2007 – ein Jahr enttäuschter Hoffnungen?

Reto Krapf
Medizinische Universitätsklinik, Bruderholz

Die pharmazeutische und die biotechnologische Industrie boomen, auch wenn ihre Klagen über die immer höheren, in der Tat sogar exponentiell steigenden Investitionen für ein marktfähiges Produkt lauter geworden sind. Nach wie vor vermögen diese Industriezweige aber die Öffentlichkeit, die Ärzteschaft und nicht zuletzt die Investoren – sei es bei «initial public offerings» (IPOs), sei es bei Anlageentscheiden – mit ihren Versprechen für eine noch bessere Medizin zu gewinnen: mit einfacheren Heilmethoden für bisher schwierig zu behandelnde Krankheiten oder gar mit individuell massgeschneiderten diagnostischen oder therapeutischen Prinzipien.

Sind wir in der Medizin – Verschreiber wie Hersteller – bis zu einem gewissen Grad Opfer des eigenen Erfolges geworden? Ist die Medizin – wenn sie nicht rationiert wird – so gut entwickelt, dass es zunehmend schwieriger, teilweise unmöglich geworden ist, mit klassischen Endpunkten bei neuen Methoden einen Nutzen zu beweisen? Ein Nutzen, der zudem die meist höheren Kosten rechtfertigt und nicht durch entsprechende Nebenwirkungen in Frage gestellt wird. Das Präparat Imatinib (Glivec®) war eine der wenigen Ausnahmen und hat bekanntermassen die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie revolutioniert. Auf anderen Gebieten scheinen die Fortschritte aber nicht mehr einfach erreichbar und vor allem nicht mehr einfach zu beweisen. Beispielsweise haben die 80er und 90er Jahre riesige Fortschritte in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes gebracht, beginnend mit der Streptokinasetherapie und (vorläufig?) endend mit der akuten Koronararteriendilatation. Das konnte an einem einfachen klinischen Endpunkt (Unterschied in der Mortalität nach 30 Tagen) relativ einfach nachgewiesen werden. Auf diesem Gebiete weitere Zusatznutzen von neuen Medikamenten, neuen Stents usw. nachzuweisen ist aber sehr schwierig geworden. So schwierig in der Tat, dass Kosten und Risiken der Evaluation weiterer Methoden so hoch geschätzt werden, dass im voraus bereits darauf verzichtet wird.

Dieser Eindruck hat sich bei mir kürzlich bei der Lektüre der Rubrik «Update» in den Annals of Internal Medicine deutlich bestätigt. Im «Update in Geriatric Medicine» folgerte der Autor bei allen acht vorgestellten klinischen Studien (die wirklich neue therapeutische Prinzipien untersuchten), dass es gemäss diesen Studien keinen Grund gäbe, das neue Prinzip einzuführen und anzuwenden [1]! So soll man beispielsweise weder Dehydroepiandrosteron (DHEA) an Frauen noch Testosteron an ältere Männer verschreiben. Auch für die positive Wirkung von Glukosamin oder Chondroitinsulfat auf die Kniegelenksarthritis fehlen überzeugende Hinweise. Die neuen atypischen Antipsychotika (Quietapin, Risperidon, Olanzepin) sind älteren beim M. Alzheimer nicht überlegen usw.

Hellhörig und neugierig geworden, habe ich mir die Mühe gemacht, das für die klinische Neueinführung wohl als Trendsetter zu akzeptierende New England Journal of Medicine von 2007 (bis zur Ausgabe vom 1. November) in Bezug auf das «negative» oder «positive reporting» vorzuknöpfen. Ich habe mich dabei auf die Beurteilung der vorgegebenen primären Endpunkte konzentriert und nicht gewertet, wie relevant dieser Endpunkt in der klinischen Praxis mutmasslich ist. Wie sieht das Bild aus, was ist herausgekommen? Von den 40 Studien zu 33 verschiedenen klinischen Fragestellungen endeten 20 mit einem negativen (keine Wirkung oder kein besserer Effekt), aber immerhin auch 20 mit einem positiven Resultat (Tab. 1). Wenn man bedenkt, dass einige der positiv charakterisierten Studienausgänge nur marginale Effekte aufwiesen, der gewählte Endpunkt da und dort von fraglicher Relevanz ist (z.B. verminderter Verkalkungsgrad der Koronararterien bei Östrogentherapie ohne Daten über effektive koronare Ereignisse) und in zwei Fällen die Intervention nur gegen Plazebo und nicht gegen – durchaus vorhandene – etablierte und wirksame Therapien geprüft wurde, sieht das Resultat dann doch leider wieder ernüchternder aus. Noch ernüchternder, wenn man bedenkt, dass ein prestigeträchtiges Journal, wie es das New England Journal of Medicine ist, sicher viel eher positive Studienergebnisse anzieht und diese eher den Reviewprozess überleben als negative.

