wirksamkeit und Sicherheit

Vorgehen bei neuen Medikamenten

FEBUXOSTAT ZUR PROPHYLAXE

Adenuric®



- Standard ist Allopurinol
- Wirkmechanismus gleich
- Nebenwirkungsprofil und -häufigkeit gleich
- Kein Unterschied auf klinisch Endpunkte
- Daten zur Langzeitanwendung fehlen
- Deutlich teurer

Zulassung 2010

Gut, dass eine Alternative bei Allopurinolunverträglichkeit gibt

Becker MA, et al.

Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout.,

N Engl J Med. 2005; 353: 2450-61.

KOLLEGIALITÄT



Neues Medikament



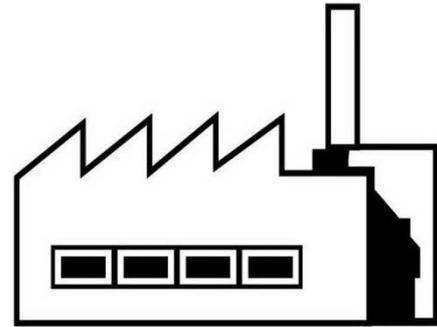
Neues Medikament



- Verordnung begründen
- Regelungen einhalten
- Sozialrechtliche Aspekte bedenken

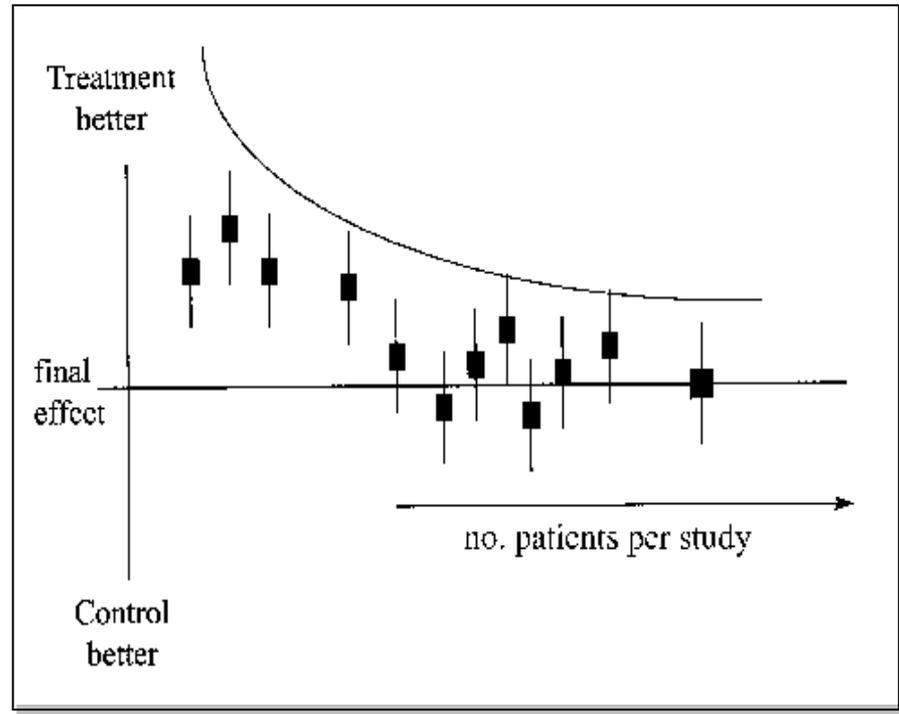
Informationsquellen zur Pharmakotherapie

WOHER KOMMT DIE INFORMATION



Werbung \neq Information

PUBLIKATIONS-BIAS



Funnel-Plot

- Skandale um unterdrückte Studien
- Studien müssen registriert werden

BEISPIEL REBOXETIN

Edronax®

BMJ

RESEARCH

Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials

Dirk Eydling, project manager,¹ Monika Jelgemann, senior researcher,² Ulrich Grouven, statistician,^{3,4} Martin Härter, head of department of medical psychology,⁵ Mandy Kromp, statistician,³ Thomas Kaiser, head of department of drug assessment,³ Michaela F Kerekes, data manager,³ Martin Gerken, researcher,⁶ Beate Wieseler, deputy head of department of drug assessment³

ABSTRACT

Objectives To assess the benefits and harms of reboxetine versus placebo or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the acute treatment of depression, and to measure the impact of potential publication bias in trials of reboxetine.

