

Die letzten Jahre im Überblick

Fortschritte in der Hämatologie

Die Hämatologie beschäftigt sich mit malignen und benignen Krankheiten des Blutes inkl. Gerinnung. Zur Hämatologie gehören auch die labortechnische hämatologische Diagnostik und die Transfusionsmedizin. In all diesen Bereichen konnten in den letzten Jahren hervorragende Fortschritte erzielt werden. Nicht zu vergessen, die Tumore des Blutbildungssystems haben die moderne Krebstherapie begründet, die Leukämiebehandlung stand dabei am Anfang, wohl wegen der guten Zugänglichkeit der malignen zirkulierenden Zellen im Blut. Anstatt diese Fortschritte heute begeistert zu feiern, muss aber zunehmend über die ökonomischen und gesundheitspolitischen Implikationen derselben diskutiert werden.



Prof. Dr. med.
Jakob Passweg
Basel

Prof. Dr. med.
Andreas Buser
Basel

Prof. Dr. med.
Dimitrios Tsakiris
Basel

L'hématologie traite des maladies malignes et bénignes du sang, y compris la coagulation. L'hématologie comprend également le diagnostic hématologique en laboratoire et la médecine transfusionnelle. D'excellents progrès ont été réalisés dans tous ces domaines ces dernières années. Sans oublier que les tumeurs du système hématopoïétique ont établi la thérapie moderne du cancer, le traitement de la leucémie était au début, probablement en raison de la bonne accessibilité des cellules malignes circulantes dans le sang. Cependant, au lieu de célébrer ces progrès avec enthousiasme aujourd'hui, il faut de plus en plus en discuter des implications économiques et de politique de santé qui en découlent.

Das Gesundheitswesen hat in den letzten Jahren eine massive Teuerung erfahren und die Krankenkassenprämien stossen jetzt an die Grenze der Belastbarkeit der einzelnen Haushalte. Der gleichberechtigte Zugang zu Therapien wird in der gesellschaftlichen Diskussion nicht in Frage gestellt es findet aber eine schlechende Ungleichbehandlung statt. Durch die Überführung von stationären Massnahmen in den ambulanten Sektor wird diese Tendenz verstärkt, die ambulante Medizin wird über Kopfprämien gedeckt ohne wesentliche soziale Abfederung während bei den stationären Kosten die Kantone ca. die Hälfte der Kosten übernehmen. Desungeachtet sollte auch verdeutlicht werden, dass diese Kostenzunahme nicht nur in Infrastrukturen geflossen sind, sondern auch zahlreiche therapeutische Fortschritte erzielt werden konnten, welche den Kranken zu Gute kommen, das Wissen wird mehr, die Medizin grösser. Dieser Fortschritt geht weiter, die Anzahl der sich in Entwicklung befindenden Substanzen in diesem Bereich ist hoch und es sind Therapien und Verfahren in Entwicklung die noch ein Vielfaches der bisherigen Spitzenpreise erzielen werden. Dieser Kostenschub wird trotz berechtigter Kritik an der Preisfestsetzung von Therapien nicht aufzuhalten sein. Es wird in der

Zukunft darum gehen, den Zugang zu wirksamen Therapien für alle Betroffenen aufrecht zu erhalten, der Willkür durch einzelne Zahler und somit der Zugangsunsicherheit so gut es geht den Riegel zu schieben, und zudem wird es unter Ägide von gesundheitspolitischen Organisationen darum gehen zu definieren, welche Patienten Zugang zu solchen Spitzentherapien haben werden. Die Therapien werden wirksam sein, für kleine Gruppen von Patienten die in Frage kommen, und sehr teuer sein. Es sei hier deshalb der Versuch erlaubt, therapeutische Fortschritte im Bereich der Hämatologie der letzten Jahre zusammenzufassen.

