

Der bisherige Misserfolg der Polypill in Indien und anderswo

The Hitherto Failure of the Polypill in India and Elsewhere

Dieter Borgers

Zusammenfassung: Das seit 10 Jahren bekannte Polypill-Konzept hat trotz großem Veröffentlichungs-Impact keine praktische Resonanz gefunden. Dies auch in Indien, wo seit 2009 eine Zulassung existiert. Es werden zunächst die Varianten des Konzeptes dargestellt: Kombinationspräparat in der Sekundärprävention, Hochrisiko-Primärprävention, originale Wald'sche altersbezogene Indikation. Die besondere Situation in Indien wird geschildert. Die möglichen Gründe des Scheiterns werden erörtert und die zukünftige Entwicklung prognostiziert.

Schlüsselwörter: Polypill; kardiovaskuläre Medikation; Misserfolg; Indien; Prognose

Summary: The Polypill concept, known for 10 years, has found no practical response despite great publication impact. This is also true for India, where authorization licence has existed since 2009. The variations of the concept will be shown first: combination pill in secondary prevention, high-risk primary prevention, original Wald-concept with age-related indication. Especially, the situation in India is presented. The possible reasons of failure are set forth and a forecast of the future developments is given.

Keywords: Polypill; Cardiovascular Medication; Failure; India; Forecast

Vor mehr als einer Dekade veröffentlichten Wald und Law [1] das Polypill-Konzept zur medikamentösen kardiovaskulären Prävention. Heute zählt man in Google Scholar 2760 Veröffentlichungen zum Thema, darunter 75 deutsche Beiträge (Mai 2014). Diesem erstaunlichen Veröffentlichungs-Impact steht ein vollkommener Misserfolg in der praktischen Medizin gegenüber. Zulassungen für eine Polypill in Europa und den USA gibt es nicht. Nur in Indien ist ein Präparat (Polycap von Cadila Pharmaceuticals) seit 5 Jahren (2009) zugelassen; ebenso ist in Mexiko ein Präparat erhältlich. Dort ist die formale Zulassung der Einzelsubstanzen für das Kombinationspräparat ausreichend.

Bislang wurden in Indien und Lateinamerika mehr als zehn klinische Studien mit Polypill-Präparaten unterschiedlicher Zusammensetzung durchgeführt (Tab. 1 und [2]). Weitere Studien sind noch in Arbeit [2]. Dabei wurden für die Sekundärprävention keine Endpunkt-Studien als notwendig für die Zu-

lassung einer Polypill erachtet. Im Vergleich dazu hat die amerikanische Federal Drug Administration (FDA) bisher 24 unterschiedliche Zwei-Präparate-Kombinationen und mehrere Drei-Präparate-Kombinationen für jeweils einzelne Risikofaktoren (z.B. Hypertonie) zugelassen, aber noch keine Vier- oder Fünf-Präparate-Kombinationen für mehrere Risikofaktoren, wie sie in der Polypill verwendet werden müssten. Die Häufigkeit der Verschreibungen ist auch in Indien bis heute marginal geblieben.

Das Polypill-Konzept

Wald und Law prägten 2003 den inzwischen universellen Begriff Polypill. Heute hat sich das Wort verselbstständigt und steht für verschiedene praktische Strategien, die Wirksamkeit von Herzkreislauf-Medikamenten zu verbessern. Dies sind:

- in der Sekundärprävention bei Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung

die generelle Verwendung eines Kombinationspräparates über die Risikofaktoren hinweg (Cross-border);

- die Hochrisiko-Kombinationspräparat-Strategie in der sogenannten Primärprävention;
- die originale (radikale) Polypill-Konzeption einer altersbezogenen Indikationsstellung.

Diese drei Varianten werden meistens in einen Topf geworfen, betreffen aber ganz unterschiedliche Sachverhalte, die teilweise auf der gleichen tiefer gehenden Problematik einer klinischen Praxis der Risikofaktoren beruhen.