Design Systematic review and meta-analysis including unpublished data.

Data sources Bibliographic databases (Medline, Embase, PsycINFO, BIOSIS, and Cochrane Library), clinical trial registries, trial results databases, and regulatory authority websites up until February 2009, as well as unpublished data from the manufacturer of reboxetine (Pfizer, Berlin).

Eligibility criteria Double blind, randomised, controlled trials of acute treatment (six weeks or more) with reboxetine versus placebo or SSRIs in adults with major depression.

Outcome measures Remission and response rates (benefit outcomes), as well as rates of patients with at least one adverse event and withdrawals owing to adverse events (harm outcomes).

Data extraction and data synthesis The procedures for data extraction and assessment of risk of bias were always conducted by

if feasible, data were effects model). Pub comparing results of

Results We analyse placebo controlled, included 4098 patients these patients were versus placebo compared remission rates were

confidence interval 0.91 to 1.51; P=0.216). Substantial heterogeneity (I²=67.3%) was shown in the meta-analysis of the eight trials that investigated response rates for reboxetine versus placebo. A sensitivity analysis that excluded a small inpatient trial showed no significant

difference in response rates between patients receiving reboxetine and those receiving placebo (OR 1.24, 95% CI 0.98 to 1.56; P=0.071; I²=42.1%). Reboxetine was inferior to SSRIs (fluoxetine, paroxetine, and citalopram) for remission rates (OR 0.80, 95% CI 0.67 to 0.96; P=0.015) and response rates (OR 0.80, 95% CI 0.67 to 0.95; P=0.01). Reboxetine was inferior to placebo for both harm outcomes (P<0.001 for both), and to fluoxetine for withdrawals owing to adverse events (OR 1.79, 95% CI 1.06 to 3.05; P=0.031). Published data overestimated the benefit of reboxetine versus placebo by up to 115% and reboxetine versus SSRIs by up to 23%, and also underestimated harm.

Conclusions Reboxetine is, overall, an ineffective and potentially harmful antidepressant. Published evidence is affected by publication bias, underlining the urgent need for mandatory publication of trial data.

INTRODUCTION

Reboxetine, the first selective norepinephrine (noradrenaline) reuptake inhibitor used in the treatment of depression,¹ mainly acts by binding to the norepinephrine transporter and blocking reuptake of extracellular norepinephrine.² The drug is "indicated for the

small. For example, of 97.4 million defined daily doses of antidepressants prescribed in Germany in 2008, reboxetine accounted for 6.7 million defined daily doses.³ The average cost of reboxetine per defined daily dose was €1.87 (€1.54; \$2.33) for Edronax (Pfizer,

Pfizer veröffentlicht nur Daten von 1600 Studienpatienten.

Unterdrückung von Studien mit unerwünschten Ergebnissen

Nach Überprüfung durch das IQWiG unter Berücksichtigung aller Daten von 4600 Patienten kein Effekt nachweisbar

2010 GBA schließt Reboxetin von der Erstattung aus

Nutzloses Antidepressivum (SNRI)

¹German Cancer Society, Berlin, Germany (former affiliation: Institute for Quality and Efficiency in Health Care)

²Medical Advisory Service of Social Health Insurance, Essen, Germany

³Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Cologne, Germany

⁴Hannover Medical School, Hannover, Germany

⁵University Clinic Eppendorf, Hamburg, Germany

⁶Health Technology Assessment Centre, University of Bremen, Bremen, Germany

Correspondence to: B Wieseler, Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Dillerburger Strasse 27, 51105 Cologne, Germany; beate.wieseler@iqwig.de

Cite this as: BMJ 2010;341:c4737 doi:10.1136/bmj.c4737

DRONEDARON IN DER ESC LEITLINIE 2012

Recommendations for oral antiarrhythmic agents

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Dronedaron is recommended in patients with recurrent AF as a moderately effective antiarrhythmic agent for the maintenance of sinus rhythm.	I	A	142, 144, 153
Short-term (4 weeks) antiarrhythmic therapy after cardioversion may be considered in selected patients e.g. those at risk for therapy-associated complications.	IIb	B	145
Dronedaron is not recommended in patients with permanent AF.	III	B	5

AF = atrial fibrillation.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReferences.



