

Den Bock zum Gärtner!

Wie der Gemeinsame Bundesausschuss die falschen Ärzte mit Kompetenz ausstattete

To Get the Fox to Guard the Chickens

How the Federal Joint Committee Equipped the Wrong Doctors With Competencies

Günther Egidi¹, Uwe Popert²

Zusammenfassung: Der Gemeinsame Bundesausschuss entschied, dass PCSK9-Antikörper nur von Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen und Lipid-Ambulanzen verordnet werden dürfen. Die Autoren kritisieren an dieser Entscheidung, dass trotz ungenügender Evidenz ausgerechnet die Fachgruppen verordnen dürfen, die eine kritische Haltung zu dieser Substanzgruppe am ehesten vermissen lassen.

Schlüsselwörter: PCSK9-Antikörper; Cholesterin; Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL-Titration; Fixdosis Statin

Summary: The German Federal Joint Committee decided that PCSK9 antibodies may be prescribed only by cardiologists, nephrologists, diabetologists, and lipid ambulances. The authors criticize that despite inadequate evidence just these specialists lack a critical approach.

Keywords: PCSK9 antibodies; cholesterol; German Federal Committee; LDL titration; fixed dose statin

Vorbemerkung

Der folgende Artikel bezieht sich auf einen Leserbrief der beiden Autoren an die Nachrichten der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen (KVH aktuell) zu einem Artikel von Dr. med. Jürgen Bausch [1] und bringt den Briefinhalt in einen erweiterten Zusammenhang.

Hintergrund

Derzeit drängen pharmazeutische Unternehmen mit neuen Substanzen und Substanzgruppen auf den lukrativen Markt für Lipidsenker. Eine dieser Gruppen sind die monoklonalen Antikörper des Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9-Antikörper). Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9 binden sich in der Leber an LDL-Rezeptoren und werden gemeinsam mit diesen in der Leber abgebaut.

Mithilfe von gegen die Konvertasen gerichteten Antikörpern – in Deutschland bislang zugelassen sind Evolocumab (Repatha®) und Alirocumab (Praluent®) – werden die Konvertasen gehemmt. Diese PCSK-Antikörper ver-

mögen, das LDL im Vergleich zu einer Statin-Behandlung noch einmal drastisch um über die Hälfte zu senken [2]. Die Tagestherapiekosten betragen – vor den Preisverhandlungen – rund 9.500 Euro und würden damit die Lipid-Therapie massiv verteuern [3].

Im Informationsblatt der KV Hessen erschien im September unter der Schlagzeile „Lipidmanagement: Das Ende der Statine?“ ein Artikel von Dr. med. Jürgen Bausch, gegen den sich der folgende Leserbrief der Autoren richtet.

Leserbrief

„Jürgen Bausch beschreibt und begrüßt den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zu den monoklonalen Antikörpern des Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9-Antikörper). Korrekt stellt er zwar dar, dass ein Nutzen hinsichtlich einer Senkung von kardiovaskulären Ereignissen und Sterblichkeit noch nicht gezeigt werden konnte – wobei das Wörtchen „noch“ ein wenig verräterisch daher kommt, suggeriert es doch, dass es einen solchen

Nutznachweis schon noch geben werde. Woher der Autor diese Hoffnung nimmt, ist sein Geheimnis – de facto gibt es bislang überhaupt keinen Nachweis, dass diese neue und sehr teure Substanzgruppe außer Lipidkosmetik irgendeinen Nutzen hat. Untersuchungen von Sekundärdaten aus Studien bis zu 78 Wochen Dauer erbrachten keine Vorteile gegenüber einer hochdosierten Behandlung mit anderen Lipidsenkern (Statine, Ezetimib). Valide Studien zur – notwendigen – Langzeitverträglichkeit der Antikörper-Therapien fehlen ebenfalls. Aussagekräftige Studienergebnisse werden nicht vor 2018 erwartet [4].

Man könnte nun zugestehen, dass ein solcher Nutznachweis z.B. auch für die Lipidapherese bei Menschen mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie fehlt. Weil diese Erbkrankheit so selten ist, wird es möglicherweise nie genug Daten geben, um einen Nachweis aus randomisierten Studien zu erbringen. In dieser Situation werden die Betroffenen möglicherweise froh sein, wenn es eine medikamentöse Alternative zur durchaus invasiven Lipidapherese geben kann.

¹ Gemeinschaftspraxis für Allgemeinmedizin, Bremen

² Arzt für Allgemeinmedizin, Kassel

DOI 10.3238/zfa.2017.0499-0501

Was aber die G-BA-Beschlüsse vom 9.2. bzw. 26.4.2016 unseres Erachtens zum Skandal macht, ist die Tatsache, dass hier nicht nur für eine kleine Gruppe Betroffener eine Art Schlupfloch geschaffen, sondern stattdessen ein Scheunentor sperrangelweit geöffnet wurde: Die PCSK9-Antikörper dürfen eben nicht nur bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, sondern auch bei nicht-familiärer und gemischter Dyslipidämie verordnet werden. Voraussetzung: „trotz diätetischer und medikamentöser Therapie mit Statinen konnte das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden“. Explizit werden gesicherte vaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Nieren- und Herzinsuffizienz als Indikationen genannt. Die Berechtigung zur Verordnung wurde auf Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen und Lipid-Ambulanzen eingeschränkt.