Kombinationspräparate in der Sekundärprävention

Überspitzt könnte man behaupten, dass die Kardiologen die unbewussten Erfinder der Polypill sind, denn seit circa zwanzig Jahren ist die Multimedikation bei koronarer Herzkrankheit ein fast weltweiter Standard. Ihre Verordnung

Variante	Firma	Indikation	Zusammensetzung (mg)
Red Heart Pill 1	Dr. Reddy's Laboratories	Secondary prevention	ASS (75), Atenolol (50), Lisinopril (10), Simvastatin (20)
Red Heart Pill 2	Dr. Reddy's Laboratories	Primary prevention	ASS (75), Hydrochlorothiazid (12,5), Lisinopril (10), Simvastatin (20)
Polycap	Cadila Pharmaceuticals	Primary prevention	ASS (100), Atenolol (50), Hydrochlorothiazid (12,5), Ramipril (5), Simvastatin (20)
Polycap DS	Cadila Pharmaceuticals	Primary prevention	Atenolol (100), Hydrochlorothiazid (25), Ramipril (10), Simvastatin (40)
Zycad-4	Zydus Cadila Healthcare	Secondary prevention	ASS (75), Atorvastatin (10), Metoprolol (50), Ramipril (5)
Ramitorva	Zydus Cadila Healthcare	Secondary prevention	ASS (75), Atorvastatin (10), Ramipril (5)
Polytorva	USV India	Secondary prevention	ASS (75), Atorvastatin (5), Ramipril (10)
PolyIran 1	Alborz Darou Iran	Primary or secondary prevention	ASS (75), Atorvastatin (20), Enalapril (5), Hydrochlorothiazid (25)
PolyIran 2	Alborz Darou Iran	Primary or secondary prevention?	ASS (75), Atorvastatin (20), Hydrochlorothiazid (25), Valsartan (40)
Polypill	Hypermarcas Brazil	Primary prevention	Atorvastatin (10), Lisinopril (50), Hydrochlorothiazid (12,5)
Trinomia	Ferrer Spain	Secondary prevention	ASS (100), Ramipril (2,5; 5; oder 10), Simvastatin (40)

Tabelle 1 Varianten der Polypill (Dosierung in mg)

in Standarddosierungen, also ohne Titration auf Ziel- oder Idealwerte hin, war eine Art Vorläufer, wenn auch nicht in *einer* Tablette enthalten. Eine Auswahl aus dem Arsenal: Acetylsalicylsäure (ASS) oder ein auf ähnlichem Wirkprinzip beruhendes Präparat, Statin, Betablocker, Hydrochlorothiazid, Calcium-Antagonist, ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) – jeweils in Standarddosierung – finden sich weltweit in jeder entsprechenden Leitlinie.

Die Problematik der jahrelangen Compliance für die vielen Pillen ist aber das ungelöste Problem, weil diese nach sechs Monaten meistens unter 50 % sinkt. Auch ist in ärmeren Ländern, eben dort, wo die Medikation vom Patienten selbst zu zahlen ist, die Compliance so schlecht, dass eine wirkliche Sekundärprävention, die nur über eine jahrelange, regelmäßige Einnahme zu erreichen ist, verhindert wird. Die bisher durchgeführten Studien, vor allem in Indien, haben die Äquivalenz von Einzelpräparaten vs. Polypill gezeigt. Letz-

tere führte auch zu einer um 30 % höheren Compliance. Es wurde daher schon vorgeschlagen, eine Polypill für die Sekundärprävention in die WHO Essential Drug List aufzunehmen [3].

Zumindest die *finanzielle Problematik* der Sekundärprävention könnte durch eine Polypill, deren Jahresbehandlungskosten zwölf Dollar betragen, gelöst werden, weil ja die Einzelsubstanzen jeweils für die Tagesdosis bei 1–3 Cent liegen. Hierzulande erreichen die Medikamentenkosten in der Sekundärprävention mit manchen Kombinationspräparaten leicht vierstelligen Beträge. Allein die Jahrestherapiekosten für Ezimitib erreichen 800 Euro und für ein Fischölpräparat 1500 Euro [4].