Diese Arbeit hat nicht zum Ziel vollständig zu sein, noch bietet sie eine Kosten-Nutzen-Analyse, z.T. werden mit teuren Medikamenten auch sehr seltene Krankheiten behandelt, so dass der Einfluss auf die Gesamtgesundheitskosten gering ist. Ebenso ist es schwierig, Medikamentenkosten für seltene Krankheiten mit solchen häufigerer Entitäten aufzurechnen. Demzufolge stösst auch die Diskussion darüber wie viel denn ein gewonnenes Lebensjahr die Gesellschaft kosten darf, an Grenzen. Auch gibt es bekannterweise keine gute Korrelation zwischen den Preisen von Medikamenten und dem erwiesenen therapeutischen Nutzen. Dennoch ist es wohl sinnvoll, in der Kostensteigerungsdebatte den therapeutischen Fortschritt tabellarisch darzustellen. Wir erlauben uns, diese Entwicklungen zu interpretieren, auch wenn dieser Interpretation eine gewisse Subjektivität nicht abgesprochen werden kann.

Beurteilung

Die Hämato-Onkologie hat in der Behandlung von malignen Erkrankungen in den letzten Jahren grosse Fortschritte erfahren. Das beste Beispiel ist die chronisch myeloische Leukämie, die Entwicklung der Kinase Inhibitoren hat praktisch zu einer Normalisierung der Lebenserwartung geführt, wenn die Krankheit in einem Frühstadium (erste chronische Phase) diagnostiziert wird. Bei weiter fortgeschrittener Erkrankung stimmt das schon nicht mehr. Vergleichbare Fortschritte sind bei anderen Krankheiten nicht erzielt worden, den-