Mit diesem Beschluss wurden a) die Indikationen trotz fehlender Belege massiv ausgeweitet, und b) wurde der Bock zum Gärtner gemacht. Die Vorgabe einer ungenügenden Senkung des LDL-Cholesterins reflektiert eine von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der DEGAM in etlichen Stellungnahmen und Sondervoten [5] kritisierte Strategie in der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen: Bislang konnte weltweit in keiner Interventionsstudie der Nutzen einer nach LDL-Titration gesteuerten lipidsenkenden Behandlung nachgewiesen werden [6]. Auch in Alltagskohorten von KHK-Patienten konnte bislang kein Nutzen für eine LDL-Senkung unter 70 mg% festgestellt werden. Dass nun mit Kardiologen, Diabetologen, Endokrinologen und Lipidambulanzen ausgerechnet diejenigen Fachgesellschaften zur Verordnung der PCSK9-Antikörper autorisiert werden sollen, die sich für eine Strategie der LDL-Dosis-Titration aussprechen, lässt eine ungute Entwicklung befürchten: Es könnte zu einem unkritischen Einsatz einer Substanzgruppe kommen, deren mögliche Schadefekte noch gar nicht abzusehen sind. Beispielsweise wissen wir nicht, was eine massive Senkung des für die Synthese vieler Hormone als Basis dienenden Serum-Cholesterins für unerwünschte Wirkungen beispielsweise durch Immunmodulation haben könnte.

Hinzu kommt die ausgesprochen prekäre Abhängigkeit der genannten

Dr. med. Günther Egidi ...



... Arzt für Allgemeinmedizin, seit 1999 in hausärztlicher Gemeinschaftspraxis in Bremen niedergelassen; Sprecher der Sektion Fortbildung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).

Fachgesellschaften von der Pharmaindustrie: Beispielsweise bezieht die ESC (*European Society of Cardiology*) als maßgeblicher europäischer Leitlinienproduzent über 80 % ihrer Einnahmen von der Industrie. Belege für eine bessere Informiertheit der genannten Spezialistengruppen im Vergleich zu Hausärzten fehlen dagegen völlig.

Dass nun Jürgen Bausch den G-BA-Beschluss klug nennt, lässt sich aus wissenschaftlicher Sicht kaum erklären. Man kann nur hoffen, dass bei seiner Haltung persönliche Interessenkonflikte keine Rolle spielen“.

Nachtrag 1

Der von den beiden Autoren dieses Artikels kritisierte Jürgen Bausch beschwert sich in einer Replik auf unseren Leserbrief folgendermaßen: er „habe ...berichtet, ohne für dieses Prozedere verantwortlich zu sein. Die dabei bezogenen Prügel der beiden Leserbriefautoren, denen offenbar die ganze Richtung nicht passt, muss ich ertragen, obwohl die Herren genau genommen den Sack geschlagen haben, aber den Esel meinten. Immerhin muss ich noch dankbar sein, denn bei den Persern wurde dem Überbringer schlechter Nachrichten gleich der Kopf abgeschlagen. Für die persönlichen Unterstellungen sind jedoch keine evidenzbasierten Belege vorgebracht worden. Ein auffälliger Befund, wo sich doch beide Autoren als ausgewiesene Experten und absolut linitreue Exegeten der evidenzbasierten Medizin ausschließlich das Bewerten von Fakten auf ihre Fahne geschrieben haben. Über diese ironische Anmerkung hinaus gestatte ich mir allerdings den Hinweis, dass das persönliche Verunglimpfen von Meinungsabweichlern derzeit in Politik und Gesellschaft einen bedrohlichen Umfang entwickelt hat. Das Verfolgen von Häretikern durch Fanatiker zieht sich durch die Geschichte des Abendlan-

des mit immer gleichem Ergebnis: Unfreiheit und Ungleichheit. Genau diese Entwicklung wollen wir alle nicht.“ [7]

Uns ist nicht klar, worauf sich Herr Bausch in seinem Furor bezieht. Wir haben ihn in seinem KVH-Artikel als Apologeten der G-BA-Entscheidung wahrgenommen, dies kritisiert und die Hoffnung geäußert, dass hierbei persönliche Interessenkonflikte keine Rolle gespielt haben mögen. Diesbezüglich sind wir leider immer noch nicht besser informiert worden.