Das *konzeptionelle Problem* aber besteht in der Negation von einzelnen Grenzwerten und das Nicht-Titrieren auf diese hin, auf die sich die unmittelbare Behandlung der Risikofaktoren ja immer bezogen hatte [5]. In der Hochrisiko-Primärprävention bei Risikofaktorträgern (ohne KHK) ist heute zwar die Indikationsstellung unter Zugrunde-

legung des Gesamtrisikos Konsens; der nächste Schritt aber, nämlich die multiple Medikation mit einzelnen Risikofaktor-Präparaten und ohne Kontrollen auf Grenz- und Zielwerte, zwar häufig in der Praxis Realität, hat sich in der Konzeption nicht durchgesetzt.

Hochrisiko-Primärpräventions-Strategie

In der ambulanten Versorgung spielt die medikamentöse Behandlung von Risikofaktoren eine herausragende Rolle. Einmal, weil die Mehrzahl der Patienten dort aus älteren Menschen – z.B. über 50 Jahre – besteht, unter denen es kaum noch welche gibt, die keinen – angeblich zu behandelnden – Risikofaktor haben. Historisch haben immer niedriger angesetzte Grenzwerte zu einer Ausweitung der Behandlungsindikationen geführt. Dann aber wurden die einzelnen Risikofaktoren – dem Wissen der Epidemiologie folgend – zu dem heutigen Gesamtrisikokonzept geführt, das die Indikationsstellung zur Behandlung aus



Abbildung 1 Polypill von Cadila, Indien

der Kombination der Risikofaktoren, des Alters und des Geschlechts errechnen lässt [6].

Dies war der erste Schritt zur Relativierung der einzelnen Risikofaktoren, die so unter den Schirm eines relevanten kardiovaskulären Gesamtrisikos (z.B. 15 % 10-Jahresrisiko) gestellt wurden. Dass sich daraus logisch und zwingend die Konsequenz ergibt, auch die in der Behandlung zu erreichenden Zielwerte für einzelne Risikofaktoren zu relativieren, wurde aber in den relevanten Leitlinien nicht realisiert. Der Grund dafür liegt vielleicht darin, dass dann ja die „Kontrollen“ am jeweiligen Patienten wegfallen würden, die den Kern einer klinischen Risikofaktormedizin ausmachen. Dieser „Kontrollverlust“ ist zudem auch dann implizit realisiert, wenn ein Kombinationspräparat angewandt wird, weil nicht mehr einzelne Risikofaktoren titriert werden können.

Dies kann verständlich machen, warum Mediziner weltweit ein „Cross border“-Kombinationspräparat (die Polypill) eher ablehnen. Das entspricht aber einer Inkonsequenz dem nun einmal akzeptierten Gesamtrisiko-Konzept gegenüber. Die vielleicht mehrheitlich vorhandene Ablehnung der Polypill dürfte auch die Zulassung eines solchen Präparates schwierig machen [7]. Dies trotz der Tatsache, dass es heute Studien gibt, die die Vergleichbarkeit des Effektes bei Einnahme der Einzelsubstanzen vs. der entsprechenden Polypill belegt haben. Auf der praktischen Ebene wäre schon

allein die höhere Compliance bei Einnahme einer Polypill ausreichend, die ja der Pferdefuß aller multiplen Langzeitmedikationen ist, um ein solches Präparat zu rechtfertigen.

