



## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Alle Artikel werden von der Redaktion dahingehend überprüft, ob ein Interessenkonflikt vorliegen könnte. Darüber hinaus werden alle Autoren routinemäßig nach evtl. vorhandenen Interessenkonflikten befragt. Sollte sich ein solcher ergeben, würde dies am Ende der entsprechenden Arbeit vermerkt.

## Impressum

### Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen  
(Vorsitzender)  
Prof. Dr. med. H. Berthold (Geschäftsführer)

### Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. U. Schwabe, Dr. med. J. Bausch,  
Dr. med. K. Ehrental, Prof. Dr. med. R. Lasek,  
J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker, M. Voss, Arzt,  
Vorstand und Geschäftsführer der  
Arzneimittelkommission der deutschen  
Ärzeschaft

### Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höfler

### Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen  
Ärzeschaft  
Postfach 12 08 64  
10598 Berlin  
Telefon: 0 30 / 40 04 56-5 00  
Telefax: 0 30 / 40 04 56-5 55  
www.akdae.de  
e-mail: avp@akdae.de  
ISSN 0939-2017

### Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Hauptstraße 83, 51519 Odenthal,  
Telefon: 021 74/74 68 58, Telefax: 021 74/74 68 59  
Druck: Meinke GmbH, Neuss

### Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für  
4 x AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen  
beträgt EUR 39,- (für Studenten:  
EUR 19,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung  
richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission  
abo@akdae.de. Bezug im Jahresabonnement,  
Kündigung zum Jahresende.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung  
in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell  
den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder  
anderen Zeitschrift – haben. Für die Richtigkeit und  
Vollständigkeit der Angaben zur Dosierung und auch  
zu den Preisen kann keine Gewähr übernommen werden.  
Trotz sorgfältiger Recherche bitten wir Sie dringend,  
die aktuellen Angaben des jeweiligen Herstellers zu  
beachten. Die gemäß Arzneimittel-Richtlinien des  
Gemeinsamen Bundesausschusses zu veröffentlichenden  
**Therapieempfehlungen** in ihrer aktuellen Fassung  
werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2006



Arzneiverordnung in der Praxis  
ist Mitglied der International  
Society of Drug Bulletins  
(www.isdbweb.org)

## Editorial

Das Ende der Rauchfreiheit Seite 58

## Das aktuelle Thema

Die Grenzen von Metaanalysen und der Nutzen von Studienregistern, dargestellt am  
Beispiel von N-Acetylcystein (NAC) in der Prävention des akuten Nierenversagens Seite 58

Wenn Ärzte mit der Tabakindustrie ... Seite 59

Zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse mit Acetylsalicylsäure bei  
Frauen und Männern Seite 61

## Therapie aktuell

Beschichtete oder unbeschichtete Stents? Der Wissensstand heute Seite 63

Dauer und Intensität der oralen Antikoagulation bei tiefer Beinvenenthrombose Seite 64

Mycophenolat (CellCept®) oder Cyclophosphamid (Endoxan®) zur Behandlung der  
Lupusnephritis? Seite 66

Schizophreniebehandlung: Neue Neuroleptika nicht besser als konventionelle? Seite 67

Drotrecogin alpha (aktiviert) bei schwerer Sepsis – lohnt es sich? Seite 69

Sinn und Unsinn der Plättchenaggregationshemmung Seite 70

Olanzapin (Zyprexa®): Zur Prävention von bipolaren Störungen keine  
überzeugenden Studien Seite 70

Die Therapie des Hirsutismus Seite 71

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

N-Acetylcystein (NAC), was wissen wir über seine Wirkung? Seite 73

Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität mit  
Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil Seite 75

Sildenafil bei pulmonal-arterieller Hypertonie Seite 77

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Atypische Neuroleptika bei Demenzkranken – erhöhte Mortalität? Seite 79

Traditionelle NSAID oder Coxibe bei muskulo-skeletalen Schmerzen? Seite 79

QT-Verlängerung und diabetisches Koma unter dem atypischen Neuroleptikum

Ziprasidon (Zeldox®) – Neuroleptika bei Depression? Seite 80

Medikamenten-induzierte Hyponatriämie Seite 81

## Zitate

Schützen ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker die Nieren besser als andere Antihypertensiva? Seite 83

LDL-Zielwerte in der Sekundärprävention – Ergebnisse der IDEAL-Studie Seite 84

## Aus der Praxis – Für die Praxis

Aus der Arbeit des „Giftnotruf Berlin“ Seite 85

Noch einmal: Malariaprophylaxe und Therapie Seite 85

## ... was uns sonst noch auffiel

Unverständliche Abkürzungen in Arztbriefen Seite 86

Immunglobuline bei Multipler Sklerose Seite 86

## In eigener Sache

Abschlussbericht des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens bescheinigt  
Therapieempfehlungen der AkdÄ hohe methodische Qualität Seite 87

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

zum Artikel des Kollegen Grüning (Seite 59) passt die folgende Meldung aus The Lancet 2006; 367: 624 (Ausgabe vom 25.2.2006). Wir wünschen uns sehr, wir könnten solch eine Meldung über Deutschland lesen. Immerhin geben wir die Hoffnung nicht auf, einmal so weit zu kommen wie unsere Nachbarländer. **Hö**

## Das Ende der Rauchfreiheit

Am 14. Februar 2006 errang die englische Volksgesundheit einen historischen Sieg. In einer der seltenen freien Abstimmungen, einst ins Leben gerufen, um die Parlamentarier von parteipolitischen Zwängen zu befreien, votierten die Abgeordneten mit einer Mehrheit von 200 Stimmen (384 gegen 184) für ein totales Rauchverbot in Büros, Bars, Restaurants sowie dem größten Teil der geschlossenen öffentlichen Räume und Arbeitsstätten. Im Sommer 2007 wird das Gesetz in Kraft treten. Das Ergebnis macht die vor einem Jahr offiziell verkündete Position der Labour-Party hinfällig und bedeutet, dass das englische Recht das Rauchen an öffentlichen Plätzen betreffend mit den bestehenden Gesetzen in den übrigen Ländern des Vereinigten Königreichs in Einklang gebracht wird. In geschlossenen öffentlichen Räumen zu rauchen ist bereits in vielen Ländern untersagt, darunter Irland, Spanien, Italien, Kanada, Norwegen, Neuseeland und Kuba.

Nur selten kann mittels einer einfachen Abstimmung so viel für die Volksgesundheit getan werden wie in diesem Fall. Im Vereinigten Königreich sterben jährlich annähernd 1.000 Menschen am Passivrauchen und mehr als 100.000 Raucher. Rund 700.000 Menschen könnten durch das neue Gesetz zum Aufhören animiert werden. Sich hinwegsetzend über die Interessen der Tabaklobbyisten und jene, die das Recht auf Selbstbestimmung ins Feld führen – ein im Zusammenhang mit dem hohen Suchtpotential von Nikotin unbedachtes Argument –, haben die Abgeordneten letztendlich zum Wohle der Bevölkerung und für die Volksgesundheit votiert.

Der Verband der Tabakindustrie verkündete als Reaktion auf den Parlamentsbeschluss: „Wir sind sehr enttäuscht darüber, dass die britische Tradition, ein Bier und ein Glimmstengel im Pub, mit Füßen getreten wird.“ Diese Tradition ist in Auflösung begriffen. Vom nächsten

Jahr an wird, von wenigen Ausnahmen abgesehen, Rauchen nur noch im häuslichen Bereich und im Freien erlaubt sein. Speziell für junge Leute ist das Tabakverbot in Bars und Clubs wichtig, man rechnet damit, dass weit weniger Jugendliche mit dem Rauchen beginnen werden. Je weniger Rauchen als „cool“ gilt, desto weniger werden sich die Ikonen der Film- und Musikindustrie ebenso wie die Autoren des 21. Jahrhunderts dessen bedienen.

Die Hälfte aller Länder der Erde haben inzwischen die Rahmenkonvention zur Tabakkontrolle der WHO (WHO Framework Convention on Tobacco Control) ratifiziert und damit einen wichtigen Schritt getan zum Schutz ihrer Bürger vor dem Passivrauchen. Das winzige Königreich Bhutan geht von allen Ländern am weitesten, indem es den Verkauf von Tabakprodukten insgesamt untersagt. Ein tabakfreies Zeitalter ist zum Greifen nahe.

## Das aktuelle Thema

### Die Grenzen von Metaanalysen und der Nutzen von Studienregistern, dargestellt am Beispiel von N-Acetylcystein (NAC) in der Prävention des akuten Nierenversagens

Kann N-Acetylcystein (NAC; INN: Acetylcystein) vor einem akuten Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe schützen? In den letzten fünf Jahren wurden zu dieser Frage 19 randomisierte kontrollierte und vier prospektive nichtrandomisierte Studien durchgeführt. Nicht weniger als elf (!) Metaana-

lysen sind hierzu erschienen. Trotz der Vielzahl der Untersuchungen ist immer noch nicht klar, ob die Gabe von NAC in dieser Indikation gerechtfertigt ist oder nicht.

Bagshaw et al. (1) diskutieren die Gründe hierfür. Metaanalysen helfen bei der

Klärung unterschiedlicher Ergebnisse von Studien nicht weiter, wenn die Untersuchungen zu heterogen sind, d.h. die Schwankung in den Resultaten größer ist als die Zufallswahrscheinlichkeit. Dies kann durch zu unterschiedliche Einschlusskriterien oder Endpunkte bedingt sein. Um eine verlässliche Aussage

zu NAC mit hartem Endpunkt treffen zu können (z. B. Notwendigkeit der Dialyse nach Kontrastmittelgabe), würde man in einer Hochrisikogruppe von Patienten (Risiko für eine Dialyse ca. 7%) mehr als 1.800 Patienten benötigen.

Folgende Verbesserungsvorschläge werden daher von den Autoren gemacht: Durch Register für laufende Studien sollte die Möglichkeit bestehen, dass verschiedene Forschergruppen frühzeitig zusammenarbeiten und sich laufenden Untersuchungen anschließen können. Dies könnte gerade dadurch erleichtert werden, dass für die Veröffentlichung in großen Zeitschriften jetzt eine Registrierungspflicht für Studien besteht. Neben bereits eingerichteten Studienregistern der pharmazeutischen Industrie

wird auch für Deutschland von verschiedenen Seiten ein nationales Register gefordert (2). Außerdem wird vorgeschlagen, dass an die Publikationen höhere Anforderungen an Genauigkeit und Methodik gestellt werden. Nachteilig ist, dass für die akademische Karriere eher Erstveröffentlichungen einzelner als die Zusammenarbeit in großen Studien zählen und dass für NAC der Patentschutz abgelaufen ist und sich somit niemand mehr findet, der die Kosten großer Analysen übernimmt.

Diese Verbesserungsvorschläge ließen sich natürlich leichter durchsetzen, gäbe es übergeordnete Stellen (z. B. wie das National Institute of Health in den USA oder der Medical Research Council in England), die die Mittel für solche Stu-

dien vergeben und die Einhaltung der o. g. Regeln überwachen.

## Literatur

1. Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ, Ghali WA: Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: a case study of the pitfalls in the evolution of evidence. Arch Intern Med 2006; 166: 161–166.

2. Antes G, Dreier G, Encke A et al.: Klinische Studien: Plädoyer für die Einrichtung eines öffentlichen Registers. Dtsch Arztebl 2005; 102: A–1937.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt  
mzieschang@alicepark.de

---

## Wenn Ärzte mit der Tabakindustrie...

In Deutschland sterben bis zu 140.000 Menschen pro Jahr an den Folgen des Rauchens. Dennoch gilt Deutschland als Paradies der Tabakindustrie und ist weltbekannt für seinen Widerstand gegen wirksamere Tabakkontrolle. Wie ist das zu erklären?

Eine Antwort geben interne Dokumente der Tabakindustrie. Durch Schadensersatzprozesse in den USA wurden 1998 mehrere transnationale Tabakkonzerne gezwungen, ihre internen Dokumente im Internet zu veröffentlichen. Über sechs Millionen oft streng geheime Dokumente berichten (z. B. unter [www.legacy.library.ucsf.edu](http://www.legacy.library.ucsf.edu)) über die Aktivitäten der Tabakindustrie in aller Welt. Hierzu gehörte die Einflussnahme auf Forschung, die sich mit den Gesundheitsschäden des Rauchens beschäftigt. Durch Analyse solcher interner Dokumente untersuchten wir den Einfluss der Tabakindustrie auf Wissenschaft und Wissenschaftler in Deutschland (1).

Warum finanzierte die Tabakindustrie Forschung in Deutschland? Zur Bekämpfung der fallenden sozialen Akzeptanz des Rauchens begann die Tabak-

industrie in den 70er Jahren Forschung zum Thema „Rauchen & Gesundheit“ in Auftrag zu geben. Nicht eigene Tabakindustrieforscher, sondern externe Wissenschaftler wurden hierfür gewonnen, um den Forschungsergebnissen mehr Glaubwürdigkeit zu geben („white coat strategy“). Ein Dokument enthält weitere Gründe: „Um über die Förderung hinaus Beziehungen von gegenseitigem Vertrauen mit führenden Wissenschaftlern zu schaffen – als wissenschaftliche Berater, als Quelle für ‚Sachverständige‘... für Schadensersatzklagen, Regierungsbehörden... als vertrauliche Informationsquelle... um die Glaubwürdigkeit der Firma gegenüber dem Bundesgesundheitsministerium und anderen Regierungsbehörden zu erhöhen...“ Ein umfangreiches wissenschaftliches Netzwerk aus eigenen Forschungsinstituten und industriefinanzierten Wissenschaftlern an Universitäten und anderen akademischen Einrichtungen entstand. Zweck war die Einflussnahme auf Wissenschaft, Öffentlichkeit, politische Entscheidungsträger und die Gesundheitspolitik.