Krankheitsbild	Wirkstoff/Massnahme	Wirkung/Impact/Patienten Benefit	Kosten (CHF)	Interpretation
HämatOncologie				
Myelodysplastisches Syndrom (MDS, Präleukämie): Eine maligne Krankheit mit Zytopenien, Transfusionsbedarf, reduziertem Allgemeinzustand und Uebergang in eine akute Leukämie	Hypomethylierende Substanzen Azacytidine (s.c.) Decitabine (i.v.)	Lebensverlängerung (ca 9 Monate) bei Patienten mit fortgeschrittenem Myelodysplastischem Syndrom, die Zyklen werden während einer Woche gegeben und alle 4 Wochen wiederholt. Die Behandlung wird fortgesetzt solange der Patient anspricht	Monatskosten ca 5000-5500	Hypomethylierende Substanzen haben für das MDS, für welche Krankheit es bisher keine zugelassenen Substanzen gab einen klaren aber auch begrenzten Fortschritt gebracht.
Akute Myeloische Leukämie mit FLT3 Mutation: Eine Form der akuten myeloischen Leukämie mit einer spezifischen Mutation in einem Gen, welches für eine Kinase kodiert die für die Proliferation und Zelldifferenzierung wichtig ist. Demzufolge kann dies therapeutisch angegangen werden.	Midostaurin (Rydapt) ein Kinase inhibitor der FLT3 hemmt und oral verabreicht wird. Wird zur intensiven Chemotherapie (welche bei jüngeren Patienten die Standardtherapie ist) hinzugegeben	Ca 10% Ueberlebensvorteil (entspricht ca 10% mehr Heilungen) wenn zusätzlich zur Chemotherapie gegeben, die Kombination von Chemotherapie und Kinaseinhibitoren scheint synergistisch zu wirken.	Monatskosten Midostaurin: für 2 intensive Chemotherapiezyklen ca. 9000, Erhaltungstherapie ca.14000	Erstmalige Zulassung eines Medikamentes welches als gerichtete Substanz bei Leukämien mit einer bestimmten Mutation angreift. Der Zusatznutzen ist eher bescheiden, hat sich aber bereits zu einer Standardtherapie entwickelt
Akute lymphatische Leukämie (ALL)	Monoklonale Antikörper: Rituximab Bispezifische Antikörper: Blinatumomab, bindet lymphatische Blasten an T-lymphozyten und erhöht dadurch ihre Zytotoxizität.	Lebensverlängerung bei rezidivierender/refraktärer ALL median um 3-4 Monate, länger in Untergruppen.	Blinatumumab, ca. 60000 pro Zyklus, Behandlung: 2-4 Zyklen	Bei der ALL galt bis vor kurzem die Chemotherapie als alleinige Therapie evtl. in Kombination mit Stammzelltransplantation. Vor 2 Jahren wurden die Studien mit Schweizer Beteiligung veröffentlicht welche einen Ueberlebensvorteil mit dem anti-CD20 Antikörper Rituximab (nicht zugelassen) zeigte, bei Patienten, deren Leukämiezellen das CD20 Antigen tragen.
	Inotuzumab: monoklonaler calicheamycin konjugierter Anti CD22 Antikörper, bindet an die Blasten und deponiert die Chemotherapie gezielt	Lebensverlängerung bei rezidivierender/refraktärer ALL	Ca. 36000 pro Zyklus	Die neuen Antikörper, bispezifische sowie konjugierte scheinen noch einmal eine höhere Wirkung entfalten zu können, insbesondere in der rezidivierten Situation, die Studienlage ist aber noch unklar, die optimale Verwendung dieser Substanzen noch unsicher. Zu erwarten ist aber ein Einbau solcher Antikörper in die Erstlinienbehandlung, entsprechende Studien laufen.
	Tisagenlecleucel, chimäre Antigenrezeptor T-Lymphozyten (CAR-T) (genetisch veränderte patienteneigene T-Lymphozyten)	Einmalige Behandlung mit hoher Ansprechrate und kurativem Potential	Ca. 450000 CHF (in Zulassung)	Stellenwert der CAR-T Therapie noch unklar, in den USA zugelassen, in der Schweiz noch nicht, eine solche ist aber zu erwarten und ebenso wird die Indikation auf Lymphome und Plasmazellmyelom erweitert werden.
Chronische Myeloische Leukämie (CML)	Tyrosine Kinase Inhibitoren Imatinib Dasatinib Nilotinib Bosutinib Ponatinib	Deutlicher Überlebensvorteil seit der Einführung der Tyrosin Kinase Inhibitoren.	Jahreskosten 50000 (Nilotinib, Tasigna), Imatinib (Glivec®) die erste eingeführte Substanz ist heute generisch erhältlich und billiger	Die Tyrosinkinase Inhibitoren waren die ersten Medikamente welche als zielgerichtete Substanzen entwickelt wurden. Der therapeutische Benefit ist gross, als Folge konnte annähernd eine Normalisierung der Lebenserwartung von CML Patienten in chronischer Phase erzielt werden. Vorteil: Generika kosten noch etwa einen Drittel der Originalpreise.
Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)	Bruton Kinase inhibitor Ibrutinib (Imbruvica), hemmt Signalübertragungswege der CLL Zellen PI3 Kinase Inhibitor Idelalisib (Zydelig®), hemmt Signalübertragungswege der CLL Zellen Bcl2 Hemmer, Venetoclax (Venclyxto®), blockiert Apoptose hemmende Eiweisse	Lebensverlängerung mit Ibrutinib mit Idelalisib. Venetoclax ist mit Ansprechraten dokumentiert als Therapie wenn die anderen Substanzen nicht mehr greifen.	Jahreskosten 79000, Dauertherapie	Die neuen zielgerichteten Substanzen in der CLL Behandlung führen zu einer klaren Verbesserung der Prognose von rezidivierten Patienten und möglicherweise auch von Patienten in Erstlinienbehandlung. Sie sind besser verträglich und sind auch bei prognostisch ungünstigen Varianten wirksam. Ibrutinib ist zugelassen für die CLL unter gewissen Bedingungen und bei genetischen Hochrisikoveränderungen auch in der Erstlinienbehandlung, daneben auch beim Mantelzellymphom und beim lymphoplasmazellulären Lymphom Typ Waldenström. Weitere Indikationsausweitung dieser Substanzen insbesondere auch in Kombination z.B. mit Bcl2 Inhibitoren ist zu erwarten.
Myeloproliferative Neoplasien	JAK2 Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi®)	Hohe Wirksamkeit bezüglich Lebensqualität, Ueberlebensvorteil: Datenlage weniger klar, ein kleiner Benefit scheint aber dokumentiert.	Jahreskosten 53000	Klare Wirksamkeit auf die Lebensqualität, weniger auf die Lebensverlängerung. Hat sich zur Standardtherapie entwickelt, zeitlich oft beschränkte Wirksamkeit, d.h. Patienten entwickeln Resistenzen und die Krankheit schreitet dann fort.
Hodgkin Lymphom	Monoklonale Antikörper gegen CD30 (konjugiert mit einem Zytostatikum) Brentuximab Vedotin	3 wöchentliche Behandlung mit einer hohen Ansprechrate	Behandlungskosten 60000-120000	Brentuximab Vedotin® ist zu einer Standardtherapie geworden bei rezidivierten Hodgkin Lymphomen aber auch CD30 exprimierenden T-Zell Lymphomen.
Plasmazell Myelom	Immunmodulierende Agenten	Verlängerung des Ueberlebens ohne Krankheit	Monatskosten 6000 - 10000	Immunmodulierende Substanzen wie Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomide (Imnovid®), Abkömmlinge des Thalidomids gehören zum Standard der Erstlinientherapie. Revlimid gehört auch zur Standardtherapie bei Myelodysplastischem Syndrom mit einer bestimmten genetischen Aberration (5q- Syndrom)
	Proteasom Inhibitoren	Bortezomib (Velcade®) Carfilzomib (Kyprolis®) Ixazomib (Ninlaro®), Remissionsdauer und Lebensverlängerung mit den Proteasomen inhibitoren	Monatskosten 6000-8000	Proteasominhibitoren gehören zum Standard für die Erstlinientherapie beim Plasmazellmyelom, meist in Kombination mit einem Immunmodulierenden Medikament und Kortikosteroiden. Für Kombinationen kumulieren sich die Kosten. Wahrscheinlich werden in Zukunft Kombinationen mit monoklonalen Antikörpern die Regel werden.
	Monoklonale Antikörper Anti CD38 Antikörper Anti-CS1 Antikörper	Elotuzumab (Empliciti®) Daratumumab (Darzalex®) bisher sind erst Remissionsdauer-verlängerungen dokumentiert, diese sind z.T. aber sehr eindrücklich	Monatskosten Ca 8000 -9000 in den ersten 2-4 Monaten höher, weil häufiger dosiert	Monoklonale Antikörper haben beim Plasmazellmyelom in der refraktär/rezidivierten Situation einen klaren Vorteil gezeigt, insbesondere in der Remissionsdauer, Lebensdauererlängerungen Daten, sind zum Teil noch ausstehend. Sie wirken insbesondere in Kombination mit Immunmodulatoren und Proteasominhibitoren gut. Haben das Potential in den nächsten Jahren zum Standard in der Erstlinienbehandlung zu werden.
Krankheitsbild	Wirkstoff/Massnahme	Wirkung/Impact/Patienten Benefit	Kosten (CHF)	Interpretation