Zudem wird eine Zulassung aber auch dadurch verhindert, dass Phase-III-Studien mit klinischen Endpunkten verlangt werden. Während in der Sekundärprävention sich die Indikation und Zulassung einfach durch den Status („Koronare Herzerkrankung“ ohne die Überschreitung von Grenzwerten für einzelne Risikofaktoren) konstituiert, ist die Indikation der Verschreibung der Einzelsubstanzen in der Hochrisikostategie an den konkreten Tatbestand von z.B. Hypertonie oder Hypercholesterinämie gebunden. Daher ist eine Polypill nicht durch Analogieschluss auf die Einzelsubstanzen zulassungsfähig. Die feste Dosierung zweier Wirkprinzipien ließe ja eine individuelle Titration nicht zu, bzw. ein Hypertoniker ohne Hypercholesterinämie dürfte sie nicht nehmen. Dieses Dilemma wird erst lösbar, indem das Grenzwert-Denken als eigentlich veraltetes Konzept nicht nur in der Indikationsstellung nach Gesamtrisikokonzept, sondern auch in der Therapiefrage – und damit auch für Fragen der Zulassung – aufgegeben wird.

Das neue Paradigma von Wald

Schon die Gesamtrisikostategie enthielt in der Indikationsstellung eine

implizite Aufhebung der Vorstellung eines fixen Grenzwertes. Dies war jedoch in seiner Konsequenz für Fragen der Behandlung nicht zu Ende gedacht. Wald führte diese Konsequenz durch, indem er zeigte, dass ein Grenzwert – zwischen „gesund“ und „krank“ – in der empirisch perfekt ausgearbeiteten Epidemiologie der Risikofaktoren von vorneherein nicht existiert. All jene, die seit Jahren – mit Unterstützung der Pharmaindustrie – für eine immer bessere präventive Orientierung mit immer niedrigeren Grenzwerten gearbeitet hatten, sahen sich plötzlich ihres Objektes beraubt. Nicht mehr die Kritiker der Massenverschreibung waren die Gegner, sondern jemand, der den Grenzwert aufhob. Damit aber existiert immer ein Risiko: Im alten Denken mit den Einzelrisiken heißt das, die „Hypertonie“ ist immer vorhanden (einmal abgesehen von krankhaft niedrigen Werten). Daraus folgt auch, dass sie – so wie das Cholesterin – nie zum Verschwinden gebracht werden kann und daher als Behandlungsziel nur eine angemessene Gesamtrisikosenkung übrig bleibt.

Und „angemessen“ heißt hier, dass es keinen abstrakt richtigen Idealwert und Zielwert (ohne Krankheit oder Risiko) gibt. Ohne einen solchen benötigt man aber auch keine Kontrollmessungen einzelner Risikofaktoren mehr. Es genügt die Anwendung des risikosenkenden Mittels, dessen Wirksamkeit selbstverständlich in Studien bewiesen sein muss – und es in diesem Fall ja auch ist. Da die Gesamtrisikokonzeption der Konsens ist, müsste ihre analoge Übertragung auf die Behandlungslogik eigentlich selbstverständlich sein. Wenn man ihr jedoch widerspricht, so widerspricht man nicht eigentlich Wald, sondern sich selbst.

Die Relativierung der einzelnen Risikofaktoren kann aber noch weiter getrieben werden, in dem ihre quantitativ-praktische Relevanz konsequenter hinterfragt wird. In den üblichen Risikorechnern zeigt sich das Problem darin, dass das jeweilige Alter das Risiko jenseits der Ausprägung einzelner Faktoren dominiert. Wenn das Zehn-Jahres-Risiko zwischen dem 40. und dem 70. Lebensjahr um den Faktor 100 steigt, jeder andere Risikofaktor das Risiko aber nur verdoppeln bzw. bei drei Faktoren (RR, Cholesterin und Rau-

chen), um das drei- bis fünffache erhöhen kann, ist diese absolute Dominanz deutlich.

Und um die Relevanz dieser nicht beeinflussbaren natürlichen Risiken noch am Beispiel des Geschlechts zu verdeutlichen: Ein Mann mit Idealwerten aller Risikofaktoren hat das gleiche Risiko wie eine gleichalterige Frau mit hoher Risikofaktor-Belastung. Soll und will sie ihr Risiko senken? Argument dafür wäre nur, wenn sie sich an Frauen orientiert, nicht an Männern. Wenn aber das Alter das Gesamtrisiko bestimmt, warum sollte man dann nicht gleich dieses zur Indikationsstellung benutzen? Wald nannte ein Alter von 55 Jahren als ausreichendes Risiko für die Behandlung mit der Polypill.