Beispielsweise finanzierte der Verband der Zigarettenindustrie (VdC) 110 For-

schungsprojekte von 1977 bis 1991. Über 60 beteiligte Wissenschaftler werden in den Dokumenten genannt (2), darunter viele hochrangige Ärzte, Universitätsprofessoren sowie der damalige Präsident des Bundesgesundheitsamtes. Ein Dokument berichtet: „Der Verband [VdC] hat totale Kontrolle über das Design der Experimente, das Recht der Forscher zu publizieren oder nicht zu publizieren etc. Ebenso müssen diese Projekte nach außen hin vertraulich gehalten werden.“ Ein weiteres Beispiel ist das Forschungsprogramm von RJ Reynolds mit 9 Projekten und 10 namhaften Forschern (3). 1975 gründete der VdC den Forschungsrat Rauchen und Gesundheit. Dieser nach eigenen Angaben unabhängige Rat aus bis zu 15 leitenden deutschen Wissenschaftlern war für die Verteilung von Forschungsgeldern der Tabakindustrie zuständig. Interne Dokumente weisen jedoch auf eine starke Kontrolle des Forschungsrates durch die Tabakindustrie hin. Darüber hinaus gründete der VdC die Forschungsgesellschaft Rauchen und Gesundheit mbH für die Verwaltung der Fördergelder. Ein Dokument erläutert: „...wenn diese separate Einrichtung die Verwaltung der

*Forschungsprojekte vornimmt, kann eine Identifikation dieser Projekte mit dem Verband der Zigarettenindustrie leichter vermieden werden...“.*

Die Dokumente zeigen, dass die Tabakindustrie Forschung über die Gesundheitsschäden des Rauchens beeinflusste und akademische Freiheit nicht zuließ. **Fünf Methoden zur Korruption von Wissenschaft** konnten identifiziert werden: Eine Unterdrückung von Forschungsergebnissen oder Publikationen wurde vorgenommen, wenn diese nachteilig für die Tabakindustrie waren. So sollten *„...Daten über die Kokarzinogenität von Nikotin... geheim gehalten werden...“* und bei einer Studie zum Passivrauchen sollten *„die Ergebnisse der Studie nicht veröffentlicht werden.“*

**Verdünnung** stellt die selektive Förderung von Forschungsprojekten dar, bei denen für die Tabakindustrie vorteilhafte Ergebnisse wahrscheinlich waren. Dieses hat die Ergebnisse unabhängiger Studien im Wissenspool verdünnt und systematische Fehler eingeschleust. So wurden Studien zum psychosozialen Nutzen des Rauchens finanziert. Ein Forscher wurde gefördert, weil seine bisherigen Studien keine Assoziation zwischen Lungenkrebs und Rauchen zeigten. Andere Studien fanden keinen Einfluss des Passivrauchens auf Lungenfunktionsparameter.

**Ablenkung** ist die selektive Förderung von Forschungsprojekten, die vom Rauchen auf andere Ursachen tabakverursachter Erkrankungen ablenken sollten („confounder studies“). Beispielsweise wurden Wissenschaftler finanziert, die den Zusammenhang von Stress und Herz-Kreislaufkrankungen oder zwischen Radonexposition, psychischen oder genetischen Faktoren und dem Bronchialkarzinom untersuchten.

**Verheimlichung** bedeutet, dass für die Industrie vorteilhafte Forschungsergebnisse durch Dritte, meist Universitätsprofessoren, ohne Erwähnung der Förderung durch die Tabakindustrie präsentiert oder veröffentlicht wurden.

Schließlich existieren Hinweise auf direkte **Manipulation** von Veröffentlichungen und Präsentationen: *„Der VdC beeinflusst auch Publikationen, welche auf der Vierten Weltgesundheitskonferenz präsentiert werden...“.*

Der Einfluss der Tabakindustrie auf Wissenschaft und Wissenschaftler in Deutschland ist tiefgreifend und kann zur Erklärung des deutschen Widerstandes gegen wirksamere Tabakkontrolle beitragen. Korruptierte Wissenschaft wird das Meinungsbild anderer Wissenschaftler, politischer Entscheidungsträger und der Öffentlichkeit beeinflusst haben. Industriegeförderte Wissenschaftler beeinflussten Gesundheitspolitik beispielsweise durch ihre Mitarbeit in Gremien des Bundesgesundheitsministeriums. Die Zahl der kollaborierenden Wissenschaftler und in einigen Fällen die Intensität ihrer Zusammenarbeit mit der Tabakindustrie ist immens. Auch heute noch nehmen hochrangige Wissenschaftler Forschungsgelder und -preise von der Tabakindustrie an und arbeiten mit den Herstellern des tödlichen Produktes Zigarette zusammen. Aus unserer Sicht verletzt dieses Verhalten ethische Prinzipien und wird den Kriterien einer freien Wissenschaft nicht gerecht. Das Deutsche Krebsforschungszentrum hat kürzlich einen **ethischen Kodex** verabschiedet (4), der jede Zusammenarbeit mit der Tabakindustrie ablehnt. Deutsche Universitäten, Forschungsinstitutionen und relevante medizinische Fachgesellschaften könnten diesem Beispiel folgen. Forschungsfördernde Organisationen, wie die Deutsche Forschungsgemeinschaft, könnten eine Förderung von Wissenschaftlern ablehnen, die mit der Tabakindustrie zusammenarbeiten. Schließlich könnte die Bundesärztekammer einen entsprechenden ethischen Kodex in ihre Musterberufsordnung aufnehmen.

## Literatur

1. Grüning T, Gilmore AB, McKee M: Tobacco industry influence on science and scientists in Germany. *Am J Public Health* 2006; 96: 20–32.
2. Philip Morris: Forschungsvorhaben des VdC: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/anj48e00>. Report 1991. Bates No.: 2023052349/2459, zuletzt geprüft: 09. Juni 2006.
3. RJ Reynolds: Suggested funding for RJRT-GmbH / Cologne grants for smo-

king and health research in Germany: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/qhc68d00>. Letter 1981. Bates No.: 503247144/7146, zuletzt geprüft: 09. Juni 2006.

4. Deutsches Krebsforschungszentrum: Ethischer Kodex zur Ablehnung von Tabakindustriegeldern für die Krebsforschung: [http://www.dkfz.de/de/dkfz/ethik\\_kodex.html](http://www.dkfz.de/de/dkfz/ethik_kodex.html). Letztes Update: 09. November 2005, zuletzt geprüft: 09. Juni 2006.

*Dr. med. Thilo Grüning, MSc DLSHTM DEAA,  
London/Berlin, t@gzzz.freeseerve.co.uk*

## Anmerkungen der Red.

Die oben dargestellten Sachverhalte sind ein Skandal. Sie werfen ein grelles Licht auf die Methoden, mittels derer große Industrieunternehmen, und dazu gehört auch die internationale Pharmaindustrie, auf die Politik und die öffentliche Meinung Einfluss nehmen. Die Rede von der „ethischen Arzneimittelforschung“ oder gar der „ethischen Produktion“ der großen pharmazeutischen Hersteller muss vor diesem Hintergrund gesehen werden.

## FAZIT

Interne Industriedokumente offenbaren einen tiefgreifenden Einfluss der Tabakindustrie auf Wissenschaft und Wissenschaftler in Deutschland. Wissenschaftliche Erkenntnisse wurden verfälscht und effektivere Tabakregulierung verhindert. Für Wissenschaftler und Ärzte ist eine Zusammenarbeit mit der Tabakindustrie aus ethischen und wissenschaftlichen Gründen nicht akzeptabel.

Die Geschehnisse sollten Anlass für den Gesetzgeber sein, nunmehr so schnell wie möglich bezüglich Tabakkontrolle mit unseren Nachbarländern gleichzuziehen.



# Zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse mit Acetylsalicylsäure bei Frauen und Männern

Während ein gewisser Nutzen von Thrombozytenaggregationshemmern, besonders von Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin®), im Rahmen der Sekundärprävention weitgehend belegt ist – bei etwa jedem 30. bis 40. Patienten wird innerhalb von zwei Jahren ASS-assoziiert ein erneutes kardio-zerebro-vaskuläres Ereignis verhindert (1) – ist eine Primärprävention mit ASS derzeit nicht indiziert, wie in einer aktuellen Metaanalyse (2) demonstriert wird, die nachfolgend vorgestellt werden soll.

## Die Metaanalyse von Berger et al. (2006)

In Tabelle 1 werden die für die Metaanalyse ausgewählten Studien charakterisiert. Auf die umfangreiche WHS (Women's Health Study, s. Tab. 1) sei besonders hingewiesen (3).

(= ARR) gesenkt. Das entspricht einem NNT-Wert von 333 und konsekutiv einem NTN-Wert von 332. Das bedeutet: Wenn man bei 333 Frauen mit ASS eine primäre Prophylaxe betreiben würde, könnte nur bei einer Frau ein Ereignis verhindert werden. 332 Frauen erhielten ASS vergeblich.

Der ASS-Effekt bei den Einzelkomponenten (Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität) ist natürlich noch viel geringer.

Die Anzahl großer Blutungen wird durch ASS dagegen um 0,25% erhöht. Das entspricht einem NNH-Wert von 400.

Zusammengefasst: Bei jeder 333. Frau könnte ein nicht tödliches kardiovaskuläres Ereignis verhindert werden, bei

## Die täuschende Interpretation durch die Studienautoren

Im Abstract formulieren Berger et al. (2) für Frauen: „Aspirin therapy was associated with a significant 12% reduction in cardiovascular events ..... and a 17% reduction in stroke ...“. Diese hohen Zahlen repräsentieren aber die relative Risikoreduktion (RRR). Die entsprechenden therapierelevanten ARR (absolute Risikoreduktions)-Werte betragen 0,3% (statt 12%) bzw. 0,24% (statt 17%).

Für Männer heißt es: „Aspirin therapy was associated with a significant 14% reduction in cardiovascular events .... and a 32% reduction in myocardial infarctions ...“. Auch hier handelt es sich wieder um die RRR-Werte. Die ARR-Werte betragen 0,35% (statt 14%) bzw. 0,85% (statt 32%).

Tabelle 1: Charakteristik der sechs in die Metaanalyse involvierten Studien [mod. nach Berger et al., (2)]

Studie (Publikationsjahr)	Teilnehmer		Mittlere Beobachtungsdauer (Jahre)	ASS-Dosis
	n	Frauen (%)		
BDT, British Doctor's Trial (1988)	5.139	0	6	500 mg täglich
PHS, Physicians Health Study (1989)	22.071	0	5	325 mg alle 2 Tage
HOT, Hypertension Optimal Treatment (1998)	18.790	47	4	75 mg täglich
TPT, Thrombosis Prevention Trial (1998)	5.085	0	6,4	75 mg täglich
PPP, Primary Prevention Project (2001)	4.495	58	3,6	100 mg täglich
WHS, Women's Health Study (2005)	39.876	100	10,1	100 mg alle zwei Tage

BDT und PHS: Gesunde männliche Ärzte

HOT: Männer und Frauen mit Hypertonie

TPT: Männer mit hohem Risiko für ischämische Herzkrankheiten

PPP: Männer und Frauen mit einem oder mehreren großen kardiovaskulären Risikofaktoren

WHS: Gesunde Ärztinnen/Krankenschwestern

In den Tabellen 2 und 3 werden die Ergebnisse für Frauen bzw. Männer dargestellt.

Bei der Erläuterung der Tabellen soll auf die großen kardiovaskulären Ereignisse bei Frauen und auf die großen Blutungen eingegangen werden. Unter Placebo erlitten im Verlauf von 4–10 Jahren 2,65% und unter ASS 2,35% der Frauen ein kardiovaskuläres Ereignis. Durch ASS wurden die Ereignisse also um 0,3%

jeder 400. Frau könnte es zu einer großen Blutung kommen. Eine Nutzen-Risiko-Relation von 1 : 0,8 dürfte aus medizinischer Sicht kaum akzeptabel sein.

Bei den Männern sind die Ergebnisse vergleichbar schlecht ausgefallen. Hier beträgt die Nutzen-Risiko-Relation 1 : 0,9!

Der einprägsame Satz: „An aspirin a day keeps the doctor away“ muss wohl überdacht werden.

Die Aussage dieser Metaanalyse muss noch in folgender Hinsicht eingeschränkt werden:

Da in einige Studien (BDT, PHS und HOT, s. Tab. 1) auch vorerkrankte Patienten eingeschlossen wurden (= Sekundärprävention), ist es möglich, dass der ASS-Effekt in dieser Metaanalyse sogar noch überbewertet wurde. In der HOT-Studie wurde darüber hinaus der prädefinierte Endpunkt bei der Auswertung

Tabelle 2: Ergebnisse der Metaanalyse zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen mit ASS (Acetylsalicylsäure, Aspirin®) bei Frauen [modifiziert nach Berger et al., (2)]

Ereignis	Plazebo %	ASS %	ARR %	NNT n	NTN n	NNH n	NNK n	RRR %
Großes kardiovaskuläres Ereignis	2,65	2,35	0,3	333	332	–	–	12
Nicht tödlicher Herzinfarkt	0,91	0,92	–0,01	–	–	10.000	–	
Nicht tödlicher Schlaganfall	1,34	1,10	0,24	417	416	–	–	17
Ischämischer Schlaganfall	1,08	0,84	0,24	417	416	–	–	
Hämorrhag. Schlaganfall	0,20	0,24	–0,04	–	–	2.500	–	
Kardiovaskuläre Mortalität	0,73	0,69	0,04	2.500	2.499	–	–	
<b>Gesamt mortalität</b>	<b>3,02</b>	<b>2,88</b>	<b>0,14</b>	<b>714</b>	<b>713</b>	–	–	
Große Blutungen	0,46	0,71	–0,25	–	–	400	–	

ARR: absolute Risikoreduktion, Ereignisreduktion (% Plazebo minus % ASS)

NNT: number needed to treat (100 dividiert durch positive ARR)

NTN: number treated needlessly (NNT minus 1)

NNH: number needed to harm (100 dividiert durch negative ARR)

NNK: number needed to kill (100 dividiert durch negative ARR)

RRR: relative Risikoreduktion [Angabe der Werte, die durch Berger et al. (2) hervorgehoben wurden]

Tabelle 3: Ergebnisse der Metaanalyse zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen mit ASS (Acetylsalicylsäure, Aspirin®) bei Männern [modifiziert nach Berger et al., (2)]

Ereignis	Plazebo %	ASS %	ARR %	NNT n	NTN n	NNH n	NNK n	RRR %
Großes kardiovaskuläres Ereignis	4,82	4,47	0,35	286	285	–	–	14
Nicht tödlicher Herzinfarkt	2,76	1,91	0,85	118	117	–	–	32
Nicht tödlicher Schlaganfall	1,26	1,44	–0,18	–	–	556	–	
Ischämischer Schlaganfall	1,64	1,84	–0,20	–	–	510	–	
Hämorrhag. Schlaganfall	0,15	0,28	–0,13	–	–	769	–	
Kardiovaskuläre Mortalität	1,66	1,85	–0,19	–	–	–	526	
<b>Gesamt mortalität</b>	<b>3,94</b>	<b>4,00</b>	<b>–0,06</b>	–	–	–	<b>1667</b>	
Große Blutungen	0,48	0,81	–0,33	–	–	303	–	

Erklärung der Abkürzungen und Berechnungsmodalitäten siehe Tabelle 2

der – leider auch noch vorzeitig abgebrochenen – Studie verändert.

3. Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al.: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293–1304.

Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,  
Groß Rodensleben  
U\_F\_Meyer@gmx.de

## Literatur

1. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.

2. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F et al.: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306–313.

## FAZIT

Während ein gewisser Nutzen von ASS in der *Sekundärprävention* belegt ist, besteht für eine allgemeine *Primärprävention* kardio-zerebro-vaskulärer Ereignisse mit ASS zur Zeit keine Indikation. Ob bestimmte prädefinierte Risikogruppen gegebenenfalls einen Nutzen aus einer jahrelangen ASS-Anwendung ziehen können, müsste in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Endpunkt-

studien ermittelt werden. Es ist immer zu beachten, dass durch ASS bei Frauen und Männern das Risiko von Blutungen signifikant erhöht wird. Alkoholkonsum verstärkt diese Gefahr. Die tägliche Einnahme einer Tablette könnte manche Patienten auch dazu verführen, nicht mehr über ihre Ernährungsgewohnheiten und über ihren Lebensstil nachzudenken.

# Beschichtete oder unbeschichtete Stents? Der Wissensstand heute

## Historische Entwicklung

Mit der Entwicklung von Koronarstents verband sich Ende der 80er Jahre die Hoffnung, nicht nur die Akutverschlüsse nach PTCA effektiv zu beherrschen (1), sondern auch die Restenoserate signifikant zu senken. Zunächst zeichnete sich aber kein Durchbruch für die Stentimplantation ab, weil u. a. schwere Komplikationen wie die akute Stentthrombose oder, bei maximaler Antikoagulation zur Vermeidung von Stentthrombosen, schwere, z.T. lebensbedrohliche Blutungen auftraten (2; 3). Erst der kombinierte Einsatz mit Thrombozytenaggregationshemmer (ASS und Ticlopidin bzw. Clopidogrel) führte zu einer deutlichen Reduktion der gefürchteten Stentthrombose mit einem vertretbaren individuellen Blutungsrisiko für die behandelten Patienten. Die rasante Zunahme von Stentimplantationen durch Weiterentwicklungen von Stenttechnologie, Implantationstechnik und begleitender Pharmakotherapie konnte aber ein wichtiges Problem nicht beseitigen: die In-Stent-Restenose, die durch eine Zellproliferation der glatten Muskelzellen und Migration durch die Stentmaschen hervorgerufen wird.

## Stent-Design

Zunächst nahm man an, dass das Stent-Design Einfluss auf die Restenoseentwicklung haben könnte. Wenngleich es sicher gewisse Unterschiede bei einzelnen Stents gab, so zeigte sich doch im Laufe der Jahre, dass das Design der heutigen vormontierten Stents einen allenfalls untergeordneten Einfluss auf die klinischen Langzeitergebnisse nach Stentimplantation hat.

Inerte Beschichtungen der Stents mit Gold, Siliciumcarbid und Carbon brachten auch keine Vorteile im Hinblick auf die Reduktion der Restenoserate. Erst

der Einsatz medikamentenbeschichteter Stents (drug eluting stents, DES) ergab eine signifikante Reduktion der Restenoseentwicklung. Die erste verfügbare Substanz war Sirolimus (Rapamycin), ein Makrolid-Antibiotikum, das sowohl entzündungshemmende als auch antiproliferative Eigenschaften besitzt. Die ersten klinischen und angiographischen Langzeitergebnisse konnten in Brasilien in der so genannten FIM-Studie (First in Man) dokumentiert werden (4). Die einzige Reintervention in einer Zielläsion fand sich bei einer Restenose direkt proximal eines Stents; das ereignisfreie Überleben lag bei 90,1%. In weiteren Studien (RAVEL, SIRIUS, der europäischen E-SIRIUS und der kanadischen C-SIRIUS) konnte im randomisierten Vergleich mit entsprechenden baugleichen Kontrollstents eine hochsignifikante Reduktion der Restenose- und Reinterventionsrate von 20–30% auf ca. 5–10% nachgewiesen werden, wobei die initiale Euphorie mit 0% Restenose durch eine doch zwischen 6 und 9% liegende Restenoserate, insbesondere in den Randbereichen der Stents, etwas gedämpft wurde. Die Reinterventionsrate bei den Sirius-Studien lag bei ca. 4%.

Eine zweite wichtige Substanz zur Verhinderung der Restenoseentwicklung ist Paclitaxel, ein aus der Onkologie bekanntes Zytostatikum, welches ebenfalls in den verschiedenen TAXUS-Studien zu einer hochsignifikanten Reduktion der Restenoseentwicklung führte. Dennoch lagen auch hier die Restenoseraten im behandelten Segment bei 7,9%, in kleinen Gefäßen unter 2,5 mm Durchmesser bei 12,4% und bei besonders langen Läsionen in kleinen Gefäßen bei 14,9%, immer jedoch signifikant niedriger als in den entsprechenden Kontrollgruppen (26,6%, 38% und 41,5%).

Ein direkter Vergleich zwischen dem Sirolimus-beschichteten Cypher-Stent der

Fa. Cordis und dem Paclitaxel-beschichteten Stent der Fa. Boston Scientific in der REALITY-Studie erbrachte keinen signifikanten Unterschied in der klinischen Restenose- und Reinterventionsrate, wenngleich die angiographischen Daten, insbesondere der späte Lumenverlust durchaus signifikante Unterschiede zu Gunsten des Cypher-Stents zeigten. Auch bei dem Risiko für die Entwicklung einer Stentthrombose könnten gewisse Unterschiede bestehen. So werden bei der medikamentösen Behandlung mit Clopidogrel zur Verhinderung einer Stentthrombose bei Sirolimus-beschichteten Stents zwei Monate empfohlen, bei Paclitaxel-beschichteten Stents obligat sechs Monate. Selbst nach diesen Richtzeiten gibt es in der Literatur Einzelberichte über späte Stentthrombosen, was möglicherweise mit einer verzögerten Endothelialisierung im Stentbereich im Zusammenhang stehen kann.

Zuletzt zugelassen wurde ein Stent mit der Substanz Zotarolimus, ebenfalls ein Abkömmling des Sirolimus, der klinisch vergleichbare Ergebnisse im Hinblick auf die Reinterventionsrate zeigte, wenngleich die absoluten Maßzahlen wie später Lumenverlust und Netto-Lumengewinn etwas ungünstiger waren als bei den Studien mit Taxus- und Cypher-Stents, allerdings nicht im direkten randomisierten Vergleich. Gespannt sein darf man auf die Ergebnisse weiterer Studien mit Zotarolimus auf einem anderen Stent (ZoMaxx-Studie) und weiterer Studien mit völlig neuen Medikamenten auf unterschiedlichen Stent-Designs.

Besonders vorteilhaft haben sich die DES bei Diabetikern gezeigt, die in allen Subgruppenanalysen der genannten Studien in Post-hoc-Analysen von der reduzierten Neointimaprolieration profitiert haben.

Insgesamt wäre der routinemäßige Einsatz dieser Stents sicher wünschenswert, zumal auch unter Wirtschaftlichkeitsaspekten die Gesamtbehandlungskosten für einen Patienten signifikant gesenkt werden können, da teure Reinterventionen vermieden werden, wie sich in einzelnen Studien zumindest für spezielle Indikationen mit hohem Restenoserisiko zeigen ließ. Leider bestraft aber das deutsche Abrechnungssystem auch im Zeitalter der DRG den Einsatz dieser Stents, da zum einen der Mehrpreis (etwa das 10-fache eines Edelstahlstents, zwischen 1.500 und 2.200 Euro pro Stent) insbesondere bei Verwendung von mehr als einem Stent bei komplexen Läsionen oder Bifurkationen nicht adäquat kompensiert wird und auch unter Berücksichtigung der so genannten ZE 44 Zusatzentgelte nur die Unkosten der Intervention steigen, da die Zusatzentgelte auf das Gesamtbudget eines Krankenhauses angerechnet werden und somit keine echte Kompensation der Mehrkosten darstellen. Aus diesem Grunde ist Deutschland sicher Schlusslicht in der Verwendung von DES im weltweiten Vergleich (15% DES in Deutschland, in anderen Ländern wie USA bis 90%). Leider gibt es keine direkten Vergleichsdaten zwischen diesen beiden Ländern in Bezug auf die Reinterventionsraten; dies würde vielleicht zeigen, dass in der Verwendung von DES doch ein volkswirtschaftlicher Nutzen stecken könnte. Auch ist die Industrie gefordert, die Preise vielleicht den realen Gegebenheiten in Deutschland zum Wohle der Patienten anzupassen.

## Literatur

1. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V et al.: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701–706.
2. Facchini M, Muntwyler J, Schuiki E et al.: [Influence of various antithrombotic therapy methods on the incidence of subacute coronary stent occlusions, hemorrhagic complications and length of hospitalization]. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 72–79.
3. Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al.: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coro-

nary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665–1671.

4. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC et al.: Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007–2011.

Weiterführende Literatur beim Verfasser.

*Priv.-Doz. Dr. med. P. Sick, Leipzig  
sickp@medizin.uni-leipzig.de*

## FAZIT

Die Restenose im Stent ist nach wie vor die „Achillesferse“ der koronaren Interventionen. Bahnbrechende Verbesserungen konnten bislang mit medikamentösen Beschichtungen zur Verhinderung der Neointimaprolieration nur mit Rapamycin, Paclitaxel und Zotarolimus gezeigt werden, wobei auch hier die initiale Euphorie der kompletten Beseitigung der Restenose durch erste Ergebnisse größerer Studien zumindest relativiert wurde. Langzeitnachbeobachtungen müssen hier abgewartet werden, da nicht auszuschließen ist, dass der Restenoseprozess nur auf einen späteren Zeitpunkt verlagert wird. Dennoch bietet diese Art der Beschichtung, insbeson-

dere bei Patienten mit Diabetes mellitus, die ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Restenose haben, oder bei Patienten, die bereits eine Restenose im Stent entwickelt haben, einen nicht zu vernachlässigenden klinischen Vorteil, der allerdings zur Zeit noch mit einem extrem hohen Preis bezahlt werden muss und einen routinemäßigen Einsatz dieser Stents unmöglich macht. In jedem Falle wichtig ist die konsequente Nachbehandlung mit Clopidogrel zur Verhinderung akuter und subakuter Stentthrombosen, ein nicht zu vernachlässigendes Risiko auch bei der Behandlung mit „drug eluting stents“.

## Dauer und Intensität der oralen Antikoagulation bei tiefer Beinvenenthrombose

Die Behandlung einer tiefen Beinvenenthrombose erfolgt meist durch eine parenterale Gabe von Heparin, sowie anfänglich überlappend und später ausschließlich mit oralen Antikoagulanzen (Phenprocoumon, Warfarin). Aufgrund zahlreicher Studien besteht kein Zweifel daran, dass sowohl das Risiko einer zu-

nehmenden Beinvenenthrombosierung, als auch das Risiko einer Lungenembolie (im Folgenden als Thromboembolie zusammengefasst) durch eine orale Antikoagulation (OA) deutlich gesenkt werden können. Weniger eindeutig sind die Empfehlungen zur Dauer der OA, denn schwierig zu beantworten ist die Frage,

ob das Risiko einer erneuten Thromboembolie nach Beendigung einer längerfristigen OA möglicherweise niedriger ist als nach einer kurzfristigen OA. Gleichzeitig muss auch das Risiko einer gravierenden Blutung während der OA berücksichtigt werden, insbesondere, da es mit der Dauer der OA kumulativ zu-



nimmt. Schließlich müssen nicht nur die Höhe des jeweiligen Risikos, sondern auch der Schweregrad der jeweils möglichen Komplikation, im Extremfall also das Risiko einer Hirnblutung unter fortgesetzter OA gegenüber dem einer Lungenembolie nach frühzeitiger Beendigung der OA, gegeneinander abgewogen werden.

Eine Thromboembolie ist meist die Folge eines zugrunde liegenden angeborenen oder erworbenen Thromboserisikos und eines auslösenden Ereignisses (transientes Thromboserisiko). Bei hohem zugrunde liegenden Risiko, z. B. infolge eines schweren angeborenen Thromboserisikos (Thrombophilie), reicht oft ein geringgradiges transientes Ereignis aus, um eine Thromboembolie auszulösen. Dementsprechend ist in solchen Fällen das Risiko hoch, nach Beendigung der OA erneut eine Thromboembolie zu erleiden. Hieraus wurde gefolgert, dass in Fällen, in denen die Thromboembolie durch geringgradige Ereignisse ausgelöst wurde oder gar spontan auftrat, eine längere OA erfolgen müsste als in Fällen, in denen eine Thromboembolie erst durch ein Ereignis mit hohem transienten Thromboserisiko, z. B. nach einem Hüftgelenkersatz, auftrat. Diese Annahme konnte in zahlreichen Studien bestätigt werden und wurde von Buller et al. zu einer Empfehlung zur Dauer der OA zusammengefasst (Tabelle 1) (1), die unlängst von zahlreichen Fachgesellschaften übernommen und als S2-Leitlinie (2) veröffentlicht wurde. In einer Metaanalyse (3) konnte bestätigt werden, dass Patienten mit idiopathischer Thromboembolie von einer längerfristigen mindestens sechsmonatigen OA profitieren, dass jedoch der Vorteil ab sechs Monaten deutlich abnimmt. Bezüglich des Blutungsrisikos bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen einer kurzfristigen, also maximal dreimonatigen OA und einer längerfristigen sechs- bis zwölfmonatigen OA. Dies wurde dadurch erklärt, dass die meisten Blutungskomplikationen bereits innerhalb der ersten paar Wochen stattfanden.

Im Einzelfall bleiben jedoch zahlreiche Fragen offen, sodass die Leitlinien zwar hilfreich sind, eine individuelle Betrachtung

jedoch nach wie vor erforderlich ist. So ist die Definition eines transienten Risikofaktors ausgesprochen variabel und reicht von einem hohen, z. B. beim Hüftgelenkersatz, bis hin zu einem eher niedrigen Risiko, z. B. beim Langstreckenflug. Gleiches gilt für die Definition der Thrombophilie, die z. B. in Form einer heterozygoten Prothrombinmutation weniger eine langfristige OA rechtfertigt als z. B. bei Vorliegen eines schweren Protein-C-Mangels. Diskussion besteht auch darüber, ob der klinische Befund eines postthrombotischen Syndroms oder auch das Ausmaß einer weiterhin bestehenden venösen Thrombosierung zur Frage der Dauer der OA berücksichtigt werden sollte. Ein höheres Thromboserisiko im Alter sowie ein höheres Rezidivrisiko bei Männern gegenüber Frauen (4) wären im Einzelfall ebenfalls zu berücksichtigen. Schließlich beschäftigen sich zahlreiche derzeitige Studien mit der Frage, ob ein Anstieg des D-Dimers nach Beendigung der OA als Ausdruck einer fibrinolytischen und damit auch einer erneut thromboembolischen Aktivität mit einem erhöhten Thrombose-Rezidivrisiko einhergeht.