Ein gutes oder schlechtes Resultat für die Innovationskraft der modernen klinischen Forschung? Ich will mich eines wertenden Urteils enthalten, weil ich es nicht fällen kann. Urteilen Sie für sich selbst! Immerhin verstärkt sich aber der eingangs erwähnte Eindruck, dass die Medizin zumindest in der diesbezüglich privilegierten westlichen Welt eben in der Tat schon gut gewesen ist und weitere Verbesserungen schwieriger erreichbar sind, es sei denn, es gelänge ein «lucky punch» wie mit dem Traummedikament Imatinib von Glivec®.

Tabelle 1. Im «New England Journal of Medicine» publizierte klinische Interventionsstudien von Januar bis 1. November 2007.

Gebiet	Studienfrage/Intervention	Resultat	Kommentar/Probleme/offene Fragen
Stents in der Kardiologie: Beschichtet oder unbeschichtet	Sind Sirolimus- und Placitaxel-beschichtete Stents besser?	negativ	4 Originalarbeiten, 1 Review zu 14 weiteren Studien
Progression der Arteriosklerose in den Koronararterien und den Karotiden	Effekt von Torcetrapib (Erhöhung des HDL) auf die Progression der Arteriosklerose	negativ	2 Originalarbeiten
Stabile koronare Herzkrankheit	Invasive Abklärung und Therapie (Dilatation) *vs* initial medikamentöse Therapie	negativ	Kein Vorteil der primärinvasiven Intervention
Kardiovaskuläre Protektion	Effekt von Rosiglitazon auf kardio-vaskuläre Endpunkte bei Typ-2-Diabetikern	negativ	Vielleicht sogar erhöhte Rate an kardiovaskulären Ereignissen (Morbidität und Mortalität)
Arteriosklerose der Koronararterien	Effekt der Östrogenzufuhr bei postmenopausalen Frauen auf die Verkalkungen der Koronararterien	positiv	Weniger Verkalkungen, unklar, ob andere kardiovaskuläre Risiken der Oestrogenzufuhr den Nutzen in Frage stellen
Periodontitis	Verbessert die Therapie einer Periodontitis die endotheliale Funktion?	negativ	Kurzzeitiger positiver Effekt, aber nicht signifikant nach 6 Monaten
Vorhofflimmern	Effekt von Dronedarone *vs* Plazebo auf Frequenzkontrolle und Erhaltung des Sinusrhythmus	positiv	Kontrolle war Plazebo, nicht andere wirksame Medikamente
Otitis media bei Kindern	Effekt der Tympanostomie	negativ	
Prophylaxe von Pilzinfekten bei Immusuppression (Neutropenie, GVHD)	Posakonazol im Vergleich zu anderen Fungistatika	positiv, weniger invasive Aspergillosen, aber kein Über-lebensvorteil für Fungämie-assozierte Todesfälle, Gesamtmortilität anscheinend tiefer	2 Studien
Influenza-Impfung	Effekt einer lebend-attenuierten *vs* eine inaktivierte Vakzine	positiv	
HIV-Erkrankung, Rolle einer konkomittierenden HSV-Infektion	Effekt einer aktiven Therapie des konkomittierenden HSV-Infektes	positiv (weniger HIV-RNA-Kopien in Körpersekreten)	Effekt auf Infektiosität nicht gezeigt
Psoriasis	Effekt von monoklonalen Antikörpern gegen Interleukine 12 und 23	positiv	Toxizität?
Kawasaki's disease (Mukokutanes Lymph-knotensyndrom)	Intravenöse Gabe von Methylprednisolon	negativ	
COPD	Nutzen von Salmeterol/Fluticason (topisch)	negativ	Kein Effekt auf Mortalität, Nutzen für Symptome
Asthma bronchiale	Effekt der endoskopisch durch-geführten bronchialen Thermoplastie auf die Asthmakontrolle	positiv, bessere Kontrolle der Asthmasymptome über einen Zeitraum von 12 Monaten	Asthma bronchiale
Bronchiolitis des Kindes	Effekt von Dexamethason auf den Verlauf	negativ	
Diabetes mellitus Typ 2	Effekt blockierender Interleukin-1-Antikörper	positiv	Verbesserung der Glykämie nach 13 Wochen. Langzeitergebnisse?
Bipolare Depression	Effekt von Antidepressiva, die zusätzlich zu «mood stabilizers» (wie Lithium, Valproat, Carbamazepin) gegeben werden	negativ	
HPV und intraepitheliale Zervixneoplasien sowie anogenitale Erkrankungen	Effekt einer quadrivalenten HPV-Vakzine	positiv	2 Studien
Metastasierendes Nierenzellkarzinom	Effekt von Sunitib, Sorafenib oder Temsirolimus auf das Überleben	alle 3 Studien positiv	Überlebensvorteil bis zu 6 Monaten, problematische Toxizität, Kosten
Kleinzelliges Bronchuskarzinom (extensive disease)	Effekt der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung	positiv	
Inoperable Epipharynxkarzinome	Docetaxel versus Cisplatin/5-FU	positiv	Inoperable Epipharynxkarzinome
Lumbale Diskushernien	Frühzeitige chirurgische Intervention *vs* primär konservatives Vorgehen	negativ	Kein Unterschied im «outcome» nach 1 Jahr
Enger Spinalkanal	Effekt der chirurgischen Intervention auf neuromuskuläre Funktion und Schmerzintensität	positiv nach zwei-jähriger Beobachtung	Cave: sehr strenge Selektionskriterien für eine Operation
Amyloidose der Nieren	Effekt von Eprodisat auf die Progression der Niereninsuffizienz bei AL-Amyloidose	positiv	

