

Erst Hype, dann **obsolet**

Fast 3.000 Arzneimittel sind hierzulande zugelassen, jedes Jahr kommen neue hinzu. Brauchen wir die wirklich alle? Ein Blick in die Vergangenheit zeigt: So manche „Innovation“ ist längst wieder in der **Schublade verschwunden** – manchmal sogar sehr rasch.

von Dr. med. Hans-Otto Wagner und Denis Nöbler

„Was früher gut war, wäre auch heute noch gut, hätte man es in Ruhe gelassen“, hat einmal ein Kabarettist das „gute Cervelat-Brot“ genannt. Was für die Stulle gilt, gilt gewissermaßen auch für Arzneimittel: Etliche Medikamente, die früher für „gut“ gehalten wurden, sind mittlerweile vom ärztlichen Rezeptblock verschwunden. Aus guten Gründen, weil man sie eben nicht in Ruhe gelassen und neue Evidenz deren Nutzen in Frage gestellt hat. Sie gelten heute als obsolet – überholt, veraltet, überflüssig. Eine kurze, zugegebenermaßen persönliche Retrospektive.

Reserpin und Doxazosin

Mitte des vergangenen Jahrhunderts hielt mit Reserpin eines der ersten Antihypertensiva Einzug in die Medizin. Das Alkaloid aus Rauwolfia-Pflanzen wurde zuvor vor allem als Neuroleptikum eingesetzt. Schon damals waren die deutlichen Nebenwirkungen der Substanz bekannt: Depressionen, Impotenz, orthostatische Hypertonie oder Magenulcera. Ende der 1990er Jahre wurden hierzulande immerhin über 100 Millionen Tagesdosen der Reserpin-Kombination mit Clopamid verordnet.

Bis zur ALLHAT-Studie. Die hat seit Mitte der 90er Jahre an über 40.000 nordamerikanischen Hochdruckpatienten neuere Antihypertensiva mit dem älteren Thiaziddiuretikum Chlortalidon verglichen. In den vier Studienarmen bekamen die Patienten entweder den ACE-Hemmer Lisinopril, den Calciumantagonisten Amlodipin, den Alpha-blocker Doxazosin oder eben das Diuretikum. Um den Zielblutdruckwert von 140/80 mmHg zu erreichen, war in allen Gruppen ein Eskalationsregime mit Atenolol, Clonidin, Reserpin und Hydralazin erlaubt. Anfang 2000 dann der große Knall: Der Doxazosin-Arm musste vorzeitig beendet werden, weil es dort zu deutlich mehr kardiovaskulären Ereignissen kam, vor allem Herzinsuffizienz [1]. Damit war ein Stellenwert der Alpha-1-Blocker als Antihypertensivum dahin. Heute gelten sie nur noch als Option bei therapierefraktärer Hypertonie. Auch die anderen neuen Substanzen konnten in ALLHAT, einer öffentlich finanzierten Studie, letztlich nicht überzeugen. Keines war dem älteren und günstigeren Chlortalidon überlegen. Dies hat letztlich den Diuretika den Weg als Mittel erster Wahl in der Hochdruckbehandlung gebnet. Und

damit ist auch Reserpin aus dieser Indikation nahezu verschwunden: Nur noch knapp fünf Millionen Tagesdosen wurden 2015 hierzulande verordnet.

Acarbose

Im Jahr 1990 kam – im zweiten Anlauf – ein neues orales Antidiabetikum auf den Markt, das schon damals kritischen Beobachtern als überholt galt: Acarbose. Der Alpha-Glucosidasehemmer verzögert im Darm die Spaltung von Kohlenhydraten unter anderem in Glucose. Damit sollen postprandiale Blutzuckerspitzen vermieden werden und bei Patienten mit einer gestörten Glucosetoleranz das Risiko für einen Typ-2-Diabetes reduziert werden. Dieses Wirkprinzip ist aber auch der Pferdefuß des Arzneimittels: Denn durch den verzögerten Abbau von Polysacchariden gelangt Stärke in den Dickdarm. Dort entstehen durch eine Fermentierung die typischen und für die Patienten unangenehmen Nebenwirkungen wie Meteorismus, Flatulenz und Diarrhö. Schon damals gab es Diabetologen, die Acarbose als verzichtbar erachtet haben. Die damit erreichbare Blutzuckerreduktion ließe sich ebenso gut auch diätetisch

Lust auf mehr? Auf zur practica 2017!

318 OBSOLETE MEDIKAMENTE

Update Workshop

Referent: Dr. med. Hans-Otto Wagner

Tag: Freitag, 27.10.2017

Uhrzeit: 11:00-12:30 Uhr

Gebühr: 40 Euro, ermäßigt: 35 Euro €

CME-
Punkte: ● ● ●

Programm und Anmeldung auf
www.practica.de

erzielen. Hinzu kommen die fehlenden Nutzenbelege über Surrogate wie Blutzucker und HbA_{1c} hinaus. Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinisch relevanter Endpunkte (etwa Mortalität, Hospitalisierung) fehlen. Die STOP-NIDDM-Studie kam 2012 zwar zu dem Ergebnis, dass sich mit Acarbose die Zahl der Diabetes-Diagnosen reduzieren lässt [2]. Jedoch wurde die Substanz in der Studie mit einem Placebo verglichen. Der Effekt gegenüber einer Diät und Lebensstiländerungen ist damit unklar. Zudem waren die Studienautoren damals in die Kritik geraten, weil sie ihre Interessenskonflikte verschwiegen hatten.