### **Antikoagulation mit niedriger Intensität**

Während sich das Blutungsrisiko zwischen einer drei- bis sechsmonatigen gegenüber einer sechs- bis zwölfmonatigen OA statistisch nicht unterschied (3), so stellt sich die Frage des Blutungsrisikos jedoch erneut im Hinblick auf eine dauerhafte Antikoagulation. Von Ridker et al. (5) wurde das Blutungs- und Thromboserisiko nach Fortführung einer Antikoagulation mit niedriger Intensität (NI) (INR 1,5–2,0) im Vergleich zu Placebo im Laufe von durchschnittlich 2,1 Jahren untersucht (PREVENT-Studie). In der Placebogruppe erlitten 37 von 253 (7,2/100 Patientenjahren [PJ]) eine erneute Thrombose im Vergleich zu 14 von 255 (2,6/100 PJ) in der NI-Gruppe. Blutungen mit der Folge einer stationären Behandlung traten bei zwei (0,4/100 PJ) in der Placebo- gegenüber fünf (0,9/100 Patientenjahren) in der NI-Gruppe auf. Letale Blutungen oder Gehirnblutungen traten nicht auf. Hieraus wurde ein Vor-

teil einer langfristigen Antikoagulation mit niedriger Intensität gegenüber einer Beendigung der Antikoagulation bei Patienten nach idiopathischer Thromboembolie geschlossen. In einer kurz darauf veröffentlichten Studie von Keaton et al. (6) wurde der Unterschied zwischen NI (INR 1,5–2,0) gegenüber Fortsetzung der normalen Antikoagulation (INR 2,0–3,0) auf gleiche Weise untersucht. Überraschenderweise waren die Häufigkeiten gravierender Blutungen in beiden Gruppen mit 9 von 369 (1,1/100 PJ) in der NI-Gruppe gegenüber 8 von 369 (0,9/100 PJ) in der Gruppe mit Ziel INR 2,0–3,0 praktisch gleich. Demgegenüber fanden sich deutlich mehr Rezidivthrombosen in der NI-Gruppe (16 von 369; 1,9/100 PJ) im Vergleich zur Gruppe mit normaler Dosierung (6 von 369; 0,7/100 PJ). Hieraus wurde gefolgert, dass eine Antikoagulation mit niedriger Intensität keine Vorteile gegenüber der mit normaler Dosierung hat. Zur abschließenden Bewertung der Ergebnisse sollte jedoch ergänzt werden, dass sich die Mehrzahl der Blutungsereignisse in der NI-Gruppe zu einem Zeitpunkt ereigneten, in dem der INR bei fünf von sieben auswertbaren Fällen deutlich oberhalb des Zielbereiches (INR 2,9–11,3) lag. Auch in der Gruppe mit normaler Dosierung traten schwere Blutungen in vier von acht Fällen bei einem INR zwischen 3,1 und 7,7 auf. Die Mehrzahl der auswertbaren schweren Blutungen ereigneten sich somit bei einem INR von deutlich über drei. Der Stellenwert der Antikoagulation mit niedriger Intensität kann somit nicht abschließend bewertet werden. Es wäre wünschenswert, wenn diese Frage insbesondere bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung unter OA Gegenstand weiterer klinischer Studien wäre. Möglicherweise wäre auch hier der Stellenwert des D-Dimers zur Frage des Thromboserisikos unter einer Antikoagulation niedriger Intensität zu prüfen.

### **Literatur**

1. Buller HR, Agnelli G, Hull RD et al.: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 401S–428S.

2. Interdisziplinäre S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose. VASA 2005; 34 (Suppl. 66).

3. Ost D, Tepper J, Mihara H et al.: Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. JAMA 2005; 294: 706–715.

4. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C et al.: The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. N Engl J Med 2004; 350: 2558–2563.

5. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al.: Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003; 348: 1425–1434.

6. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ et al.: Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003; 349: 631–639.

Dr. med. W. Mondorf, Frankfurt/IM  
wmondorf@web.de

Tabelle 1: Dauer der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten nach venöser Thromboembolie (nach: Büller et al. 2004)

Dauer der oralen Antikoagulation nach erster Thromboembolie	
• bei transientem Risikofaktor (TVT proximal und distal, LE)	3 Monate
• bei idiopathischer Genese oder Thrombophilie	6–12 Monate
• bei kombinierter Thrombophilie oder Antiphospholipid-Syndrom	12 Monate
Dauer der oralen Antikoagulation bei rezidivierender Thromboembolie oder aktiver Krebserkrankung	Zeitlich unbegrenzt

## FAZIT

Entsprechend den klinischen Studien, deren Ergebnisse der interdisziplinären S2-Leitlinie zugrunde gelegt werden, kann die orale Antikoagulation (OA) bei Beinvenenthrombosen jedweder Lokalisation mit oder ohne Lungenembolie als Folge eines transienten Risikofaktors meist nach drei Monaten beendet werden. Bei idiopathischer Thromboembolie, insbesondere bei Vorliegen einer Thrombophilie, sollte die OA auf sechs bis zwölf Monate verlängert werden. Eine dauerhafte OA kommt bei wiederholter Thromboembolie oder einer aktiven Krebserkrankung in Frage. Stets ist jedoch eine individuelle Bewertung des

transienten Risikofaktors sowie der zugrunde liegenden Thrombophilie erforderlich. Obgleich in den Leitlinien nicht enthalten, so gibt es zahlreiche Hinweise darüber, dass zur Entscheidung der Dauer der OA auch das Alter und Geschlecht des Patienten sowie das Ausmaß der venösen Abflussstörung berücksichtigt werden sollten. Möglicherweise ergeben sich in naher Zukunft, etwa durch Messungen des D-Dimers, weitere Möglichkeiten, das individuelle Risiko z.B. auch bei Fortsetzung einer Antikoagulation mit niedriger Intensität weiter abzuschätzen und individuell anzupassen.

## Mycophenolat (CellCept®) oder Cyclophosphamid (Endoxan®) zur Behandlung der Lupusnephritis?

Cyclophosphamid (Endoxan®) gilt als der Goldstandard in der Behandlung der Lupusnephritis. Eine deutliche Myelosuppression, eine hohe Infektionsrate, sekundäre maligne Erkrankungen sowie Infertilität sind die möglichen Nachteile dieser Immunsuppression. Daher wird immer wieder nach gleich wirksamen Therapiemöglichkeiten gesucht, die weniger Risiken in sich tragen. So wurde in einer Studie das in der Behandlung der Transplantatabstoßung eingesetzte Mycophenolatmofetil (MMF) untersucht. Es wurde über 24 Wochen in einer Dosis von 1000–3000 mg/Tag p. o. bei 71 Patienten gegeben und mit der intravenösen

Gabe von Cyclophosphamid (0,5–1 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle vier Wochen i. v.) bei 69 Patienten verglichen (1). Bei der Randomisierung der Patienten wurde die Nierenhistologie berücksichtigt. Schwerkranke Patienten, d.h. solche mit einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/Min., waren allerdings von der Untersuchung ausgeschlossen. Das mittlere Serumkreatinin betrug 1,07 mg/dl. Als Begleittherapie waren Kortikosteroide zugelassen. Wenn der Patient nicht ansprach, wurde nach zwölf Wochen auf ein anderes Regime gewechselt. Der primäre Endpunkt der Studie war das Erreichen einer kompletten Remis-

sion nach 24 Wochen. Diese wurde definiert als Erreichen normaler Nierenparameter (Kreatinin i. S., Proteinurie und Urnsediment).

Eine komplette Remission erreichten 16 von 71 Patienten der MMF-Gruppe (22,5%) und vier der 69 Patienten der Cyclophosphamid-Gruppe (5,8%). Dies bedeutet einen Unterschied von 16,7% (95%-Konfidenzintervall 5,6–27,9%, p = 0,005).

Die Ausfallrate war ebenso wie die Zahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der MMF-Gruppe geringer.

Patienten, die die Therapie nicht fortsetzen, wurden als „behandelt“ eingestuft (Intention-to-treat-Analyse). Auch nach Berücksichtigung nur „behandelter“ Patienten blieb das Ergebnis erhalten.

In einem begleitenden Editorial weist McCune (2) auf folgende Punkte hin: Es wurden zwar Patienten mit hohem Risiko für ein Nierenversagen aufgenommen (56% farbige Patienten und 54% mit diffuser proliferativer Lupusnephritis), schwerkranke Patienten waren jedoch von der Untersuchung ausgeschlossen, denn das mittlere Serumkreatinin der Patienten dieser Studie betrug

1,07 mg/dl. Außerdem wurde nicht ermittelt, ob im Weiteren die Nierenfunktion in beiden Gruppen gleich gut erhalten blieb. Die anfangs toxischere Therapie (Cyclophosphamid) könnte zu weniger Rückfällen führen, und somit könnte der Anfangsvorteil wieder zunichte gemacht werden.

### Literatur

1. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C et al.: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219–2228.

2. McCune WJ: Mycophenolate mofetil for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2282–2284.

*Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt  
mzieschang@alicepark.de*

### FAZIT

Für die Initialtherapie der leichten bis mittelschweren Lupusnephritis scheint nach dieser Studie Mycophenolatmofetil (CellCept®) oral eine Alternative zu Cyclophosphamid i. v. zu sein. Die Behandlung mit Mycophenolatmofetil zeigt weniger UAW.

## Schizophreniebehandlung: Neue Neuroleptika nicht besser als konventionelle?

Neuroleptika sind die Basis der Pharmakotherapie schizophrener Erkrankungen. Neuere, auch als atypisch benannte Neuroleptika zeichnen sich vor allem durch weniger extrapyramidal motorische Nebenwirkungen, wie z.B. Parkinsonoid, aus, sind allerdings erheblich teurer und haben z.T. andere relevante Nebenwirkungen wie Verschlechterung von Glukose- und Fettstoffwechsellage. In Analogie zu dem ersten als atypisch bezeichneten Neuroleptikum Clozapin (Leponex®), das bereits seit Anfang der 1970er Jahre verwendet wird, wird den neueren Neuroleptika zudem häufig eine Wirksamkeit bei Therapieresistenz auf herkömmliche Neuroleptika in Bezug auf schizophrene Positivsymptomatik (z.B. Wahn, Halluzinationen) sowie eine größere Effektivität in der Behandlung schizophrener Negativsymptomatik (z.B. Antriebsversandung, Affektverflachung, sozialer Rückzug, Aufmerksamkeits- und Lernschwierigkeiten) zugesprochen.

In einer sehr großen US-amerikanischen Studie (1), die z.T. unerwartete Ergebnisse erbrachte und in psychiatrischen Fachkreisen hohe Wellen schlug, verglichen Lieberman et al. in einer an-

spruchsvollen fünfarmigen, randomisierten und doppelblinden Studie die Wirkung und Verträglichkeit von vier neueren, so genannten atypischen Neuroleptika miteinander und mit dem konventionellen Neuroleptikum Perphenazin (z.B. Decentan®). In 57 Studienzentren wurden insgesamt über 1400 an Schizophrenie erkrankte Patienten in die Studie aufgenommen und einem der fünf Behandlungsarme Risperidon (Risperdal®), Olanzapin (Zyprexa®), Quetiapin (Seroquel®), Ziprasidon (Zeldox®) oder Perphenazin zugelost. Ziel war eine doppelblinde Behandlung über 18 Monate, in der die Dosierung innerhalb eines vorgegebenen Bereiches (1 bis 4 Studienkapseln) individuell variiert werden konnte. Die mit dem Akronym CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) bezeichnete Studie wurde vom US-amerikanischen National Institute of Mental Health (NIMH) finanziert und in einer der höchstrangigen internationalen medizinischen Fachzeitschriften, dem *New England Journal of Medicine*, publiziert.

Die Autoren entschieden sich für ein ungewöhnliches Hauptzielkriterium,

das verlässlich messbar, nahe am klinischen Alltag orientiert sein und gut sowohl die Patienten- als auch die Arzt-sicht widerspiegeln sollte: Statt als wichtigsten Parameter die Schwere der schizophrenen Symptomatik mit einer etablierten Beurteilungsskala zu messen und die Nebenwirkungen systematisch zu erfassen (beides wurde als Nebenkriterien zusätzlich getan), richteten die Kollegen ihr Hauptinteresse auf die Frage, wie lange die Patienten in den fünf Studienarmen verblieben, bis sie aufgrund eigener Entscheidung oder der Entscheidung des Studienarztes (aus Gründen mangelnder Wirksamkeit, nicht tolerabler Nebenwirkungen oder anderer Ursachen) herausgenommen wurden.

Die CATIE-Studie erbrachte vier, zum Teil durchaus überraschende Hauptergebnisse:

1. Insgesamt war das Behandlungsergebnis in allen fünf Therapiearmen ausgesprochen enttäuschend: 74% aller Patienten beendeten die Studie vorzeitig, d.h. vor Ablauf der 18 Monate wegen unzureichender Wirksamkeit, nicht tolerabler Nebenwir-

kungen oder aus anderen Gründen. Im Median verblieben die Patienten nur sechs Monate auf der ihnen ursprünglich zugelassenen Medikation.

2. Patienten, die der Olanzapin-Medikation zugeteilt waren, verblieben länger in der Studie als Patienten der anderen vier Gruppen (9,2 Monate vs. 3,5 bis 5,6 Mon.). Dies war hauptsächlich einer etwas besseren Wirksamkeit und weniger einer geringeren Nebenwirkungsrate geschuldet (Unterschied signifikant zu allen anderen Gruppen [gegen Ziprasidon nicht mehr nach so genannter  $\alpha$ -Adjustierung]). Aber auch in der Olanzapin-Gruppe verblieben lediglich 36% der Patienten bis zum Studienende nach 18 Monaten bei diesem Medikament.
3. Das konventionelle Neuroleptikum Perphenazin führte zu keinem schlechteren Behandlungsergebnis (Dauer des Verbleibens in der Studie) als die drei neuen Neuroleptika Risperidon, Quetiapin und Ziprasidon. Dies galt sowohl für Behandlungsabbrüche aufgrund unzureichender Wirksamkeit als auch für solche aufgrund von intolerablen Nebenwirkungen.
4. Olanzapin führte zu einer signifikant stärkeren Gewichtszunahme und Erhöhung von HbA<sub>1c</sub>, Serum-Cholesterin und -Triglyceriden. So nahmen die Olanzapin-behandelten Patienten während der Studienteilnahme im Durchschnitt um 4,3 kg zu, die Patienten in den anderen Therapiearmen nur um bis zu 500 Gramm.