Nichtmaligne Hämatologie				
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	Eculizumab (Soliris®)	Lebensqualitätsverbesserung und möglicherweise auch Ueberlebensverlängerung. Gute symptomatische Wirkung auf Hämolyse und Thrombosierisiko	Jahreskosten >300000	Bei dieser sehr seltenen Erkrankung hat die Komplementblockade einen grossen Fortschritt gebracht, insbesondere bei der hämolytischen Form der PNH und auch bei den gefährlichsten thromboembolischen Komplikationen wie dem Budd Chiari Syndrom. Eine Dauertherapie 14 täglich ist angezeigt. Höhere Dosen werden beim atypischen hämolytisch urämisches Syndrom (HUS) verwendet
Immunthrombozytopenie	Thrombopoetin Analoga Eltrombopag (Revolade®) Romiplostim (Nplate®)	Hohe Ansprechrate bei Patienten mit refraktärer Immunthrombopenie	Monatskosten 3000-6000	Haben die Therapie der Immunthrombopenie revolutioniert, Thrombopoetinanaloga müssen oft dauerhaft gegeben werden, da Patienten rezidivieren nach Absetzen der Medikamente.
Aplastische Anämie	Thrombopoetin Analoga Eltrombopag	40% Ansprechrate bei refraktären Patienten	Monatskosten 9000	Eltrombopag wird bei dieser Indikation in einer höheren Dosierung von ca. 150 mg/d gegeben. Der erste Wachstumsfaktor welcher bei dieser sehr seltenen Krankheit eine Wirksamkeit gezeigt hat.
Gerinnung				
Thromboembolie venös, arteriell	NOAK (neue direkte Antikoagulantien)	Per orale Einnahme, vereinfachte Applikation, breitere Indikationen. Je nach Fall bessere Effizienz, bessere Sicherheit. Hemmschwelle zur Antikoagulation gesunken	Gleich oder tiefer als LMWH Höher als Vitamin K-Antagonisten	NOAK haben die Behandlung thromboembolischer Ereignisse verändert, es entfallen die regelmässigen Kontrollen und die Einnahme ist einfacher. Kosten sind insgesamt höher, ca. eine Verdoppelung der Behandlungskosten welche allerdings angesichts der grossen Zahl antikoagulierter Patienten fürs Gesundheitswesen ins Gewicht fällt.
Thromboembolie arteriell	Neue potente Thrombozytenhemmer (ADP-Rezeptorblocker)	Per orale oder i.v. Applikation. Verbesserung der Effizienz der Katheterinterventionen der KHK Verbesserung der Mortalität der KHK.	Höher als Aspirin	Im Bereich der akuten koronaren Herzkrankheit unerlässliche Kombinationstherapie, klare Verbesserung der Mortalität. Addieren zu den Kosten, NNT (number needed to treat) um einen Todesfall zu verhindern ähnlich wie die Lipidsenker.
Hämophilie-A, -B	«Long-Acting» rekombinante Gerinnungsfaktoren-konzentrate (längere Halbwertszeit)	Bessere hämostatische Abdeckung über 24h, Abnahme der Injektionsfrequenz	Gleich wie herkömmliche rekombinante oder aus Plasma gewonnene Produkte, Jahreskosten schwere Hämophilie: 250-350000	Die langwirkenden Gerinnungsfaktoren verbessern insgesamt die Lebensqualität von Hämophilie Patienten. Hämophilie Patienten verwenden Faktoren entweder bei Bedarf (milde Hämophilie), d.h. bei beginnenden Blutungen oder prophylaktisch (schwere Hämophilie, Gabe 2x-3x/Woche) um einen wirksamen Gerinnungsfaktorspiegel aufrecht zu erhalten und blutungsfrei zu bleiben. Der Faktorenverbrauch für die Hämophilie in der Schweiz wird aktuell auf ca. 8.60 CHF/Capita/Jahr geschätzt.
Hemmkörperhämophilie, Hämophilie mit Antikörperbildung Schwere Hämophilie ohne Antikörperbildung	Emizicumab (Hemlibra®)	Neue bispezifische, die Wirkung von Faktor VIII überbrückende Antikörper, effiziente Senkung der Blutungsrate	In der CH für Hemmkörperhämophilie zugelassen, Preis noch nicht definiert. In den USA Jahreskosten um 400000USD	Innovativer Zugang für ein bisher ungelöstes klinisches Problem, Faktor VIII Antikörper als seltene Autoimmunkrankheit vor allem bei älteren Patienten und als Problem der Hämophilie-Behandlung. Hat gleiche Effizienz in der Behandlung von Hämophilie ohne Antikörperbildung, weil weniger häufige Anwendung (1x/Woche oder alle 2 Wochen)
Transfusionsmedizin				
Pathogeninaktivierung Thrombozytentransfusionen		Erhöhte Sicherheit der Thrombozytentransfusionen, vermeidet seltene lebensgefährliche durch Transfusionen übertragbare Pathogene (welche zum Teil auch nicht getestet werden können)	Kosten für eine Thrombozyten-Transfusion ca 1400	Thrombozytentransfusionen sind essentiell zur Verhinderung von Blutungen bei Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und Thrombozytopathie. Die Pathogenaktivierung von Blutprodukten ist eine vielversprechende Methode, die Blutversorgung noch sicherer zu machen.
Transfusionsbedingte Eisenüberladung	Eisenchelatoren Deferasirox	Vermindert toxischen Schaden durch Eisenüberladung, Überlebensvorteil bei transfundierten Thalassämiepatienten, bei transfusionsabhängigen MDS ist Überlebensvorteil erst in Beobachtungsstudien gezeigt worden.	3000-6000 Monatskosten	Die vormalig parenteral verabreichte Eisenchelation hat durch das oral verfügbare Deferasirox eine grosse Vereinfachung erfahren. Patienten mit transfusionsbedingter Hämochromatose (Thalassämie, Myelodysplastisches Syndrom) können heute einfacher cheliert werden. Es handelt sich dabei um eine Dauertherapie