DRONEDARON (Multaq®) BEI VORHOFFLIMMERN

- Bei struktureller Herzerkrankung und Herzinsuffizienz ist Amiodaron Mittel der Wahl.
- Dronedaron kontraindiziert bei Herzinsuffizienz
- Bei permanentem VHF ist Dronedaron abzusetzen.
- Dronedaron weniger Effektiv als Amiodaron
- Dronedaron kein Ersatz bei Patienten mit Amiodaron-induzierten Nebenwirkungen (thyreotoxische Wirkungen ausgenommen)



Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT
ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

Ausgabe 4/2012

Dronedaron



Dronedaron darf nur bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern (VHF) eingesetzt werden, um nach einer erfolgreichen Kardioversion den Sinusrhythmus zu erhalten. Dronedaron ist hinsichtlich der antiarrhythmischen Wirkung Amiodaron unterlegen und darf im Gegensatz zu Amiodaron nicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewandt werden. Bei Patienten mit permanentem VHF mit einer Dauer des VHF ≥ 6 Monate (oder unbekannter Dauer) ist Dronedaron kontraindiziert. Seit der Zulassung von Dronedaron wurde über schwerwiegende Nebenwirkungen wie Leberversagen und interstitielle Lungenerkrankungen (Pneumonitis und Lungenfibrose) sowie über schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, systemische arterielle Embolie, Myokardinfarkt oder kardiovaskulärer Tod) berichtet. Die Hinweise des Herstellers zur Einschränkung der Anwendung von Dronedaron sind deshalb genau zu beachten (Rote-Hand-Briefe). Bei Versagen der „First-Line“-Therapie eines nicht-permanenten VHF ist die Indikation für eine Verordnung des teuren Dronedaron alternativ zu Amiodaron trotz fehlender Thyreotoxizität und besserer Steuerbarkeit (Halbwertszeit von 25–30 Stunden bei Dronedaron vs. 20–100 Tage bei Amiodaron) streng zu stellen.

Indikation

Erhalt des Sinusrhythmus nach einer erfolgreichen Kardioversion bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern (VHF). Unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils sollte Dronedaron nur verschrieben werden, nachdem alternative Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen wurden. Dronedaron sollte nicht bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion oder bei Patienten mit bestehender oder in der Vergangenheit aufgetretener Herzinsuffizienz angewendet werden.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–5)