**Bewertung:** Keine der fünf untersuchten Substanzen führte zu einem insgesamt befriedigenden Behandlungsverlauf, so dass das wichtigste Fazit aus der Studie ist, dass dringend bessere Pharmaka zur Behandlung schizophrener Erkrankungen benötigt werden und dass die Möglichkeiten der Psycho- und Soziotherapie bei dieser Erkrankung intensiv genutzt werden müssen. Lediglich für Olanzapin konnte eine im Vergleich zum konventionellen Neuroleptikum Perphenazin bessere Wirksamkeit gezeigt

werden. Dies geht jedoch einher mit einer signifikant höheren Gewichtszunahme und Laborveränderungen i.S. eines metabolischen Syndroms mit dem Risiko entsprechender Folgeerkrankungen. Aufgrund dieser Ergebnisse muss die Eindeutigkeit, mit der in jüngerer Zeit in Leitlinien und Therapieempfehlungen der grundsätzlich vorrangige Einsatz neuerer (und bedeutend teurerer) Neuroleptika gefordert wurde, relativiert werden.

Es verwundert nicht, dass die Studie auch erhebliche Kritik erfahren hat. Kritisiert wurde unter anderem die Wahl des Hauptzielparameters (Dauer des Verbleibens in der Studie), dass die insgesamt sehr hohe Abbrecherquote auf eine alles in allem schlechte Betreuung der Studienpatienten hinweise (so dass die Unterschiede zwischen den Medikamenten keinen signifikanten Einfluss mehr erzielen konnten) und dass Olanzapin als einziges Medikament in einer Dosierung, die oberhalb des zugelassenen Bereiches lag, verabreicht werden durfte (bis zu 30 mg/Tag; zugelassen sind bis 20 mg/Tag). Schließlich wurden Patienten, die bereits unter Spätdyski-

nesien litten, per Studienprotokoll von der Perphenazingruppe ausgeschlossen und nur auf die anderen vier Behandlungsarme verteilt. Dies könne zu einer Verzerrung der Studienergebnisse zugunsten der Perphenazingruppe geführt haben.

Dessen ungeachtet sind die Ergebnisse der CATIE-Studie aufgrund der Größe der Stichprobe, des anspruchsvollen Designs (fünfarmige doppelblinde Studie) und ihrer Unabhängigkeit von der pharmazeutischen Industrie einzigartig und werden die Diskussion um den Einsatz alter und neuer Neuroleptika in der Zukunft nachhaltig prägen.

## Literatur

1. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223.

*Priv.-Doz. Dr. med. Tom Bschor, Berlin  
t@bschor.de*

## FAZIT

Unter den vier untersuchten neuen (so genannten atypischen) Neuroleptika schnitt lediglich Olanzapin in Bezug auf seine Wirksamkeit besser ab als das konventionelle Neuroleptikum Perphenazin, vielleicht wegen seiner vergleichsweise hohen Dosis? Dies wurde aber mit einer signifikant größeren Gewichtszunahme und Verschlechterung der Glukose- und Fettstoffwechselsituation erkauft. Eine grundsätzliche Kritik an der Verordnung herkömmlicher Neuroleptika lässt sich mit den Ergebnissen der sehr großen, anspruchsvollen und industrieunabhängigen CATIE-Studie nicht rechtfertigen. In der Behandlung schizophrener Patienten muss der ge-

wisse Zugewinn an Wirksamkeit unter Olanzapin sorgfältig gegen die hierdurch eventuell erkaufte metabolischen Risiken und andererseits gegen das höhere Risiko von Spätdyskinesien beim Einsatz von konventionellen Neuroleptika, sowie das seltene aber potenziell letale Risiko einer Agranulozytose unter dem nachgewiesenermaßen auch bei Therapieresistenz noch wirksamen Clozapin abgewogen werden. Beim Einsatz neuerer Neuroleptika müssen Gewicht, Glukose- und Fettstoffwechsel, beim Einsatz konventioneller Neuroleptika extrapyramidal motorische Nebenwirkungen genau und systematisch beobachtet werden.



# Drotrecogin alpha (aktiviert) bei schwerer Sepsis – lohnt es sich?

Die Letalitätsraten bei der schweren Sepsis liegen zwischen 20 und 60%. Die Suche nach wirksamen und sicheren Therapien ist daher begründet und wichtig.

Drotrecogin alpha (aktiviert) (DrotAA; Xigris®) ist eine rekombinante Form des endogenen aktivierten Proteins C (400 AS). Im Jahr 2005 lag der Listenpreis für eine 5 mg Durchstechflasche bei 237,50 Euro und für 20 mg bei 950,00 Euro. Daraus errechnen sich je nach Gewicht des Patienten Behandlungskosten pro Patient zwischen 7.000,- und 10.000,- Euro für eine einmalige Standard-Behandlung (Infusion über 96 Std.).

DrotAA ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis und multiplem (mindestens zwei-) Organversagen. Drotrecogin alpha (aktiviert) wirkt antithrombotisch (durch Hemmung der Thrombinbildung) und profibrinolytisch; außerdem reduziert es den proinflammatorischen Mediator Interleukin-6. Deshalb wird DrotAA auch als Antikoagulans bezeichnet. Neueste Arbeiten berichten auch über eine Hemmung der Gefäßpermeabilität und die Verhinderung apoptotischer Aktivität.

Der Nachweis der Wirksamkeit von DrotAA basiert hauptsächlich auf einer großen multizentrischen, plazebokontrollierten und randomisierten Studie (PROWESS) mit 1.690 Patienten, bei der sich eine absolute Letalitätsreduktion (ARR) innerhalb von 28 Tagen nach Behandlungsbeginn um 6,1 % ergab. Für Patienten mit APACHE-Score von über 25 zeigte sich auch nach 30 Monaten noch ein Überlebensvorteil. In Subgruppenanalysen ergab sich bei Patienten mit einem APACHE-Score von unter 25 jedoch kein Überlebensvorteil (1).

Eine offene, einarmige 2-jährige Folgestudie (ENHANCE) zu PROWESS untersuchte neben der Wirksamkeit auch die Sicherheit von DrotAA, insbesondere im Hinblick auf die mit der Anwendung verbundene (hohe) Blutungsgefahr. ENHANCE kommt insgesamt zu einem positiven Nutzen-Risikoverhältnis (2). Die Number nee-

ded to treat (Verhinderung des Todes bis zum Tag 28 nach Behandlung) wird in der PROWESS-Studie mit ca. 16 angegeben (1). Nach speziellen Subgruppenanalysen zeigte sich ein Überlebensvorteil auch bei Sepsis-Patienten, die parallel oder vorher mit Steroiden behandelt wurden (3).

Es existieren verschiedene Untersuchungen zur Pharmakoökonomie von DrotAA, z. T. aus dem Jahr 2005 (4;5). Die meisten Untersuchungen kommen zu einem positiven Ergebnis, wenn die durch Anwendung von DrotAA bedingten Kosten pro gewonnenem Lebensjahr mit denen anderer (Standard-) Therapien verglichen werden.

Vor dem Hintergrund dieses Kenntnisstands stellt sich die wichtige Frage, ob auch Sepsis-Patienten mit niedrigem Mortalitätsrisiko von einer DrotAA-Behandlung profitieren. Die randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte ADDRESS-Studie umfasste insgesamt 2.640 erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis und einem APACHE-II-Score < 25 oder Ein-Organ-Versagen. Der prospektiv definierte primäre Endpunkt war Tod jeder Ursache bis 28 Tage nach Infusionsbeginn. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der 28-Tage-Mortalität beobachtet (17,0% unter Plazebo vs. 18,5% unter DrotAA). Ernste Blutungen traten in der DrotAA-Gruppe häufiger (2,4%) auf als in der Plazebogruppe (1,2%). Die Patientenrekrutierung für diese Studie wurde vorzeitig beendet, denn es ergab sich eine geringe Wahrscheinlichkeit, das vorgegebene Ziel des Nachweises einer signifikanten Reduktion der 28-Tage-Mortalität durch DrotAA zu erreichen (6).

## Literatur

1. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al.: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699–709.
2. Vincent JL, Bernard GR, Beale R et al.: Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for

survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005; 33: 2266–2277.

3. Levy H, Laterre PF, Bates B, Qualy RL: Steroid use in PROWESS severe sepsis patients treated with drotrecogin alfa (activated). *Crit Care* 2005; 9: R502–R507.

4. Hjelmgren J, Persson U, Tennvall GR: Local treatment pattern versus trial-based data: a cost-effectiveness analysis of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis in Sweden. *Am J Ther* 2005; 12: 425–430.

5. Green C, Dinnes J, Takeda A et al.: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris) for the treatment of severe sepsis in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1-iv .

6. Abraham E, Laterre PF, Garg R et al.: Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353: 1332–1341.

*Dr. med. Stefan Leggewie*  
*PD Dr. med. Klaus Mörike*  
*Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter,*  
*Tübingen*  
*sekretariat.akp@med.uni-tuebingen.de*

## FAZIT

Drotrecogin alpha (aktiviert) (DrotAA) ist eine rekombinante Form des endogenen aktivierten Proteins C. DrotAA ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis und multiplem (mindestens zwei-) Organversagen. Der Nachweis seiner Wirksamkeit basiert hauptsächlich auf einer multizentrischen, plazebokontrollierten und randomisierten Studie (PROWESS). Für Patienten mit APACHE-Score von über 25 zeigte sich auch nach 30 Monaten noch ein Überlebensvorteil. In Subgruppenanalysen ergab sich bei Patienten mit einem APACHE-Score von unter 25 kein Überlebensvorteil. Es scheinen nur Sepsis-Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko von dieser teuren Therapie zu profitieren.

# Sinn und Unsinn der Plättchenaggregationshemmung

Analysierte man die Umsatzzahlen, gehörten Plättchenaggregationshemmer zu den weltweit, aber auch in Deutschland intensiv verwendeten Substanzen. Neben der sehr preiswerten Acetylsalicylsäure stehen Clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>, Iscover<sup>®</sup>) und Ticlopidin (Tiklyd<sup>®</sup>, Generika) zur Verfügung – Clopidogrel zu erheblichen Kosten.

Vor diesem Hintergrund erscheint eine Übersicht (1) von Bedeutung. Hier wird noch einmal das Risiko der Anwendung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (auch diese Dosen gehen mit einem erhöhten gastrointestinalen Blutungsrisiko einher) gegen den möglichen Nutzen abgewogen. Aus dieser sehr umfangreichen Arbeit sollen einige, für die tägliche Praxis bedeutungsvolle Aspekte erwähnt werden:

1. Es gibt keine Belege dafür, dass Arzneimittel wie Clopidogrel einen größeren Schutz vor thromboembolischen Ereignissen bringen als niedrig dosierte Acetylsalicylsäure. Clopidogrel ist rd. 60-mal, Ticlopidin rd. 35-mal teurer als ASS.
2. Auch Clopidogrel begünstigt das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen.
3. Der vom Marketing generierte Begriff „Aspirinresistenz“ entbehrt weitgehend einer definierbaren rationalen Grundlage: Es gibt bisher keine Patienten, deren Thromboxansynthese durch Acetylsalicylsäure nicht gehemmt wird – sehr selten ist eine Dosisanpassung notwendig. Aus klinischen Tests, wie z.B. der Blutungszeit, lässt sich nicht auf die Wirksamkeit des Aggregationshemmers schließen. Das Fehlen einer messbaren Verzögerung der Blutgerinnung unter Acetylsalicylsäure rechtfertigt die Diagnose „Aspirinresistenz“ nicht.
4. Generell lässt sich durch kein bekanntes Pharmakotherapieschema das Auftreten thromboembolischer Prozesse um mehr als 25% vermindern. Das ist wenig im Vergleich zur fassbar erhöhten Inzidenz gastrointestinaler Blutungen, und es bedingt weiterhin eine sehr sorgfältige Abwägung der Indikationsstellung zur Anwendung von Aggregationshemmern.

## Literatur

1. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C: Low-dose aspirin for

the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373–2383.

*Prof. Dr. med Kay Brune, Erlangen  
brune@pharmakologie.uni-erlangen.de*

## FAZIT

Der prophylaktische Wert der chronischen Applikation von Aggregationshemmern ist durch das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen nach ASS, Clopidogrel und Ticlopidin beeinträchtigt. Diese Prophylaxe sollte nur sekundärpräventiv (s. auch Beitrag zur Primärprävention auf Seite 61) in Hochrisikogruppen nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Aktualisierte unabhängige seriöse Leitlinien für dieses Indikationsgebiet erscheinen notwendig.

Die in Deutschland erheblichen Kosten für Clopidogrel und Tiklyd<sup>®</sup> erscheinen auf diesem Hintergrund durchaus reduzierbar.

## Olanzapin (Zyprexa<sup>®</sup>): Zur Prävention von bipolaren Störungen keine überzeugenden Studien

Unsere französische „Schwester-Zeitschrift“ PRESCRIRE schrieb in ihrer englischsprachigen Ausgabe (1) über das o.g. Thema. Wir bringen eine Übersetzung der Zusammenfassung:

- Lithium, die Standardsubstanz zur präventiven Gabe bei bipolaren Störungen, verringert die Anzahl der Rezidive und Suizidversuche.
- Olanzapin ist das erste Neuroleptikum, das in Frankreich zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen zugelassen wurde. Zahlreiche Neuroleptika wurden bereits in diesem Indikationsgebiet verwandt, wobei deren Wirksamkeit durch vergleichende klinische Studien nicht belegt wurde.
- In eine doppelblinde plazebokontrollierte Studie wurden 361 Patienten aufgenommen, die kurz nach Remission einer manischen Episode behandelt wurden. Die vorgesehene Dauer dieser Studie sollte 48 Wochen betragen. Es wurden jedoch lediglich 146 Patienten länger als acht Wochen behandelt. Folglich kann durch die vorliegenden Studienergebnisse, einschließlich der beobachteten Wirkung auf manische Störungen, keine Aussage im Hinblick auf die Langzeitprophylaxe getroffen werden.
- Eine doppelblinde Studie, in der die Kombinationstherapie Olanzapin plus Stimmungsstabilisator<sup>1</sup> mit der Kombinationstherapie Plazebo plus Stim-

<sup>1</sup>Hierunter versteht man z.B. Lithiumsalze, Valproat u. a.

mungsstabilisator verglichen wurde, schloss 344 Patienten ein, die direkt nach Remission von einer akuten manischen Episode mit einer der beiden Therapiemöglichkeiten behandelt wurden. Nur 21 Patienten beendeten die zwölfmonatige Studie. Der Prozentsatz der (manischen oder depressiven) Rezidive unterschied sich nicht wesentlich zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

- In eine dritte doppelblinde Studie wurden 431 Patienten, die sich nach der Behandlung mit Olanzapin plus Lithium in Remission einer manischen Episode befanden, aufgenommen und anschließend für zwölf weitere Monate mit Lithium oder Olanzapin behandelt. Diese Studie ergab, dass Olanzapin mit Rückfällen bei 30% der Patienten im Hinblick auf die Prävention manischer und depressiver Rezidive im Vergleich zu Lithium mit Rückfällen bei 38,8% der Patienten wirksamer zu sein scheint. Bei diesem Ergebnis sollte jedoch berücksichtigt werden, dass lediglich 171 Patienten

die Studie beendet haben. Der häufigste Grund für das vorzeitige Beenden der Studie war das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (19% unter Olanzapin und 26% unter Lithium). Ein Einfluss der Behandlung auf das Suizidrisiko wurde nicht untersucht.