Weil die Werte nicht mehr kontrolliert werden müssen, braucht es eigentlich auch keine Ärzte mehr, sondern es reicht der Apotheker, wie das in England in der Standard-Simvastatin-Dosis (10 mg) schon der Fall ist. Der Einwand hier gegen lautet: Es bedarf der Kontrolle von unerwünschten Wirkungen (UAW) der Inhaltsstoffe einer Polypill. Dies war auch schon bei Wald bedacht: Es wurden für die vorgeschlagene Polypill Dosen vorgeschlagen, die aus anderen Studien bekannt, faktisch keinerlei UAWs hatten. Statt eines Antihypertonikums wurden daher auch drei verschiedene Substanzen in halber üblicher Dosierung vorgeschlagen (Betablocker, ACE-Hemmer und HTC).

Polypill in Indien

Weil in Indien seit mehreren Jahren ein multifaktorielles Kombinationspräparat angeboten wird, kann dort dessen Markterfolg beurteilt werden. Die Firma Cadila Pharmaceuticals hat nach Durchführung von Äquivalenz-Studien Präparate auf den Markt gebracht. In diesen Kurzzeitstudien wurde vergleichend geprüft, ob die gleichen Risikofaktorsenkungen wie bei Einzelverordnung erreicht werden und auch ob die Nebenwirkungen vergleichbar sind. Endpunkt-Studien sind momentan in Bearbeitung. Die Entwicklung und die Zulassung der Polypill in Indien haben mehrere Gründe:

- die Aufmerksamkeit gegenüber neuen Entwicklungen im Ausland, insbes. England;

- die Initiative des charismatischen Dr. Reddy (Arzt und Inhaber der Firma Dr. Reddy) und von Salim Yusuf (indischer Kardiologe und klinischer Epidemiologe, McMaster University, Kanada);
- das besondere Selbstbewusstsein der indischen Generika-Industrie;
- die große Bedeutung billiger Generika auf dem indischen Arzneimittelmarkt;
- die dort allgemein größere Verbreitung von Kombinationspräparaten.

In Bezug auf die Polypill führt dies aktuell zu der Situation, dass die beiden Firmen, die sich explizit auf die Entwicklung einer solchen konzentriert hatten – Dr. Reddy und Cadila – im indischen Pharmamarkt enttäuscht wurden, sodass Dr. Reddy das Thema Polypill wieder fallen gelassen hat, während die Firma Cadila, auch mit Unterstützung des Wellcome Trust (bedeutende englische Stiftung), das Thema weiter verfolgt. Darüber hinaus gibt es Firmen, die sozusagen eine Polypill „von unten“ hervorbringen, indem sie in der indischen Tradition und Vorliebe für Kombinationspräparate einfach häufig gemeinsam verordnete Präparate in eine Tablette verpacken, ohne sich um die theoretischen Grundlagen eines Polypill-Konzeptes zu kümmern, also diese „Pillen“ nicht unter diesem Konzept-Namen vermarkten.

Es liegen bisher keine Untersuchungen vor, wie häufig und mit welchen Erfahrungen die Polypill in Indien verschrieben wird. Um dem Problem näher zu kommen, sollen hier Ergebnisse einer Studie mit Daten des Arzneimittel-Marktforschungsunternehmens IMS dargestellt werden. Die Studie beruht auf einer repräsentativen Auswahl von 4.000 der 18.000 indischen Grossisten, die Apotheken beliefern und deren Umsätze von IMS aufgezeichnet werden [8]. Im Januar 2010 (aktuellste Zahlen) wurden ca 4 Millionen Monatsdosen Statine ausgeliefert. 1,2 Millionen davon waren Kombinationspräparate (jeweils 30 Tabletten) und davon wiederum 47.000 Monatsdosen mit einem Kombinationspräparat von Statin, Plättchenaggregationshemmer und ARB oder ACE-Hemmer – eine quasi minimale „Polypill“. Die von Cadila explizit als Polypill mit fünf Substanzen auf den Markt gebrachte Polycap, taucht noch nicht in der Sta-