- ❑ Nach erstmalig durchgeführter Kardioversion ist eine Rezidivprophylaxe insbesondere bei Patienten ohne oder mit nur minimaler struktureller Herzerkrankung nicht zwingend erforderlich. Bei Fehlen von Kontraindikationen kann eine Frequenzkontrolle mit selektiven Beta-1-Rezeptorenblockern eingeleitet werden. Eine weitreichende Rezidivprophylaxe richtet sich nach dem Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung (z. B. koronare Herzerkrankung, Myokardschaden, Vitien, hypertensive Herzerkrankung, etc.).
- ❑ Bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung auf der Basis einer Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie oder auf der Basis einer koronaren Herzerkrankung sind Amiodaron und Dronedaron als initiales Mittel geeignet – Dronedaron jedoch nur, wenn eine eingeschränkte Myokardfunktion und Herzinsuffizienz ausgeschlossen sind. Die beschriebenen unerwünschten Wirkungen beider Wirkstoffe und die höheren Kosten von Dronedaron sind zu beachten.
- ❑ Liegt keine oder nur eine minimale strukturelle Herzerkrankung ohne Symptome einer Herzinsuffizienz (NYHA I = keine Belastungsdyspnoe) vor, kann die Rezidivprophylaxe (Rhythmuskontrolle) mit einem Klasse-Ic-Antiarrhythmikum (Flecainid, Propafenon) oder Klasse-III-Antiarrhythmikum (Amiodaron, Dronedaron) durchgeführt werden. Die potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen von Amiodaron und Dronedaron (Leberversagen, interstitielle Lungenerkrankungen, Thyreotoxizität [Amiodaron]) sind dabei zu beachten. Das Klasse-III-Antiarrhythmikum Sotalol sollte aufgrund der starken proarrhythmischen Wirkung (Torsades de pointes) nur in Ausnahmefällen Verwendung finden (z. B. bei Therapieversagen, Kontraindikation oder Nicht-Tolerieren anderer Antiarrhythmika und gleichzeitig begründeter Indikation zur Rezidivprophylaxe). Dies gilt auch für Hypertoniker ohne linksventrikuläre Hypertrophie.
- ❑ Bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung und konsekutiver Herzinsuffizienz ist Amiodaron Mittel der Wahl. Dronedaron ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz kontraindiziert.
- ❑ Unter der Therapie mit Dronedaron muss (wie auch bei anderen antiarrhythmischen Arzneimitteln) regelmäßig geprüft werden, ob im Verlauf ein permanentes VHF vorliegt. Bei permanentem VHF ist Dronedaron abzusetzen. Auch bei Rezidiven mit VHF sollte ein Absetzen von Dronedaron erwogen werden. Die Einleitung einer Therapie mit Dronedaron sollte kardiologisch und rhythmologisch erfahrenen Ärzten überlassen werden.
- ❑ Dronedaron sollte nicht als Ersatz bei Patienten mit Amiodaron-induzierten Nebenwirkungen angewendet werden, da Dronedaron (thyreotoxische Wirkungen ausgenommen) dieselben schwerwiegenden Nebenwirkungen aufweist.

STUDIENLAGE

Table 1. Primary Studies of Dronedaron for Atrial Fibrillation

Name Control Group Size	Setting Main Results	Effect of Dronedaron on Critical Outcomes ^a	Comments
ERATO ²² Placebo (N = 174)	Rate control Dronedaron significantly reduced 24-h mean heart rate	Not tested	Did not improve maximal effort tolerance Not considered sufficient by FDA to allow approval because of surrogate outcomes
EURIDIS/ADONIS ²³ Placebo (N = 1237)	Rhythm control Dronedaron significantly increased time to first recurrence of the arrhythmia No evidence of symptom benefit	Not tested	Not considered sufficient by FDA to allow approval because of surrogate outcomes
ANDROMEDA ¹⁵ Placebo (N = 627)	Heart failure Trial stopped prematurely because of excess mortality in dronedaron arm Hospitalization for worsening heart failure higher in dronedaron group	Unfavorable	40% of patients with atrial fibrillation at the time of randomization FDA refused approval of dronedaron for atrial fibrillation on the basis of the results of this trial
ATHENA ¹⁶ Placebo (N = 4628)	Rhythm control Significant reduction in the combined primary end point (death and hospitalization rate) favoring dronedaron mainly driven by a lower hospitalization rate Deaths from any cause showed no significant differences	Not demonstrated	The only trial claiming an unsubstantiated mortality benefit (not acknowledged by FDA) for dronedaron. Biased adjudication of causes of death and of hospitalizations
DIONYSOS ¹⁷ Amiodaron (N = 504)	Rhythm control Dronedaron significantly less effective (more recurrences of atrial fibrillation) Adverse events not significantly less with dronedaron	Not demonstrated	The only study with a head-to-head comparison of dronedaron with an active control
DAFNE ²¹ Placebo (N = 270)	Rhythm control Dronedaron prolonged time to first recurrence of atrial fibrillation	Not tested	Phase II trial Surrogate outcomes Higher dosages increased untoward events but decreased antiarrhythmic effectiveness (unexplained reverse dose gradient effect)
PALLAS ¹⁸ Placebo (N = 3226)	Rate control Dronedaron increased the risk of death, stroke, and hospitalization for heart failure	Unfavorable	Patients with permanent atrial fibrillation Published after the first version of the guidelines discussed, but before the American and Canadian updates, which took it into account

Abbreviation: FDA, US Food and Drug Administration.