Phenylbutazon

Nachdem 1951 das NSAR Phenylbutazon zugelassen wurde, hat es sich schnell großer Beliebtheit erfreut. Wegen seiner analgetischen, antiphlogistischen und antipyretischen Wirkung wurde es bei allerlei erdenklichen Indikationen eingesetzt. Anfang der 1980er Jahre jedoch wurde mehr und mehr das enorme Nebenwirkungspotenzial deutlich: aplastische Anämien, Magen-Darm-Ulcera, anaphylaktische Schocks und die Agranulozytose. Letztere Wirkungen

sind außerdem von Metamizol, einem Verwandten des Phenylbutazon, bekannt. Daraufhin wurden die zugelassenen Indikationen drastisch eingeschränkt. Auch Mischspritzen wie die sogenannte „Tübinger Bombe“ wurden vom damaligen Bundesgesundheitsamt verboten. Die Kombination aus Phenylbutazon und einem Kortikosteroid waren zur i.m.-Injektion bei Rückenschmerzen sehr verbreitet. Dabei war es allerdings unverhältnismäßig häufig zu gastrointestinalen Blutungen, Ulcera und Perforationen gekommen. Heutzutage gilt Phenylbutazon nur noch als Ersatzmittel beim Versagen anderer Analgetika. Außerdem gilt ein sehr enges Indikationsfenster etwa bei akuten Schüben rheumatischer Erkrankungen oder Gichtanfällen.

COX-2-Hemmer

Zum Jahrtausendwechsel sollte eine neue Ära der Schmerztherapie anbrechen: die COX-2-Hemmer kamen auf den Markt. Sie sollten den Blutungsnebenwirkungen der nichtselektiven NSAR, allen voran ASS, ein Ende bereiten. Die hemmen bekanntlich auch das COX-1-Enzym, das an der Thrombozytenaggregation, aber auch der Regulation der Magensäuresekretion betei-

ligt ist. Die selektiven COX-2-Hemmer, so das Versprechen, sollten nebenwirkungsarm Schmerzen lindern. Doch das Gegenteil war der Fall. Denn das Spiel der COX-Isoenzyme ist komplex. So fungiert COX-2 vermutlich als ein Gegenspieler prothrombotischer Ereignisse im Gefäßendothel. Seine Hemmung wäre gerade für kardiovaskuläre Risikopatienten fatal. So kam es denn auch: Schon kurz nachdem die neuen Arzneien auf den Markt gekommen waren, gab es erste Berichte über kardiale und vasculäre Ereignisse wie Myokardinfarkte, akute Koronarsyndrome, TIA und Insult, bis hin zu Nierenversagen und Todesfällen. Nachdem sich die Berichte häuften und die Behörden zahlreiche Untersuchungen angeordnet hatten, verschwanden zahlreiche COX-2-Hemmer bereits Mitte 2000 wieder vom Markt. Der erste Vertreter, Rofecoxib (Vioxx), hat während seiner Zulassung Milliardenumsätze eingefahren. Heute sind die wenigen verbliebenen Substanzen dieser Klasse nur noch bei ausgewählten Indikationen zugelassen, etwa Arthrose, rheumatoide Arthritis oder Gichtanfällen.

Quellen: [1] JAMA. 2000;283(15):1967-1975.
[2] The Lancet 2002;359(9323): p2072-2077.

Dr. med. Hans Otto Wagner ist Oberarzt am Institut für Allgemeinmedizin am UKE Hamburg und stellv. Sektionsprecher Fortbildung der DEGAM.

Interessenskonflikte: keine für beide Autoren

FAZIT

Diese unvollständige Auswahl zeigt, dass viele der einst umjubelten Pharmaka letztlich nicht die bahnbrechenden Innovationen waren, als die sie zuvor angepriesen wurden. Die Ursache liegt auf der Hand: Sobald neue Therapeutika oder Methoden den klinischen Alltag erreichen, können wir noch gar kein umfassendes Bild von ihnen haben. Deren Zulassungen beruhen oft auf „Beweisen“, die gerade einmal als Indizien taugen. Erst der ärztliche „Routinebetrieb“ liefert das Verdikt. Und allzu oft zeigt sich dann, dass der ehemals erwiesene Nutzen dem Patienten nichts oder nur wenig bringt. Eine schlichte Wahrheit: Wissenschaft ist immer vorläufig. Oder wie der große Theoretiker Karl Popper es nannte: „Ein empirisch-wissenschaftliches System muss an der Erfahrung scheitern können.“