tistik auf, weil sie noch nicht lange genug zugelassen war. Diese Studie sollte primär nachweisen, dass in Indien zu wenig Statine verordnet werden. Die DDDs (defined daily dose) liegen unter 1 % der Bevölkerung im Vergleich zu mehr als 10 % in Westeuropa. Somit ist bisher auch in Indien, obwohl man dort auf die führende Rolle stolz ist, die Polypill mehr ein intellektuelles Unternehmen, nicht aber ein Geschäftserfolg.

Die in Indien und international durchgeführte Endpunktstudie TIPS 3 – in der Nachfolge der Tips-Studien unter Salim Yusuf – beinhaltet drei Arme:

- ein Arm Vitamin D (Osteoporose),
- ein Arm Acetylsalicylsäure (Krebs und kardiovaskulär) und
- ein Arm Polycap: HTC, Atenolol, Ramipiril, Simvastatin (Polypill) bei Personen älter als 55 Jahre (Männer) bzw. älter als 60 Jahre (Frauen). Diese wird 2019 beendet sein [2].

Ein zweiter nicht veröffentlichter Primärpräventionsversuch (Hope-3) verwendet Rosuvastatin und Candesartan/HTC [2]. Dies wäre eine amputierte Polypill mit patentgeschütztem Statin (das Patent läuft 2016 aus).

Wahrscheinlich wird es in Zukunft sowohl in Indien als auch in anderen Ländern eine immer größere Anzahl von verschiedenen Kombinationspräparaten mit unterschiedlicher Kombination von Wirkprinzipien, Dosierungen und Einzelsubstanzen geben. Aus der einen Polypill hat sich dann eine Vielfalt ergeben. Dies wird sich aber eher dahingehend auswirken, dass bei solchen Präparaten weiter Werte kontrolliert und Zielwerte verfolgt werden. Damit wäre der klinisch-epidemiologische Kern des Konzeptes von Wald und der darin enthaltenen Logik aber nicht verwirklicht.

Gründe des Misserfolges

Pharmaindustrie

Obwohl einige Patente auf Polypill-Konzepte existieren, ist natürlich im Kern die Idee nicht patentierbar, weil Kombinationspräparate schon immer existierten und konkret alle möglichen Kombinationen und Dosierungen denkbar sind. Für die Generika-Hersteller ist es auch unüblich und entspricht nicht

Prof. Dr. med. Dieter Borgers ...



... geb. 1947. Arbeitsgebiete: Kardiovaskuläre Prävention, Primärversorgung, Epidemiologie chronischer Krankheiten, Arbeits- und Umweltmedizin. 2010–2013 Gastprofessur an der Sri Ramachandra University, Chennai, Indien. Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Allgemeinmedizin der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf.

ihrer Identität, grundlegend neue Methoden, sondern nur althergebrachte Substanzen einzuführen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Protagonisten der Polypill kaum einen Hersteller finden konnten. Die von Cadila in Indien vermarktete Polycap ist auch das Ergebnis der finanziellen und ideellen Unterstützung durch den Wellcome-Trust als englische nicht-kommerzielle Stiftung. Hinzu kommt als entscheidendes Argument, dass die Einzelsubstanzen alle ohne Patentschutz und für einen minimalen Preis herstellbar sind und verkauft werden müssten. In einer solchen Situation werden sich die Generika-Hersteller schwer tun und sich einem Konzept verweigern, das – insbesondere in der 3. Welt – sehr hilfreich wäre.