noch gibt es viele Beispiele, erfolgreicher Therapien, z.B. beim Plasmazellmyelom hat sich die mittlere Lebenserwartung von ca. 3 Jahre auf 6 Jahre mit den modernen Therapien verdoppelt. Die Zahl neu entwickelter Substanzen und von Zulassungen steigt quasi exponentiell, die Medikamentenkosten ebenso. Mit dem Dambruch der CML Kinase Inhibitoren haben sich Medikamentenpreise von 6000-10'000 CHF Monatskosten durchgesetzt. Zahlreiche Tumorerkrankungen müssen in Kombination behandelt werden, die Kosten addieren sich entsprechend, da es keine separaten Mechanismen für die Finanzierung von Kombinationstherapien gibt. Mit den neuen zellulären Therapien wird nochmals eine weitere Preissteigerung mit einer zusätzlichen Verzehnfachung der Kosten auf uns zukommen. Falls diese Therapien das kurative Versprechen halten können, dies muss in Studien noch etabliert werden, wird es sehr schwierig sein, den Zugang zu solchen Therapien zu steuern. Bei der Preisfestsetzung fehlt ebenso eine Korrelation mit dem therapeutischen Nutzen, d.h. es kann gar nicht davon ausgegangen werden, dass ein doppelt so teures Medikament auch doppelt so gut wirkt, z.B. die