^a Critical outcomes considered: mortality, cardioembolic events, and adverse drug reactions requiring suspension.

Iannone P, et al.

Dronedaron for atrial fibrillation: the limited reliability of clinical practice guidelines.

JAMA Intern Med. 2014;174:625-9.

INTERESSENSKONFLIKTE



Guidelines on AFIB - Focused Update (TF26) - TF Members and Additional Contributors

Expert	Type of Relationship with Industry
Hindricks Gerhard	<ul style="list-style-type: none"> - Biosense Webster : catheter ablation (2011) - St Jude Medical : Pacemaker, catheter ablation (2011) - Medtronic : Pacemaker (2011) - Biotronik : Pacemaker, catheter ablation (2011)
Hohnloser Stefan H	<p>A - Direct Personal payment: Speaker fees, Honoraria, Consultancy, Advisory Board fees, Investigator, Committee Member, etc.</p> <ul style="list-style-type: none"> - BMS : apixaban (2010-2011) - Pfizer : apixaban (2010-2011) - Boehringer-Ingelheim : dabigatran (2010-2011) - Sanofi Aventis : dronedarone (2010-2011) - Medtronic : ICD (2011) - St Jude Medical : ICD SM (2011) - St Jude Medical : pacemaker (2010) - Bayer : rivaroxaban (2010) - Bayer Healthcare : rivaroxaban (2011)
Kirchhof Paulus	<p>A - Direct Personal payment: Speaker fees, Honoraria, Consultancy, Advisory Board fees, Investigator, Committee Member, etc.</p> <ul style="list-style-type: none"> - EHRA : arrhythmia management (2010) - BMS : cardiovascular (2011) - Boehringer-Ingelheim : cardiovascular (2011) - Daiichi Sankyo : cardiovascular (2011) - Medtronic : cardiovascular (2011) - St Jude Medical : cardiovascular (2011) - Sanofi Aventis : cardiovascular (2011) - Meda pharma : cardiovascular (2011) - Merck Sharp & Dohme : cardiovascular (2011) - Otsuka Pharmaceuticals Development and Commercialization (consultancy) : cardiovascular (2011)

Auszug aus dem
COI-Erklärung der
ESC Leitlinie 2012

Potentielle Interessenskonflikte bedeuten nicht notwendigerweise dass eine einseitige Entscheidung stattfindet

CONFLICT OF INTEREST

- Autoren die Geld von der Industrie bekommen haben
- Autoren die Patente oder Aktion der Industrie besitzen
- Industrie die für die Studien zahlt
- Bezahlte Ghostwriter

cui bono?



Schott et al.
Besteht ein Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf Leitlinien?
Zwei Beispiele aus Deutschland
Dtsch Arztebl Int 2013; 110(35-36): 575-83

- Zulassung
- Verbesserung der Sicherheit von Arzneimitteln
- Risikoerfassung und -bewertung von Medizinprodukten
- Überwachung des Betäubungsmittelverkehrs.

Kostenlos

 Paul-Ehrlich-Institut 

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 1 | März 2014

ARZNEIMITTEL IM BLICK	Risiken der Chinintherapie bei nächtlichen Wadenkrämpfen	03
	Strontiumaenelat-haltige Arzneimittel: CHMP empfiehlt weitere Indikationseinschränkung	09
	Cetuximab (Erbitux®) und das potenzielle Risiko anaphylaktischer Reaktionen durch präexistierende IgE	18
	Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2012	23
PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT	Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO	31
FORSCHUNG	Die Struktur der Abteilung Forschung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte	36
NEUES IN KÜRZE	Meldungen aus BfArM und PEI	41
AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN	Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	43

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln in der Anwendung beim Menschen. Es reguliert die klinische Prüfung, die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln sowie deren Sicherheit nach der Zulassung. Zu dem Verantwortungsbereich gehören ferner der Betäubungsmittel- und Grundstoffverkehr sowie die Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und die Erfassung und Bewertung von Risiken bei ihrer Anwendung.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinär-Impfstoffen sowie von Allergenen und von anderen biomedizinischen Arzneimitteln für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargeprüfung sowie die Bewertung der Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel.