Ärzte

Die Vereinfachung der Behandlung ohne Titrieren und Kontrollmessungen sollte eigentlich für Ärzte ein attraktives Angebot sein. Es nimmt aber auch aus der Arzt-Patient-Beziehung den üblichen kommunikativen Inhalt. Die kommunikative Leere eines nackten und abstrakten Risikodiskurses, quasi wie eine Public-Health-Maßnahme, ist für eine klinische Medizin unattraktiv, da als „Aufhänger“ ja das unweigerliche Auf und Ab von Blutdruck und Cholesterin wegfällt. Ohne die als notwendig dargestellten Kontrollen von erreichten Werten würde zudem der Arzt fast überflüssig – zumindest wird dies befürchtet.

Risikofaktor-Patienten

Die feste kulturell-historische Verankerung der Risikofaktoren in der heutigen Lebenswelt macht ihr relatives Verschwinden zu einem psychologischen Verlust, der unattraktiv ist. Das Vermischen und Abtauchen der getrennt gesehenen Entitäten – als gäbe es keinen Bluthochdruck und keine Hypercholes-

terinämie mehr – erscheint wie ein Tuschenspielertrick, der unglaublich ist.

Alter als Indikation?

Mehr als alles andere ist die – in der Wald'schen Konsequenz – rein durch das Alter hergestellte Indikation eine Provokation. Niemand möchte das Alter per se zur Pathologie machen, was hier ja explizit passiert. Dass dies heute implizit in der Risikofaktormedizin radikal dadurch geschieht, dass Grenzwerte im höheren Alter fast immer überschritten werden und auch der Risikorechner sich so verhält, verweist auf ein Problem, das tiefer liegt. Wenn man diesem Einwand folgt, darf man den Einfluss des Alters nicht zur Kenntnis nehmen bzw. dessen Risiko herausrechnen. Wald müsste das jeweils höhere Risiko mit steigendem Alter als natürlich akzeptieren und die Polypill aufgeben. Diejenigen, welche aber „normale“ Risikofaktorwerte behandeln, müssten den Selbst- und Patientenbetrug beenden, hiermit eine spezielle Pathologie zu kurieren.

Und die Risikorechner dürften kein festes absolutes Risiko zur Indikation mehr enthalten, sondern für jedes Alter müsste das jeweils natürliche, durch das Alter (modifiziert für jedes Geschlecht) vorgegebene Risiko – und sei es noch so hoch – als solches akzeptiert werden. Ob dann und bei welcher relativen oder absoluten Risikoerhöhung durch erhöhte Werte darüber – also über das Alter hinaus – eine Indikation gegeben wäre, ist schwierig zu beantworten.

Wer also das mit dem Altern verbundene höhere kardiovaskuläre Risiko als gegeben und nicht als krankhaft akzeptiert, muss die Altersindikation ablehnen, aber dann bitte auch genauso grundsätzlich die momentan genutzten Risikorechner und die Behandlung von Werten, die das Normale zur medizinischen Indikation erheben. Wenn man

aber eher technokratisch der Meinung ist, dass in der Medizin nur das Risiko zählt und seine Reduktion entscheidend, und die Frage einer Normalität des Alterns überflüssig und veraltet, muss man Wald recht geben [9].

Pharmakologie

Die Pharmakologie steht Mischpräparaten aus guten Gründen primär skeptisch gegenüber. In speziellen Gegebenheiten wie der modernen Aids- und Tuberkulose-Behandlung mit Kombinationspräparaten ist die generelle Ablehnung aufgegeben worden. Für eine so allgemeine Indikation wie das Herz-Kreislauf-Risiko könnte es aber so aussehen, als ob man das Prinzip dann überhaupt aufgeben würde. Das Dilemma besteht ja darin, dass einerseits die vielen heute parallel indizierten und verordneten Präparate zu einem so hohen täglichen „Pill-count“ führen, dass die zu vermeidende Polypharmazie zu einer evidenzbasierten Regel geworden ist; andererseits ist die in der Polypill enthaltene Vereinfachung schwer zu akzeptieren, weil sie scheinbar diese „Fehlentwicklung“ als Ausgangspunkt für ein rationales Vorgehen benutzt.