- Im Rahmen einer doppelblinden Studie setzten 101 Patienten während ihrer Remission einer gemischten (affektiven) oder manischen Episode ihre Initialbehandlung mit Olanzapin oder Natriumvalproat fort. Das Rezidivrisiko zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschied sich nicht wesentlich. Durch die geringe statistische Aussagekraft der Studie kann nicht beurteilt werden, ob die Behandlungen gleichermaßen effektiv sind.
- Durch Studien, die sich schwerpunktmäßig auf die Rezidivprophylaxe von Patienten mit bipolaren Störungen konzentrieren, wurden bereits bekannte UAW von Olanzapin, wie z. B. Gewichtszunahme und QT<sub>c</sub>-Verlängerung,

bestätigt. Im Vergleich zu Lithium wurden durch Olanzapin häufiger Gewichtszunahme und Sedierung hervorgerufen. Unter Olanzapin auftretende Hyperglykämien können zu lebensbedrohlichen Ketoazidosen führen.

## Literatur

1. Olanzapine: new indication. Prevention of bipolar disorder: unconvincing trials. *Prescrire Int* 2005; 14: 140–142.

Hö

## FAZIT

Lithium bleibt die Standardbehandlung zur Rezidivprophylaxe von bipolaren Störungen. Es gibt weder einen begründeten Beweis dafür, dass Olanzapin nach dem Fehlschlagen von Lithium einer Behandlung mit einem Stimmungsstabilisator vorzuziehen wäre, noch dass Olanzapin die Wirkung von Lithium verstärkt.

## Die Therapie des Hirsutismus

Fünf bis acht Prozent aller fertilen Frauen weisen einen Hirsutismus auf. Während viele Frauen „damit leben“, suchen andere ärztlichen Rat. Daher folgt hier eine Übersicht. In den letzten Jahren sind einige Arbeiten erschienen, die sich mit dieser kosmetisch störenden Erscheinung auseinandersetzen. Vor der Behandlung sollte versucht werden, die Genese zu klären.

### Ursachen des Hirsutismus

Unter Hirsutismus, dessen Ausmaß seit über 40 Jahren nach einem Punkte-System von Ferriman und Gallwey (F+G-Score, FGS) bestimmt wird, versteht man das übermäßige Wachstum terminaler Haare in den androgen-sensitiven Hautregionen bei Frauen. Prädisloktionsstellen sind Oberlippe, Kinn, Sternum, Brustwarzen, Linea alba und In-

nenseiten der Oberschenkel. Hirsutismus ist ein Zeichen einer erhöhten Androgenwirkung auf die Haarfollikel, entweder infolge eines erhöhten Androgen-Plasmaspiegels (exogen oder endogen) oder infolge einer gesteigerten Sensitivität der Haarfollikel auf regelrechte Androgenspiegel. Es müssen also hormonelle Störungen ausgeschlossen werden (1;2). Androgene können in erhöhtem Maße im Ovar (z.B. durch Tumoren, polyzystisches Ovar) oder in den Nebennieren (Tumoren, kongenitale adrenale Hyperplasie, Cushing-Syndrom) sezerniert werden. Als weitere Ursachen wären Schilddrüsenfunktionsstörungen und Diabetes mellitus zu nennen, sowie Arzneimittel mit androgener Wirkung (z. B. Anabolika, Danazol, Metoclopramid, Phentiazine).

### Behandlung des Hirsutismus

#### 1. Äußerliche, nicht pharmakologische Therapie

Je nach Ausprägung des Hirsutismus können lokale oder systemische Therapeutika bzw. Maßnahmen angewandt werden. Kunte und Wolff (3) haben eine Übersicht zu den Lokalmaßnahmen zusammengestellt, die allesamt Eckpfeiler der kosmetischen Möglichkeiten sind. Am einfachsten ist immer noch die Rasur, allerdings hält der Effekt nur kurze Zeit an, und im Bikini-Bereich kommt es nicht selten zu Follikulitiden. Weitere Möglichkeiten sind das Zupfen einzelner Haare (mühsam, schmerzhaft) oder die Wachsepilation (schmerzhaft, dabei oft Entzündungen oder gar Verbrennungen). An chemischen Verfahren kann H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zur Bleichung dunkler Haare eingesetzt werden oder die Depilation

Tabelle 1: Übersicht Wirkstoffe und Kosten

Arzneimittel	Dosis pro Tag	Nebenwirkungen	Kontraindikation	Bemerkungen	Jahrestherapiekosten in Euro
Spironolacton	100 mg	Hyperkaliämie		Keine Kombination mit K-retinierenden Medikamenten, z. B. ACE-Hemmern	ca. 200,-
Eflornithin (Creme)	2 x pro Tag	Akne, Erytheme, trockene Haut			55,- pro 30 g; ca. 500,- pro Jahr
CPA/EE	2 mg/0,35 µg	Spannen der Brüste, Kopfschmerz, Beeinflussung der Libido, depressive Verstimmung	Bekannte thromboembolische Ereignisse		ca. 115,-

(Haarschaft bleibt erhalten) mit Thioglykolen (Gefahr der Irritation der Haut, allergische Kontaktexzeme).

Deutlich aufwändiger sind Elektrolyse und Thermolyse. Bei ersterem wird jedes einzelne Haar 30–60 Sekunden lang einem Strom niedriger Stärke ausgesetzt, in dessen Folge der Haarfollikel durch das entstehende NaOH zerstört wird. Beim Thermolyse-Verfahren wirkt hochfrequenter Strom kurzzeitig (3–20 Sekunden) auf den Haarfollikel ein. Beide Verfahren sind schmerzhaft und zeitintensiv, beide glücken nur bei Anagen-Haaren (Haare in der Wachstumsphase). Die selektive Photothermolyse erfolgt mit Blitzlampen oder auch mit Laser, die das Haar aber auch nur in der Anagenphase zerstören. Der Anteil der Anagen-Haare hängt von der Körperregion ab: Kapillitium 85%, Oberlippe 65%, Augenbrauen 10%.

## 2. Äußerliche pharmakologische Therapie

Eine Neuentwicklung ist das topische Arzneimittel Eflornithin (Vaniqa-Creme®), ein Ornithin-Decarboxylase-Hemmer, der die Bildung von Putrescin aus Ornithin hemmt. In einer multizentrischen, doppelblinden randomisierten Studie an 596 erwachsenen Frauen erfolgte die Anwendung zweimal täglich über 24 Wochen im Gesicht. Danach war bei 70% der Anwenderinnen eine Verminderung des Haarwachstums zu verzeichnen, aber auch bei 42% der Plazebokontrollen, woraus eine

NNT von 3,6 resultiert. In einer zweiten gleichartigen Studie ergab sich eine NNT von 3,8.

Alle lokalen Verfahren sind zeit- und damit kostenintensiv (Kosmetikerin, Arzt) und benötigen spezielle Geräte. Die Kosten werden von der GKV nicht übernommen. Auch Eflornithin ist nicht billig (30 g zu 55 Euro), seine Wirkung verschwindet wenige Wochen nach Absetzen, dafür werden weder Geräte noch Personal und Zeit benötigt. Alle aufgeführten Verfahren haben eine begrenzte Wirkung, ein „bestes“ lokales Verfahren gibt es nicht, Langzeitstudien liegen nicht vor.

## 3. Systemische Therapie

Ziel der pharmakologischen Therapie des Hirsutismus ist es, die Androgen-Wirkung an den Haarfollikeln zu blockieren oder aber die Androgen-Bildung zu unterdrücken (s. Tabelle 1). Die Entscheidung für eine solche Behandlung hängt auch davon ab, ob eine Patientin Kinderwunsch hat oder nicht.

Antiandrogene sind die Grundpfeiler der innerlichen Behandlung des Hirsutismus. Cyproteronacetat (CPA) inhibiert die Wirkung von Testosteron und Dihydrotestosteron auf die Haarfollikel, indem es kompetitiv an den intrazellulären Rezeptor bindet. Gleichzeitig inhibiert es LH und ACTH, mit der Folge einer Reduktion der Testosteron-Bildung. Auch hemmt es die 5-alpha-Reduktase.

## Studienlage

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien zur Behandlung des Hirsutismus durchgeführt, wobei leider viele Untersuchungen mit deutlichen Mängeln behaftet sind. Ein Cochrane-Review zu Cyproteronacetat (CPA) (4) musste daher die überwiegende Mehrzahl an Studien verwerfen und konnte in seine Auswertung schließlich nur noch neun randomisierte Studien aufnehmen, in denen CPA versus andere Therapeutika untersucht wurde (CPA vs. Plazebo, Ketoconazol, Spironolacton, Flutamid, Finasterid und vs. GnRH-Analoga). Die Analyse all dieser Studien zeigte, dass der Einsatz höherer CPA-Dosen (25 bis 100 mg) keine bessere Wirkung ergab als die 2-mg-Dosis (plus Ethinylestradiol EE), gemessen anhand des FSG. Somit konnte die wichtige Frage, ob CPA allein weniger wirksam ist als in der Kombination mit Ethinylestradiol, nicht geklärt werden. In den weiteren Studien mit Ketoconazol, Spironolacton, Flutamid, Finasterid und GnRH-Analoga konnte kein Vorteil für CPA ermittelt werden.

Auch Spironolacton wird seit langer Zeit zur Behandlung des Hirsutismus eingesetzt. Eine weitere Analyse von Studien über diesen Wirkstoff in Form eines Cochrane-Reviews wurde von Farquhar et al. (5) vorgenommen. Aus einer großen Anzahl von Publikationen wurden für diese Übersicht alle randomisierten und kontrollierten Studien ausgewählt, die Spironolacton mit Plazebo oder, wie auch schon bei der Analyse der



CPA-Daten, mit anderen Wirkstoffen (wieder CPA, auch Finasterid) bzw. mit verschiedenen Dosen von Spironolacton verglichen.

In einer plazebokontrollierten Studie mit 100 mg Spironolacton kam es zu einer signifikanten Verhinderung des Haarwuchses, und auch der FGS verbesserte sich. Wurde die Dosis von Spironolacton auf 200 mg angehoben, so ergab sich in einer weiteren Studie kein Unterschied zwischen den beiden Dosierungen 100 mg und 200 mg.

In einer Studie mit 100 mg Spironolacton, verglichen mit 12,5 mg CPA (letzteres gegeben in den ersten 10 Tagen des Zyklus), zeigte sich eine klare Überlegenheit von Spironolacton. Das galt in gleicher Weise für den Vergleich von 100 mg Spironolacton mit 5 mg Finasterid. Sowohl Spironolacton als auch die Wirkstoff-Kombination CPA/EE sind für die innerliche Behandlung des Hirsutismus zugelassen, wohingegen alle anderen aufgeführten Therapeutika nur im Rahmen eines Off-Label-Use angewandt werden können. Da Spironolacton bekanntlich erheblich in den Wasser- und Elektrolythaushalt eingreift (wir haben in AVP mehrfach ausführlich darauf hingewiesen), kann es zu Hyperkaliämien und Hypovolämien kommen. Die Substanz darf in dieser Indikation nicht mit ACE-Hemmern kombiniert werden. In der Schwangerschaft und Stillzeit ist sie kontraindiziert. Die Behandlungskosten des Hirsutismus mit Spironolacton liegen bei jährlich 200 Euro.

Wird die Therapie mit der Kombination von 2 mg CPA mit 0,035 mg EE durchgeführt, muss an das erhöhte Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen gedacht werden. Nur sehr selten treten Kopfschmerzen, Mastodynie oder depressive Verstimmungen auf. In der Schwangerschaft und Stillzeit ist CPA kontraindiziert. Die Jahreskosten betragen 115 Euro.

Verschiedentlich werden Finasterid, Flutamid, ein Testosteron-Antagonist aus der Therapie des Prostatakarzinoms, das Antimykotikum Ketoconazol, der Insulin-Sensitizer Metformin und der GnRH-Agonist Goserelin im Off-Label-Use eingesetzt. Hierauf kann im Rahmen dieser Übersicht nicht eingegangen werden.

### Literatur

1. Rosenfield RL: Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353: 2578–2588.
2. Hunter MH, Carek PJ: Evaluation and treatment of women with hirsutism. *Am Fam Physician* 2003; 67: 2565–2572.
3. Kunte C, Wolff H: Aktuelle Therapie der Hypertrichosen. *Hautarzt* 2001; 52: 993–997.
4. Van der Spuy ZM, le Roux PA: Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001125.
5. Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson R: Spironolactone versus placebo or in

combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000194.

Die vorstehende Arbeit stellt die Kurzform einer größeren Ausarbeitung dar, die beim Autor abgerufen werden kann.

*Prof. Dr. med. R. Niedner, Potsdam  
rniedner@klinikumebv.de*

### FAZIT

In all den Fällen, in denen der übermäßige Haarbefall kleinere Areale umfasst, kommen in erster Linie lokale Maßnahmen in Betracht: Rasieren und Zupfen sind am preiswertesten, Entfernung mittels Wachs oder mittels Enthaarungscremes erfordert lediglich die Anschaffung des Wachses bzw. der Creme, und Eflornithin (Vaniqa-Creme®) ist trotz des relativ hohen Preises insgesamt nicht kostenintensiv, da keine teuren apparativen Maßnahmen (Epilation, Laser) ergriffen werden müssen.

Spironolacton ist die wirksamste Substanz zur innerlichen Anwendung und ist im Stande, das Ausmaß des Hirsutismus objektiv zu vermindern. Die Dosierung beträgt 100 mg/Tag (cave Hyperkaliämie!) bei Therapiekosten jährlich von ca. 200 Euro. Weitere Optionen sind 2 mg Cyproteronacetat, appliziert zusammen mit 0,035 µg Ethinylestradiol in Form eines Antikonceptivums, bei Jahrestherapiekosten von ca. 115 Euro.