ZIEL

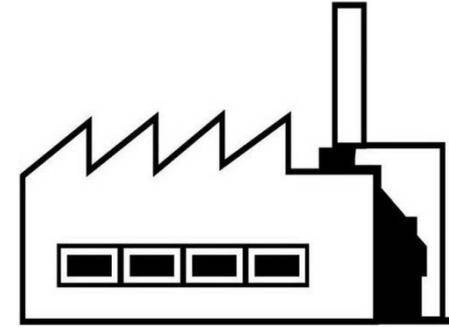
Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken.

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist eines der wichtigsten Früherkennungssysteme im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Daher ist das Melden von Nebenwirkungen im klinischen Alltag ein wichtiger Beitrag für die Sicherheit von Arzneimitteln. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Weitere Informationen unter www.bfarm.de und www.pei.de.

DIE POSITION DER INDUSTRIE

- Universitäten sind gar nicht mehr in der Lage neue Medikamente zu entwickeln.
- Hohe Investitionen, geht ein hohes Risiko ein
- Patentschutz läuft zu kurz und wird nicht respektiert
- Zulassung wird immer schwieriger (Vierte Hürde)
- Möchte gerne Information kontrollieren
- Hätte gerne *direct consumer advertisement*



vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen

Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.), im AKG e.V.
(Arzneimittel und Kooperation im Gesundheitswesen)

www.vfa.de/de/home.html

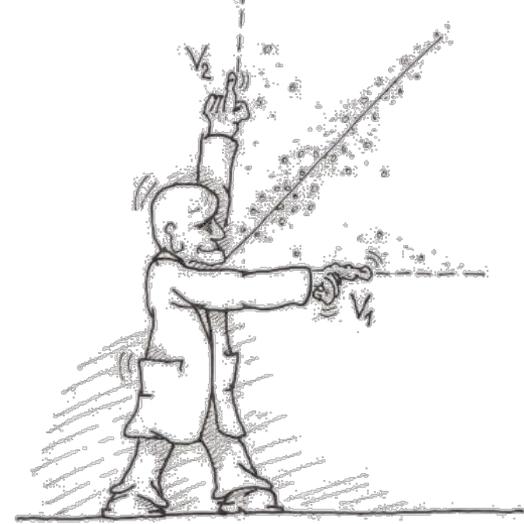
DIE POSITION DER ÄRZTE



TAKE HOME MESSAGE

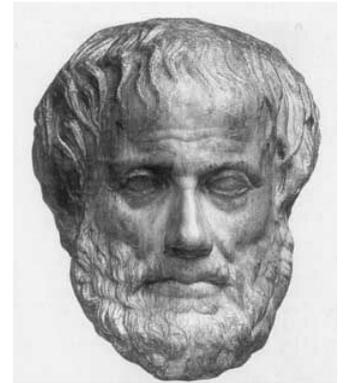
> Am Ende diese Vortrags sollen sie wissen

- > ... dass neu nicht modern und gut ist
- > ... dass alt auch bedeuten kann kein Wirkungsnachweis
- > ... Bedeutung von Surrogatparameter und Endpunkstudien kennen
- > ... warum es schwer ist „eigene“ Erfahrung“ zu sammeln
- > ... das es nicht (nur) um Geld geht sondern um Patientensicherheit
- > ... dass es Quellen zur unabhängigen Information gibt...



PATHOPHYSIOLOGISCHEN DENKEN

Ein Syllogismus



Αριστοτελης
384-322 v.C.