Nachtrag 2

Inzwischen wurde die FOURIER-Studie veröffentlicht, die den Nutzen des PCSK9-Antikörpers Evolocumab untersuchte [8]. 27.564 Patienten nach kardiovaskulärem Ereignis bzw. bei diagnostizierter peripherer AVK erhielten Evolocumab oder Placebo zusätzlich zu einem Statin. Nach 2,2 Jahren war das LDL auf 30 mg/dl (unter Statin-Monotherapie auf 92 mg/dl) gesenkt worden. Der primäre Sammelendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Infarkt, Schlaganfall, Klinikeinweisung wegen instabiler Angina und koronarer Revaskularisation lag unter Evolocumab bei 11,3 vs. 9,8 % entsprechend einer absoluten Risikosenkung um 1,5 %. Kardiovaskuläre (1,8 vs. 1,7 %) und Gesamtsterblichkeit (3,2 vs. 3,1 %) wurden nicht signifikant beeinflusst.

Mit anderen Worten: Nach den Erkenntnissen dieser Studie lebten Hochrisiko-Patienten, die sich Evolocumab injizieren, trotz intensivster LDL-Senkung nicht einen Tag länger. Noch wichtiger: Subgruppenanalysen im Anhang der Studie zeigen, dass bei europäischen Patienten kein einziger der Endpunkte signifikant beeinflusst wurde [9]. Das Fazit des Arznei-Telegramms: „2 Mio. Euro pro verhindertes Ereignis, kein Einfluss auf die Sterblichkeit, Nutzen in Europa unsicher, ...“.

Das hinderte einige Fachgesellschaften nicht daran, schon vorab Empfehlungen zugunsten der PCSK-9-Antikörper bzw. zur Kritik an Statinen abzugeben [10, 11]. In einem aktuellen BMJ-Artikel [12] wird nachgewiesen, wie die Hersteller der neuen Substanzen Einfluss auf die Empfehlungen dieser

Fachgesellschaften (z.B. die EAS) nehmen.

Interessenkonflikte: Wir haften als Kassenärzte für die Kosten der von uns verursachten Verordnungen mit unserem Honorar. Weitere Interessenkonflikte liegen nicht vor.

Korrespondenzadresse

Dr. Günther Egidi
Arzt für Allgemeinmedizin,
Huchtinger Heerstraße 24
28259 Bremen
Tel.: 0421 9888280
guenther.egidi@posteo.de

Literatur

1. Bausch J. Lipidtherapie: Der G-BA springt über seinen Schatten. KV Hessen aktuell 2016; 21: 5–11
2. Navarese E, Kołodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 40–51
3. www.g-ba.de/downloads/39-261-2620/2016-06-16_AM-RL-XII_Evolocumab_D-181_Aenderung_BAnz.pdf (letzter Zugriff am 23.05.2017)
4. McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22: 641–53q
5. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Langfassung, 3. Auflage, Version 1, Dez. 2014. www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/archiv/khk-3aufl-vers1-lang.pdf (letzter Zugriff am 20.04.2017)
6. Leibowitz M, Karpati T, Cohen-Stavi CJ, et al. Association between achieved low-density lipoprotein levels and major adverse cardiac events in patients with stable ischemic heart disease taking statin treatment. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1105–13
7. Bausch J. KV-Hessen Aktuell 2017; 22: 39
8. Sabatine M, Giugliano R, Keech A, et al for the FOURIER steering committee and investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22
9. NN. 2 Mio Euro pro verhindertes Ereignis, Nutzen in Europa unsicher, kein Einfluss auf die Sterblichkeit ..zur FOURIER-Studie mit Evolocumab. *Arzneitelegramm* 2017; 48: 34–6
10. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian consensus working group update (2016). *Can J Cardiol* 2016; 32: S35–66
11. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. on behalf of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2016; 0: 1–11
12. Hawkes N. An endorsement of PCSK9 inhibitors funded by ... their manufacturers. *BMJ* 2017; 356: j712



DEGAM-NEWSLETTER

Immer gut informiert

Seit einigen Jahren verschickt die DEGAM-Bundesgeschäftsstelle exklusiv an die Mitglieder den E-Mail-Newsletter DEGAM aktuell. Dieser Informationsdienst beinhaltet Neuigkeiten aus dem Präsidium, den Sektionen und Arbeitsgemeinschaften sowie der Leitlinien-Geschäftsstelle und der JADE. Auch aktuelle Mitteilungen zu den Rubriken Personalien, Veranstaltungen und Stellenausschreibungen finden sich im Newsletter. Die bisher versandten Ausgaben können im passwortgeschützten internen Bereich unter

www.degam.de

eingesehen werden. Sind auch Sie an den aktuell in der DEGAM diskutierten Themen und Entwicklungen interessiert? Schicken Sie einfach eine E-Mail mit dem Betreff „DEGAM aktuell“ an:

geschaeftsstelle@degam.de