

DER ARZNEIMITTELBRIEF

www.der-arzneimittelbrief.de

Unabhängiges
Informationsblatt



Gegründet von
H. Herxheimer, M. Schwab,
H.-W. Spier
Herausgeber
Dietrich von Herrath,
Wolf-Dieter Ludwig,
Walter Thimme

Schriftleitung
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,
Jochen Schuler, Walter Thimme
Mitarbeiter
Josefa Lehmkne, Andreas Michalsen

Jahrgang 44
Nr. 2
Berlin
Februar 2010

Kardiovaskuläre Implantate – Qualität ihrer Zulassungsstudien und Evidenz der Ergebnisse [CME]

Zusammenfassung: Zwei aktuelle Studien legen dar, dass die Effektivität, insbesondere aber die klinische Sicherheit kardiovaskulärer Implantate vor ihrer Marktzulassung (noch) schlechter untersucht ist als die von Arzneimitteln. Die hohen Qualitätsanforderungen an Design und Durchführung von Arzneimittelstudien lassen sich nicht ohne weiteres auf Implantatstudien übertragen. In Anbetracht dieser Schwierigkeiten und des rasch wachsenden, sehr kostenintensiven und nicht selten auch ethisch sensiblen Bereichs ist es besonders wichtig, dass Studien zu Implantaten sorgfältiger prospektiv geplant werden und Qualitätskriterien erfüllen, die an die jeweilige Situation adaptiert sind. Nach der Marktzulassung könnten kontrollierte vollständige Register solcher Implantationen die vorhandenen Lücken im Qualitätsvergleich schließen im Sinne einer „Implantat-Vigilanz“. Die dazu notwendigen Informationen zur Häufigkeit von Reoperationen wegen Komplikationen oder technischer Defekte liegen (unveröffentlicht) bei den Kostenträgern.

Zwei aktuelle US-amerikanische Studien untersuchten die Qualität der Daten, die von den Herstellern kardiovaskulärer Implantate (Devices) in ihren Zulassungsanträgen an die FDA vorgelegt wurden, und kommen zu dem Schluss, dass die Marktzulassung oft trotz ungenügender Evidenz erfolgt. Die Untersuchungen umfassten unter anderen die Zulassungen folgender - heterogener - Gruppen von Implantaten: koronare und nicht-koronare Stents, endovaskuläre Grafts, intrakardiale Implantate (z.B. Okkludersysteme für Vorhofseptumdefekte), Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren, linksventrikuläre Unterstützungssysteme („Bridge-to-Transplant-Devices“).

Die erste Untersuchung (University of California, San Francisco) bewertete systematisch 123 öffentlich einsehbare „Summaries of Safety and Effectiveness Data“ (SSED) von 78 kardiovaskulären Implantaten, die von der FDA zwischen Januar 2000 und Dezember 2007 zugelassen wurden (1). Bereits aus diesen Zahlen geht hervor, dass jedem Zulassungsantrag im Mittel nur 1,6 Studien zugrunde liegen (bei 65% überhaupt nur eine, maximal fünf). Gerade mal 27% dieser Studien waren randomisiert, nur 14% verblindet. Von allen in diesen Studien untersuchten Endpunkten waren 88% Surrogatparameter, nur knapp mehr als die Hälfte hatten einen Vergleich mit einer Kontroll-Guppe, und 31% der Kontrollen waren retrospektiv. Die mittlere Patientenzahl lag bei 308 pro Studie, wobei 80% der SSED die Patientenzahl überhaupt nicht erwähnen. Die Autoren weisen auf den hohen Anteil von post-hoc-Analysen und die teilweise großen Diskrepanzen zwischen den Zahlen eingeschlossener und

Inhalt

Kardiovaskuläre Implantate – Qualität ihrer Zulassungsstudien und Evidenz der Ergebnisse	9
Arzneimittel können das Sturzrisiko bei älteren Menschen erhöhen	10
Blutungen aus peptischen Ulzera bei Patienten mit kardio- oder zerebrovaskulären Krankheiten. ASS weiter einnehmen oder pausieren?	11
Zusätzliche Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei Clostridium-difficile-assoziiertes Diarrhö?	12
Morbus Whipple: Ceftriaxon genauso wirksam wie Meropenem	12
Optimaler HbA _{1c} -Zielwert bei Diabetes mellitus Typ 2 weiter umstritten	13
Sind erhöhte Serumkonzentrationen von CRP oder Lipoprotein (a) kardiovaskuläre Risikofaktoren?	14
Informationen zu Wirksamkeit und Schäden verschreibungspflichtiger Arzneimittel, die niemals die Ärzte in den USA erreichen.	15
So lange darf es nicht dauern. Zur Aussetzung der Marktzulassung von Sibutramin	15
Leserbrief	
Nochmals: Was tun bei Statin-Unverträglichkeit?	16
Erratum	16

per-protocol analysierter Patienten hin. Die zweite - differenziertere - Untersuchung (2) stammt vom Medical Device Safety Institute des Beth Israel Deaconess Medical Center in Boston sowie Wissenschaftlern der Division of Cardiovascular Devices der FDA. Sie überprüfte alle Zulassungsanträge für kardiovaskuläre Implantate, über die die FDA von Januar 2000 bis Dezember 2007 zu entscheiden hatte. Den Autoren standen - im Unterschied zur ersten genannten Studie - nicht nur die öffentlich einsehbaren SSED, sondern die vollständigen Akten mit allen Studiendaten der bei der FDA eingereichten Zulassungsanträge zur Verfügung. Insgesamt wurden 88 Zulassungsanträge für kardiovaskuläre Implantate (davon 77,3% permanente Implantate) analysiert, denen 132 klinische Studien zugrunde lagen. Die mittlere Patientenzahl pro Studie lag bei 283, davon waren 232 Implantat-Empfänger. Angaben zu relevanten Komorbiditäten fanden sich nur in einem Teil der Studien (z.B. zu KHK nur in 51%, zu Diabetes nur in 37% und zu Nikotinabusus nur in 32% der Studien). Die Autoren überprüften die Studien auf ihre Datenqualität, wobei eine Studie als qualitativ hochwertig erachtet wurde, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: A = klar definierter primärer Endpunkt für Effektivität; B = klar definierter primärer Endpunkt für Sicherheit mit jeweils spezifischen Analysezeitpunkten; C = „Drop-out-Rate“ unter 10%. Diese Kriterien erfüllten nur A = 81,8%, B = 60,2% und C = 77,3% der Studien. Es wurden auch Implantate aus unterschiedlichen kardiovaskulären Anwendungsgebieten (s. Tab. 1) verglichen, wobei die Autoren in Anbetracht der sehr unterschiedlichen Implantate und Studiendesigns hier zur vorsichtigen Interpretation raten.

Zs B
1375
ZB MED