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### N-Acetylcystein (NAC), was wissen wir über seine Wirkung?

#### Einleitung

N-Acetylcystein (NAC) wurde in den 60iger Jahren als Mukolytikum entwickelt. NAC (INN: Acetylcystein) hat eine weite Verbreitung in der Therapie der akuten und chronischen Bronchitis gefunden, obwohl in vielen Lehrbüchern, Leitlinien etc. seine Wirksamkeit als fraglich eingestuft wird (z.B. Arzneiverordnungen, 21. Auflage, Deutscher

Ärzte-Verlag 2006). Die überwiegende Anzahl klinischer Studien datiert aus den 80er Jahren, wobei die meisten nicht mehr den heutigen Ansprüchen eines sorgfältigen Studiendesigns entsprechen. NAC ist in den meisten Ländern nicht mehr patentgeschützt, weswegen gute Studien rar sind. Die unsichere Datenlage steht im krassen Widerspruch zur breiten Anwendung dieser Substanz.

Nach dem Arzneiverordnungs-Report 2005, wurden 2004 76,7 Mio. DDD verordnet.

#### Antioxidative Wirksamkeit von NAC

Es gibt eine Fülle von in vitro und tierexperimentellen Studien, in denen die antioxidative Wirksamkeit von NAC

zweifelsfrei belegt ist. Diese beruht auf direkt antioxidativen und indirekt das Glutathionssystem stimulierenden Funktionen.

Das NAC-Molekül verfügt über eine SH-Gruppe, die leicht oxidiert werden kann, wobei sich über die sich dann bildende Disulfidbrücke eine Verbindung von zwei NAC-Molekülen ergibt. Dabei werden reaktive Sauerstoffmetaboliten reduziert und verlieren ihre Reaktivität (10). NAC reduziert (ähnlich wie reduziertes Glutathion = GSH) vorzugsweise Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), Hydroxylradikale (OH) und die unterchlorige Säure (Abb. 1).

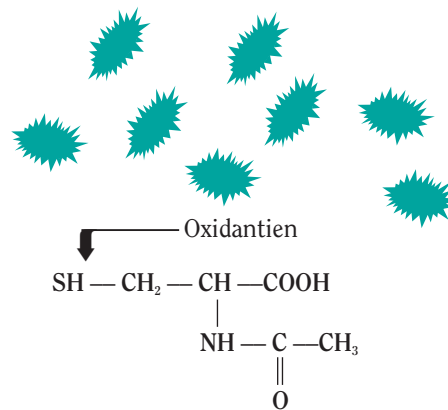
Intravenös oder oral appliziertes NAC wird überwiegend in der Leber deacetyliert. Damit steht das dabei frei werdende Cystein für die zelluläre Glutathionproduktion zur Verfügung. Da Glutathion ein wichtiges körpereigenes Antioxidans ist, könnte NAC somit zu einer indirekten Steigerung des antioxidativen Schutzes beitragen (Glutathion-„Pro-Drug“-Funktion) (18).

## Gesicherte NAC-Wirkung beim Menschen

Bei der Einnahme großer Paracetamol-mengen (> 6 g) erschöpfen sich die zellulären Glutathionspeicher in der Leber schnell und können nicht rechtzeitig wieder aufgefüllt werden. Es resultiert ein hepatischer Schaden mit Ausbildung von u.a. Leberzellnekrosen, in deren Folge die Patienten versterben können. In der Leber werden 5–0% des eingenommenen Paracetamols zu N-Acetylbenzochinonimin metabolisiert. Dieser Metabolit reagiert mit Thiolen, wird dadurch gebunden und kann dann über die Gallenwege ausgeschieden werden. Aus diesem Grund ist NAC als Glutathion-„Pro-Drug“ zur Therapie der Paracetamolintoxikation zugelassen, da es die zellulären Glutathionspeicher auffüllt und somit Leberzellnekrosen zu verhindern hilft (3). Dies ist die einzige nachgewiesene und bedeutsame NAC-Wirkung beim Menschen! Dosierungsempfehlung (17):

- 150 mg/kg Körpergewicht in 200 ml 5% Glukoselösung/15 Min.

Abb. 1: Vereinfachte Darstellung der antioxidativen Wirkung von N-Acetylcystein (NAC).



- danach 50 mg/kg Körpergewicht in 500 ml 5% Glukoselösung/4 Std.
- gefolgt von 100 mg/kg Körpergewicht in 1.000 ml 5% Glukoselösung/16 Std.

## NAC zur Therapie der idiopathischen Lungenfibrose (IPF)

Bei der idiopathischen Lungenfibrose ist in den Atemwegen ein Glutathiondefizit bei gleichzeitigem Überwiegen aktiver, reaktiver Sauerstoffmetabolite produzierender Alveolarmakrophagen und neutrophiler Granulozyten bekannt (7). Demedts et al. belegten, dass 3 x 600 mg/Tag NAC bei einer zwölfmonatigen Therapiedauer zusätzlich zu einer systemischen Kortikosteroid- und Azathioprintherapie gegenüber Placebo zu folgenden Verbesserungen führte (9):

- $\Delta$ VC (Vitalkapazität): + 180 ml = + 9% (p = 0,02)
- $\Delta$ DLCO (Diffusionskapazität): + 0,75 mmol/Min./Kilopascal = + 24% (p = 0,003)
- Die Mortalität (9% in der NAC-Gruppe, 11% in der Placebogruppe) wurde nicht beeinflusst (p = 0,69)

Zwei verschiedene Wirkmechanismen könnten diese Effekte verursacht haben: Zum einen könnte NAC das bei der IPF bestehende Glutathiondefizit ausgeglichen haben und damit indirekt antioxidativ gewirkt haben. Dieser Aspekt wurde früher schon bei der fibrosierenden Alveolitis belegt (2). Und/oder NAC

reduzierte die prooxidative und zelltoxische Wirkung von Azathioprin. Die Limitationen dieser Studie bestehen in einer Drop-out-Rate von ca. 30% und in der fehlenden Aussage zur Effektivität einer NAC-Monotherapie, weswegen eine generelle Empfehlung zur NAC-Dauertherapie bei IPF-Patienten noch nicht ausgesprochen werden kann. Weiter kann keine positive Aussage zur Überlebenszeit gemacht werden. Ungeachtet dessen handelt es sich um bemerkenswerte VC- und DLCO-Verbesserungen von klinischer Relevanz.

## NAC zur Therapie der chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD)

NAC wurde in der COPD-Therapie bisher positiv bewertet (1,6,11,16). Diese positive Bewertung fand mit der Begründung einer guten antioxidativen und exazerbationsreduzierenden Wirkung bei COPD-Patienten Eingang in die weltweit wichtigste COPD-Leitlinie, der *Global Initiative for chronic obstructive lung disease* (GOLD; www.goldcopd.com; siehe update 2005). Dort wurde die Empfehlung entsprechend Evidenz-Grad B (Graduierung A = am besten gesichert, bis D = Expertenmeinung) ausgesprochen, die jedoch aktuell nach der 2005 publizierten BRONchUS-Studie (bronchitis, randomized on NAC cost-utility study) relativiert werden muss (8). NAC 600 mg/Tag über einen Zeitraum von drei Jahren führte bei COPD-Patienten

(Stadium GOLD II und III) gegenüber Placebo weder zu einer Reduktion des jährlichen FEV<sub>1</sub>-Abfalls noch zu einer Senkung der Exazerbationsrate oder zu einer Verbesserung der Diffusionskapazität. Lediglich die Subgruppe, die keine inhalativen Steroide erhielt, wies unter der NAC-Therapie einen klinischen Vorteil mit Senkung der Exazerbationshäufigkeit auf: Vergleich NAC vs. Placebo: 130 vs 187, p = 0,04). Dieser Aspekt muss aber erst in einer separaten Studie überprüft werden, bevor hier weitergehende Rückschlüsse auf die Therapieeffektivität von NAC bei COPD-Patienten gezogen werden können. Eine Verzerrung des Studienergebnisses durch einen evtl. Qualitätsmangel der spirometrischen Messergebnisse wurde ausgeschlossen (15).

### Kritische Bemerkungen zu einer Überanwendung von NAC

NAC wird nach systemischer Gabe nur in Spuren in der Lunge nachgewiesen. Alleine deswegen ist es schwer, die in den Atemwegen beschriebene bzw. behauptete sekretolytische Wirkung z.B. bei

oraler Applikation zu erklären. Zudem ist es offenbar wegen eines bestehenden positiven Feed-back-Mechanismus nicht möglich, mit besonders hohen NAC-Gaben (z.B. 1,8 g/Tag) Glutathionkonzentrationen im Blut oder in der bronchoalveolären Lavage zu steigern. Normale Glutathionspiegel bei fehlender Oxidantienbelastung können durch NAC z.B. bei Patienten mit einer chronischen Bronchitis oder einer stabilen COPD nicht zusätzlich erhöht werden (4,5,14). Außerdem ist die humane Lunge gut in der Lage, sich durch eine endogene, bedarfsweise steigerbare Glutathionsynthese vor einer Oxidantienbelastung zu schützen, wie durch die bei Rauchern erhöhten bronchialen Glutathionkonzentrationen eindrucksvoll belegt ist (12,13).

### Literatur

Die Ziffern beziehen sich auf das umfassende Literaturverzeichnis, das beim Verfasser abgerufen werden kann.

*Prof. Dr. med. Adrian Gillissen, Leipzig  
adrian.gillissen@sanktgeorg.de*

## FAZIT

- Die einzige zweifelsfrei gesicherte antioxidative klinische Wirkung besteht in der Vermeidung von Leberzellnekrosen nach Paracetamolintoxikation.
- NAC hat keinen klinischen Langzeiteffekt bei COPD-Patienten.
- Die Datenlage zur sekretolytischen Wirkung ist unzureichend, da meist nur ältere Studien mit nach heutigen Maßstäben unsicherem Studiendesign verfügbar sind. Es gibt keinen klinischen Parameter, der die NAC-Wirkung als klinisch gesichert anzeigen würde. Davon unbenommen empfinden viele Patienten die Behandlung als angenehm.
- Die Verträglichkeit bei oraler Gabe ist sehr gut, das Nebenwirkungsprofil sehr gering.
- Eine Hochdosistherapie mit NAC (3 x 600 mg/Tag) ist eine zusätzliche Behandlungsoption bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose, die schon mit Prednisolon/Azathioprin behandelt werden.

## Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität mit Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil

Trotz vieler Statine sind Fibrate nach wie vor Lipidsenker, die von Ärzten gern verordnet werden, insbesondere bei Typ-2-Diabetikern. Fibrate senken wirksam das LDL-Cholesterol und die Triglyceride und erhöhen die HDL-C-Werte.

Die Frage ist, welchen Nutzen die Patienten aus der positiven Beeinflussung dieser Surrogatparameter ziehen. Dazu gibt es seit 19 Jahren klinische Studien. Die FIELD-Studie (2005) bietet Anlass für einen Rückblick.

### 1. HHS (1987), VA-HIT (1999), BIP (2000) und „LEAD“ (2002)

In die HHS (Helsinki Heart Study) wurden 4.081 „asymptomatische“ (sprich: gesunde) Männer (40–55 Jahre) mit primärer Dyslipidämie einbezogen und über fünf

Jahre entweder mit Gemfibrozil (2 x 600 mg/Tag) oder mit Placebo behandelt. Kardiale Ereignisse (tödlicher/nicht tödlicher Herzinfarkt, plötzlicher Herztod) wurden durch Gemfibrozil im Vergleich zu Placebo um 1,4% (= ARR, absolute Risikoreduktion) gesenkt (NNT, number needed to treat = 71). Das ist klinisch irrelevant. Die Gesamtmortalität wurde um 0,1% minimal erhöht (1). Frauen wurden nicht einbezogen, da spätestens seit 1965 offenkundig war, dass bei ihnen kein Zusammenhang zwischen Cholesterol und Koronarsklerose besteht (2).

Kurz: Eine Primärprävention mit Gemfibrozil bei Männern ist ohne wissenschaftliche Grundlage.

VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) war eine

Sekundärpräventionsstudie, in der der Nutzen von Gemfibrozil (2 x 600 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo an 2.531 Männern (64 ± 7 Jahre) mit koronarer Herzkrankheit und niedrigem HDL-C (≤ 3,6 mmol/l) geprüft wurde. Durch Gemfibrozil wurde der primäre Endpunkt (nicht tödlicher Herzinfarkt oder koronarer Tod) im Verlauf von fünf Jahren um 4,4% (= ARR) gesenkt (NNT = 23). Auch hier wurden Frauen nicht einbezogen (3).

In die BIP (Bezafibrate Infarction Prevention)-Studie wurden 3.090 Patienten (45–74 Jahre, 91% Männer) mit Herzinfarkt oder stabiler Angina pectoris, mit niedrigem HDL-C (≤ 45 mg/dl), Triglycerid-Werten (≤ 300 mg/dl), LDL-C (≤ 180 mg/dl) einbezogen und länger als sechs Jahre mit Bezafibrat (400 mg/Tag) oder

Plazebo behandelt. Der primäre Endpunkt (tödlicher oder nicht tödlicher Herzinfarkt oder plötzlicher Tod) wurde durch Bezafibrat im Vergleich zu Plazebo um 1,4 % (= ARR) gesenkt. Das entspricht einem NNT-Wert = 71, der klinisch praktisch bedeutungslos ist. Die Gesamtmortalität wurde dagegen geringfügig um 0,5 % erhöht (4).

In einer weiteren Studie, „LEAD“ (lower extremity arterial disease) wurden 1.568 Männer (35–92 Jahre) mit Claudicatio intermittens über vier bis fünf Jahre mit Bezafibrat (400 mg/Tag) oder Plazebo behandelt. Der primäre Endpunkt (tödliche oder nicht tödliche koronare Herzkrankheit oder Schlaganfall) wurde lediglich um 1,2 % reduziert (NNT-Wert = 83), während die Gesamtmortalität um 1,2 % erhöht wurde (NNK, number needed to kill = 83) (5).

Kurz: In einer Sekundärpräventionsstudie (VA-HIT), ausschließlich an Männern, zeigte Gemfibrozil einen minimal posit-

iven Effekt. Die Anwendung von Bezafibrat in zwei weiteren Sekundärpräventionsstudien (BIP, „LEAD“) führte dagegen zur Erhöhung der Gesamtmortalität.