These

1. Patienten nach Herzinfarkt versterben häufig an Herzrhythmusstörungen
2. Antiarrhythmika unterdrücken Herzrhythmusstörungen

Logischer Schluss

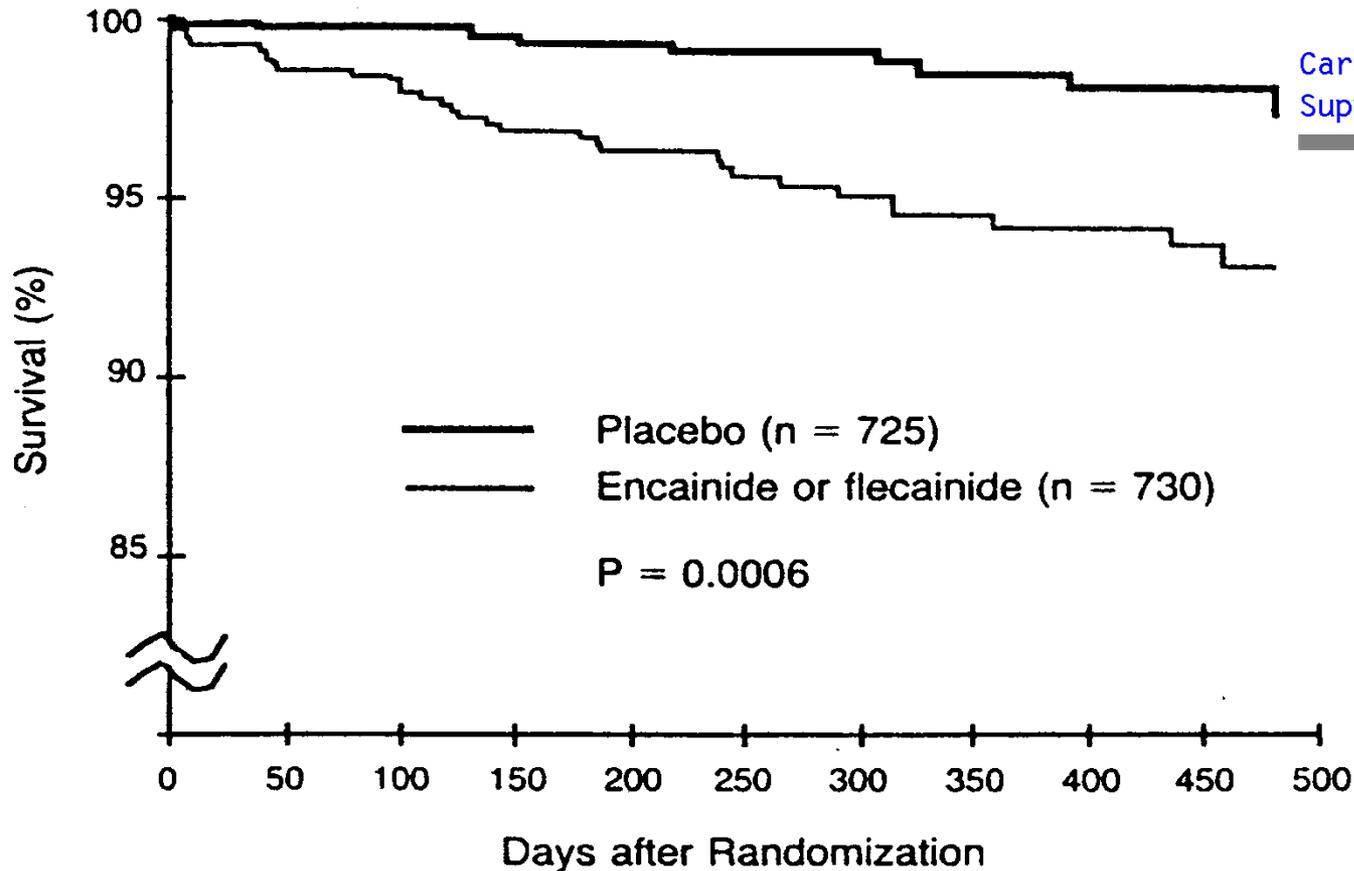


Antiarrhythmika senken die Mortalität nach Herzinfarkt

DER IRRTUM DES ARISTOTELES

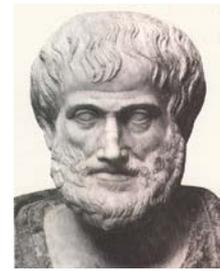


Cardiac Arrhythmia
Suppression Trial



Echt DS et al.: *for the CAST-Investigators:*
Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo.
N Engl J Med 1991; 324:781-788.