Tabelle 1. Fortsetzung.

Gebiet	Studienfrage/Intervention	Resultat	Kommentar/Probleme/offene Fragen
Systemische Amyloidose	Effekt von hochdosiertem Melphalan *vs* klassisches Melphalan/Dexamethason	negativ	
M. Crohn	Effekt eines pegylierten TNF-Antikörpers auf die Krankheitsaktivität	negativ/positiv	Kleine Verbesserung der Remissionsinduktion, kein Effekt auf Erhaltungsrate der Remission
Neuroprotektion bei akutem zerebrovaskulärem Insult	Effekt von NXY-059 (Radikalfänger) auf das neurologische «outcome»	negativ	
Bypass-Chirurgie bei morbider Adipositas	Effekt der Intervention auf die Gesamtmortalität	positiv	2 Studien
Beinvenenthrombose	Idraparinux versus Heparin/orale Vitamin-K-Antagonisten	negativ	
Frühgeburten, ARDS	Effekt repetitiver Dexamethasondosen auf den klinischen Verlauf innerhalb der ersten 2 Lebensjahre	negativ	
Agitation bei M. Alzheimer	Einfluss von Donezepil auf die Erregungszustände	positiv, bessere Kontrolle nach 12 Wochen	Nur Vergleich mit Plazebo, nicht mit anderen wirksamen Therapien!
Idiopathische Fazialisparese	Effekt von Acyclovir zusätzlich zu Prednisolon	negativ	

Was soll das? Warum all dies zu den Festtagen, mögen Sie, liebe Leserinnen und Leser, sich fragen. «Das wusste ich ja schon», ist vielleicht Ihre Antwort. Noch nie waren die biologische Fitness und die Lebenserwartung höher oder besser als heute. Was und warum wollen wir noch mehr, und – vor allem – zu welchem Preis wollen und können wir dies bekommen? Wir alle werden eine persönliche Antwort auf diese Fragen haben, und dabei wollen und müssen wir es vorerst belassen. Möge Ihnen die Tabelle angesichts dieser offenen Situation wenigstens eine kleine Repetition zum Jahresende sein und Sie an diese oder jene dem Gedächtnis (da gäbe es ja wirklich noch Raum für Verbesserungen!) bereits entschwundene Studie erinnern!

Korrespondenz:
Prof. Dr. Reto Krapf
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz
reto.krapf@ksbh.ch

Literatur

1 Reuben DB. Update in Geriatrics. Ann Int Med. 2007;147: 470–7.