Gesundheitspolitik und Krankenkassen

Ein extrem kostengünstiges Medikament und eine mögliche weitere Kostenminderung durch weniger Arztbesuche usw. sind natürlich primär höchst attraktiv. Wenn kein Interesse seitens der Pharmaindustrie existiert, könnte eine Einführung durch Druck und Hilfe der Gesundheitspolitik und Krankenkassen erfolgen. Wahrscheinlich ist die Situation aber wegen der tief in medizinische und wissenschaftliche Grundsatzfragen führenden Debatte zu heikel für eine öffentliche Unterstützung.

Fazit

Wenn man die geschilderten Probleme als Geburtswehen eines neuen Paradigmas ansieht, so ist es möglich, dass im nächsten Jahrzehnt doch noch ein praktischer Erfolg herbeigeführt wird. Der epidemiologischen Natur des ganzen Risikofaktorkonzeptes ist das Polypill-Konzept kongruent und damit rational.

Vielleicht aber taugt das Risikofaktor-konzept primär nicht für eine klinische Anwendung. Dann hätte der Misserfolg der Polypill dies noch einmal verdeutlicht [10].

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dieter Borgers
Institut für Allgemeinmedizin
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Dieter@Borgers.info

Literatur

1. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419–232
2. Yusuf S, Attaran A, Bosch J, et al. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. *Eur Heart J* 2014; 35: 353–64
3. Antrag zu einer Polypill in der Sekundärprävention für die Essential Drug List der WHO http://www.who.int/entity/selection_medicines/committees/expert/19/applications/FDCCardio_12_A_Ad.pdf?ua (letzter Zugriff am 12.05.2014)
4. GEK-Arzneimittelreport 2012
5. Borgers D. Eine neue Auffassung des kardiovaskulären Risikos und ihre Folgen für die Medizin. *Z Allg Med* 2007; 83: 365–72
6. Sadowski E, Krones T, Keller H, Sönichsen AC, Baum E, Donner-Banzhoff N. ARRIBA-Herz: Gemeinsame Entscheidungsfindung und evidenzbasierte Herz-Kreislaufprävention in der Praxis. *Z Allg Med* 2006; 82: 7
7. de Cates AN, Farr MRB, Wright N, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database SystRev* 2014–4; CD009868
8. Choudhry NK, Dugani S, Shrank WH, et al. Despite increased use and sales of statins in India, per capita prescription rates remain far below high-income countries. *Health Aff (Millwood)* 2014; 33: 273–82
9. Wald NJ, Wald DS. The polypill concept. *Heart* 2010; 96: 1–4
10. Borgers D, Das Risikofaktormodell der Arteriosklerose und die praktische Medizin. In: *Jahrbuch für kritische Medizin* 31, Berlin: Argument 1999; 7–17



DEGAM-Leitlinien frei im Netz

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) stehen frei im Internet zur Verfügung. Die wissenschaftlich fundierten und vor der Veröffentlichung in Praxen erprobten DEGAM-Leitlinien richten sich nicht nur an Hausärzte, sondern auch an Patienten und Praxismitarbeiter. Neben der Langversion gibt es eine Kurzfassung als laminierte, zweiseitige Tischkarte im A5-Format. Mehrere tausend Leitlinien-Sets werden in Praxen und Universitäten in der täglichen Arbeit mit Patienten eingesetzt. Alle Module können auf der DEGAM-Leitlinien-Homepage (www.degam-leitlinien.de) oder auf der Homepage der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, <http://leitlinien.net/>) bei Bedarf heruntergeladen und ausgedruckt werden.

Kontakt:

Philipp Leson
DEGAM-Bundesgeschäftsstelle
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Telefon: 069 65007245
Fax: 069 68974602
E-Mail: presse@degam.de
Homepage: www.degam.de

Dr. phil. Anja Wollny
DEGAM-Geschäftsstelle „Leitlinien“
c/o Institut für Allgemeinmedizin
Universitätsmedizin Rostock
Doberaner Str. 142
18057 Rostock
Telefon: 0381 4942484
Fax: 0381 4942482
E-Mail: degam.leitlinien@med.uni-rostock.de