PRÄDIKATENLOGIK



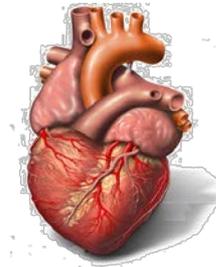
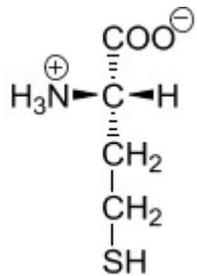
Ἀριστοτέλης

Tromcardin[®]
complex

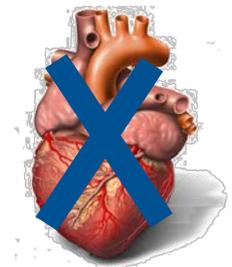
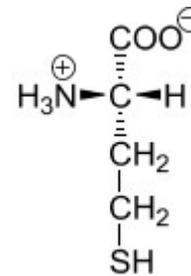
Liebe Patientin, lieber Patient,
Wir freuen uns, dass Sie sich für Tromcardin complex entschieden haben.
Tromcardin complex ist eine ergänzende bilanzierte Diät mit Kalium, Magnesium, Folsäure,
Vitamin B₁₂, Niacin und Coenzym Q₁₀.

Herzerkrankungen – Störungen eines lebenswichtigen Ablaufes

Für diese Energiegewinnung sind die Nährstoffe Coenzym Q₁₀ und Niacin von Bedeutung.



Folsäure
Niacin



Homocystein ↑↑

Herzinfarkt

Homocystein ↓↓

kein Herzinfarkt

Clarke R, et al.
Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for
vascular disease.
NEJM 1991;324: 1149-55.

LESS IS MORE

Effects of Lowering Homocysteine Levels With B Vitamins on Cardiovascular Disease, Cancer, and Cause-Specific Mortality

Meta-analysis of 8 Randomized Trials Involving 37 485 Individuals

Robert Clarke, FRCP; Jim Halsey, BSc; Sarah Lewington, DPhil; Eva Lonn, MD; Jane Armitage, FRCP; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; Kaare H. Bønaa, MD; J. David Spence, MD; Ottar Nygård, MD; Rex Jamison, MD; J. Michael Gaziano, MD; Peter Guarino, PhD; Derrick Bennett, PhD; Fraz Mir, MD; Richard Peto, FRS; Rory Collins, FRCP; for the B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration

Elevated plasma homocysteine levels have been associated with higher risks of cardiovascular disease, but the effects on disease rates of supplementation with folic acid to lower plasma homocysteine levels are uncertain. Individual participant data were obtained for a meta-analysis of 8 large, randomized, placebo-controlled trials of folic acid supplementation involving 37 485 individuals at increased risk of cardiovascular disease. The analy-

Dietary supplementation with folic acid to lower homocysteine levels had no significant effects within 5 years on cardiovascular events or on overall cancer or mortality in the populations studied.

Arch Intern Med. 2010;170(18):1622-1631

groups studied or on overall vascular mortality. There was no significant effect on the rate ratios (95% confidence intervals) for overall cancer incidence (1.05 [0.98-1.13]), cancer mortality (1.00 [0.85-1.18]) or all-cause mortality (1.02 [0.97-1.08]) during the whole scheduled treatment period or during the later years of it. Dietary supplementation with folic acid to lower homocysteine levels had no significant effects within 5 years on cardiovascular events or on overall cancer or mortality in the populations studied.

Arch Intern Med. 2010;170(18):1622-1631

DAS
AUTISTISCH-UNDISZIPLINIERT
DENKEN IN DER MEDIZIN
UND SEINE ÜBERWINDUNG

VON

E. BLEULER

PROFESSOR DER PSYCHIATRIE IN ZÜRICH

FÜNFTER NEUDRUCK DER FÜNFTEN AUFLAGE

MIT EINER EINLEITUNG VON

M. BLEULER



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · HEIDELBERG · NEW YORK