Lebenserwartung im Vergleich zur Kontrollsubstanz verdoppelt. Es gilt das Primat der Zugangsgerechtigkeit aufrecht zu erhalten und dem zunehmenden Abgleiten in eine Zweiklassenmedizin den Riegel zu schieben. Der Zugang zu modernen Substanzen, oft im off-label Bereich stattfindend, ist das Konfliktfeld auf dem diese Fragen entschieden werden. Der medizinische Fortschritt ist ein Segen für die Gesellschaft, muss weitergehen können und der gerechte Zugang zu innovativen Produkten muss sichergestellt bleiben.

Prof. Dr. med. Jakob Passweg

Prof Dr. med. Andreas Buser

Prof. Dr. med. Dimitrios Tsakiris

Klinik für Hämatologie, Hämatologische Diagnostik Labormedizin
Universitätsspital Basel und Blutspendezentrum beider Basel SRK
Petersgraben 4, 4031 Basel
jakob.passweg@usb.ch

Interessenskonflikt: Der Autor hat deklariert, keine Interessenskonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel zu haben.

Literatur:

1. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2851-7
2. Hostenkamp G, Lichtenberg FR. The impact of recent chemotherapy innovation on the longevity of myeloma patients: US and international evidence. *Soc Sci Med* 2015;130:162-71
3. Kantarjian H et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(9):836-47
4. Kantarjian HM et al. Inotuzumab Ozogamicin for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(21):2100-1
5. Stone RM et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377:454-64