## 2. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, FIELD (2005)

Patienten mit Typ-2-Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, nicht zuletzt aufgrund der begleitenden Dyslipidämie. Es war deshalb naheliegend, den Effekt einer Therapie mit Fenofibrat auf die kardio-zerebro-vaskuläre Morbidität/Mortalität zu untersuchen (6). In Tabelle 1 werden die Ergebnisse übersichtlich dargestellt.

Der zusammengesetzte Endpunkt (KHK-Tod oder nicht tödliche Herzinfarkte) wurde durch Fenofibrat im Vergleich zu Plazebo praktisch nicht verbessert (ARR = 0,7 %, NNT = 143). Die Gesamtzahl der Todesfälle wurde durch Fenofibrat um 0,7 % erhöht (NNK = 143).

Eine Nutzen-Risiko-Relation von 1,0 ist kaum akzeptabel.

Erst bei Bewertung aller kardiovaskulären Ereignisse konnte ein Vorteil von 1,4 % (NNT = 71) errechnet werden. Die Verbesserung war vorwiegend auf einen Rückgang der Notwendigkeit zu koronaren Revaskularisationen zurückzuführen. Aber auch ein NNT-Wert = 71 ist kritisch zu hinterfragen.

Das Gesamtergebnis von FIELD ist also sehr enttäuschend. Möglicherweise könnte das teilweise daran liegen, dass am Ende der Studie in der Plazebogruppe mehr Patienten Statine bekamen (36 %) als in der Fenofibratgruppe (19 %).

## Literatur

1. Frick MH, Elo O, Haapa K et al.: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and inci-

Tabelle 1: Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, FIELD (2005)

9. 795 Patienten\* (50–75 Jahre, 63 % Männer) mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen (22 %); keine Behandlung mit Statinen bei Einschluss in die Studie. 16 Wochen Run-in-Phase (4 Wochen Diät, 6 Wochen einfachblind Plazebo, 6 Wochen einfachblind Fenofibrat): Gesamt-Cholesterol 3,0–6,5 mmol/dl, Gesamt-C/HDL-C-Ratio  $\geq$  4,0, Triglyceride 1,0–5,0 mmol/l. Randomisation: Fenofibrat, mikronisiert (200 mg/Tag) versus Plazebo. Primärer Endpunkt: Koronare Ereignisse (KHK-Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt). Beobachtungsdauer: im Mittel 5 Jahre.

Ereignisse	Plazebo (n = 4.900) %	Fenofibrat (n = 4.895) %	ARR %	NNT n	NNK n	P
<b>Koronare Ereignisse</b>	5,9	5,2	0,7	143	–	0,16
KHK-Tod	1,9	2,2	–0,3	–	333	0,22
Nicht tödlicher Herzinfarkt	4,2	3,2	1,0	100	–	0,010
<b>Sekundäre Endpunkte</b>						
Alle kardiovaskulären Ereignisse	13,9	12,5	1,4	71	–	0,035
Kardiovaskuläre Mortalität	2,6	2,7	–0,1	–	1000	0,41
Gesamtmortalität	6,6	7,3	–0,7	–	143	0,18
Schlaganfall	3,6	3,2	0,4	250	–	0,36
Revaskularisation, koronar	7,4	5,9	1,5	67	–	0,003
Revaskularisation, total	9,6	7,8	1,8	56	–	0,001
Retinopathie, Lasertherapie	5,2	3,6	1,6	62	–	0,0003
<b>Nebenwirkungen</b>						
Lungenembolie	0,7	1,1	–0,4			0,022
Pankreatitis	0,5	0,8	–0,3			0,031

\* Patienten aus Australien, Finnland und Neuseeland

ARR: absolute Risikoreduktion (negative Werte bedeuten Risikoerhöhung!)

NNT: number needed to treat (100 dividiert durch ARR)

NNK: number needed to kill (100 dividiert durch negative ARR)



dence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–1245.

2. Kannel WB, Widmer LK, Dawber TR: Gefährdung durch coronare Herzkrankheit. Folgerungen für die Praxis aus 10 Jahren Framingham-Studie. *Schweiz Med Wochenschr* 1965; 95: 18–24.

3. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.

4. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in

patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21–27.

5. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J: Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 1139–1143.

6. Keech A, Simes RJ, Barter P et al.: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,  
Groß Rodensleben  
U\_F\_Meyer@gmx.de*

## FAZIT

Im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention mit Fibraten wird (im Vergleich zu Placebo) zwar die Dyslipidämie verbessert, die harten klinischen Endpunkte (kardio-zerebro-vasculäre Morbidität/Mortalität) werden jedoch auch bei langfristiger Therapie kaum positiv beeinflusst. Gemfibrozil könnte bei Männern gegenüber Bezafibrat und Fenofibrat einen leichten Vorteil haben. Frauen wurden in die Studien entweder nicht rekrutiert oder waren unterrepräsentiert. Fenofibrat bringt für Typ-2-Diabetiker keinen Nutzen.

## Sildenafil bei pulmonal-arterieller Hypertonie

### Einleitung

Zur wirksamen Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) stehen heute drei Substanzklassen zur Verfügung (1):

- Prostanoiden,
- Endothelin-Rezeptorantagonisten und
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren.

Prostanoiden ersetzen das endogene Prostacyclin. Bei der PAH ist die Prostacyclin-Produktion in den Pulmonalgefäßen erniedrigt oder fehlt. Prostanoiden (inhalatives oder intravenöses Iloprost, Epoprostenol) wirken vasodilatativ sowie antiproliferativ und hemmen die Thrombozytenaggregation. Der Einsatz von Prostanoiden ist wegen der o. g. Applikationsformen hauptsächlich den schweren Erkrankungsstadien (NYHA IV) mit dekompensierter Rechtsherzinsuffizienz vorbehalten.

Da das vasokonstriktorisch und proliferativ wirkende Endothelin-1 bei PAH überexprimiert wird, kann auch durch oral verabreichte Endothelin-Rezeptorantagonisten ein guter klinischer Effekt erzielt werden.

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren bewirken über den cGMP-Abbau (zyklisches Guanosinmonophosphat) eine Wirkungssteigerung endogenen Stickstoffmonoxids (NO) (2). Die Folge ist eine Gefäßdilatation, die beim Sildenafil zur Zulassung der Behandlung der erektilen Dysfunktion geführt hat. Aber auch in den Pulmonalgefäßen lässt sich mit oral verabreichbarem Sildenafil wirkungsvoll der intravasale Druck senken (3). Die FDA (Federal Drug Administration) hat am 06.06.2005 in den USA Sildenafil zur Behandlung der PAH in allen NYHA-Stadien zugelassen. Die auf dieser Zulassung basierende Publikation erschien erst später im November 2005 (4). Am 28.10.2005 erteilte auch die europäische Zulassungsbehörde EMA die Zulassung zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie der Funktionsklasse III (Dosis: 20 mg 3-mal/Tag). Sildenafil ist seit dem 16.01.2006 auch in Deutschland zur PAH-Therapie verfügbar.

### Sildenafil in der PAH-Therapie

Nach oraler Gabe wird Sildenafil rasch zu ca. 40% resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 30 bis 120 Minuten erreicht. In der SUPER (Sildenafil use in pulmonary arterial hyper-

tension)-Studie wurden 278 Patienten eingeschlossen, 265 Patienten beendeten den zwölf Wochen dauernden doppelverblindeten und placebokontrollierten Behandlungsabschnitt und 222 den neunmonatigen Sildenafil-Therapiezeitraum (alle: 3 x 80 mg/Tag) (4). Es litten 63% an einer primären PAH, 30% an einer durch eine Systemerkrankung (Bindegewebserkrankung) verursachten PAH oder einer PAH nach operativer Sanierung eines angeborenen links-rechts Shunts (7%). Als Primärparameter wurde die Verlängerung der 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber dem Ausgangswert festgelegt. Die Gehstrecke verbesserte sich gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert signifikant ( $p < 0,001$ ) um 45 m (Sildenafilosis 20 mg 3-mal/Tag), 46 m (40 mg 3-mal/Tag) und 50 m (80 mg 3-mal/Tag). Das entspricht einer Gehstreckensteigerung von 13% bis knapp 15%. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung zeigte sich in der Verumgruppe allerdings nicht, weswegen die niedrigste Dosis zur PAH-Therapie zugelassen wurde. 28% aller Patienten verbesserten sich unter 3 x 20 mg/Tag um eine WHO-Funktionsklasse (modifizierte NYHA); in der Placebogruppe waren es 7% ( $p = 0,003$ ). Die entsprechenden Werte der höheren Sildenafil-Dosisgruppen waren

besser: 42 % vs. 16 % (3 x 40 mg/Tag) bzw. 48 % vs. 22 % (3 x 80 mg/Tag). Der Therapieeffekt blieb auch nach einem Therapiejahr erhalten. Eine Sildenafil-bedingte signifikante Verbesserung kardiopulmonaler Hämodynamik konnte nachgewiesen werden. Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Patientenanzahl, die sich klinisch verschlechterte, errechnete sich zwischen den Gruppen allerdings nicht. Dies mag an dem vergleichbar geringen Schweregrad der Patienten (39 % mit WHO Klasse II) und der entsprechend insgesamt geringen Anzahl von Patienten gelegen haben, die sich überhaupt in dieser Untersuchung verschlechterten.

- Sildenafil senkt bei der idiopathischen PAH wirkungsvoll den pulmonal-arteriellen Gefäßdruck. Die 6-Minuten-Gehstrecke stieg zwischen 40 und 50 Meter, wobei sich allerdings keine Dosis-Wirkungsbeziehung errechnete (Vergleich Tagesdosen 60 mg bis 240 mg).
- Wesentliche Nebenwirkungen von Sildenafil traten nicht auf. Gering häufiger fanden sich in der Hochdosisgruppe Myalgien, Pyrexien, Sehstörungen. Bei Priapismusneigung (z.B. bei anatomischer Malformation des Penis) gibt es in der Produktbeschreibung einen Warnhinweis.
- Die Zulassung von Sildenafil (Revatio®) beschränkt sich auf die primäre pulmonal-arterielle Hypertonie (Klassifikation von Venedig 2003 [5]) der WHO Funktionsklasse III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Zudem konnte eine Wirksamkeit bei einer bei Bindegewebskrankheiten (Sklerodermie, systemischer Lupus erythematodes) assoziierten PAH nachgewiesen werden.
- Die Nebenwirkungen (milde Blutdrucksenkung) und Kontraindikationen (Medikamenteninteraktionen) sind zu beachten. Diese Interaktionen betreffen z.B. NO-Donatoren (z.B. Nitrate, Amylnitrit), CYP3A4-Hemmer (z.B. Itraconazol). Ob es eine Interaktion mit Bosentan gibt, ist unklar.
- Es liegen für diverse Begleiterkrankungen keine Sicherheitsdaten vor, z.B. bei Patienten mit kürzlich zurückliegendem Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris u.a. Obwohl die Studienverlängerung mit 3 x 80 mg/Tag durchgeführt wurde, erfolgte die Zulassung lediglich für die 3 x 20 mg Tagesdosis, für die gar keine Langzeitdaten vorliegen. Da die höhere Dosis mit einer im Trend besseren hämodynamischen Wirkung assoziiert war, besteht durch die o.g. FDA- und EMEA-Dosisfestlegung bei einigen Patienten die Gefahr einer Unterdosierung. Für die Praxis ist in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf die Möglichkeit einer flexibleren Dosisanpassung (bis 3 x 80 mg/Tag) zu fordern (6).
- Die Studie fokussierte sich nicht auf die schwerkranken (WHO-Klasse IV) Patienten und bezieht sich nur auf die WHO-Klassen II und III.

Grundsätzlich gilt:

- Die Betreuung von PAH-Patienten gehört in die Hände eines mit dieser Erkrankung erfahrenen Arztes. Vor einer PAH-senkenden Therapie ist eine sorgfältige Diagnostik (Ursachensuche, Belastungsuntersuchungen, Quantifizierung der Rechtsherzbelastung und der PAH) obligatorisch (7,8).
- Generell geht man davon aus, dass die Mehrzahl der Patienten mit einer idiopathischen PAH unter einer Monotherapie 1–3 Jahre stabil geführt werden kann. Ein Therapieerfolg lässt sich meist nach drei Monaten erkennen. Bei Therapieversagen und Non-Respondern ist u. U. eine Kombinationstherapie sinnvoll (6,7). Die Dauerinfusionstherapie mit Prostanoiden ist schweren Fällen (dekompensierte Rechtsherzinsuffizienz) vorbehalten (1,8).
- Es fällt auf, dass die bei der Handelsform Viagra® beabsichtigte und ja vorhandene Wirkung in den Arbeiten zur PAH nicht recht erwähnt wird.

- Bisher ist noch nicht zweifelsfrei bewiesen, ob die medikamentöse Drucksenkung bei PAH die Prognose (Überlebenszeit) verbessert (4).

## Literatur

Die restlichen Literaturangaben sind über den Autor beziehbar.

- Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A et al.: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157.
- Galié N, Torbicki A, Barst R et al.: Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243–2278.
- Langleben D, Archer S, Granton J et al.: Canadian cardiovascular society and canadian thoracic society position statement on pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol* 2005; 21: 909–914.

*Prof. Dr. med. Adrian Gillissen, Leipzig  
adrian.gillissen@sanktgeorg.de*

## FAZIT

Sildenafil ist in der Lage, den Pulmonalarteriendruck zu senken. Hierzu sind – vergleicht man die Dosierung bei erektiler Dysfunktion – eher hohe Dosen erforderlich. Der Zulassungstext der EMEA (Handelsname Revatio®) lautet aber auf eine Dosis von 20 mg 3-mal/Tag, die nach den vorliegenden Daten eher niedrig erscheint. Da die Kenntnisse über diese Wirkung des Sildenafils noch relativ neu sind, fehlen bisher harte Daten zur Verbesserung der Langzeitprognose.

Die Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) sollte in den Händen besonders erfahrener Ärzte liegen.

### Atypische Neuroleptika bei Demenzkranken – erhöhte Mortalität?

Im Heft AVP 3/2005 AVP (Band 32, Ausgabe 3, S. 89) wurde bereits vermerkt, dass eine erhöhte Sterblichkeit von Demenzkranken unter atypischen Neuroleptika im Raum steht. In der Praxis der Führung von Demenzkranken ergibt sich aber immer wieder die Notwendigkeit, Wahnideen, Aggressivität und Agitation dieser Kranken zu behandeln. Somit stellt sich die Frage, ob eine solche (Zusatz-) Medikation für die Kranken von Nachteil ist. Dazu gibt es inzwischen eine Metaanalyse aller bisherigen Studien mit dieser Fragestellung (1). Sie umfasst 15 randomisierte kontrollierte Studien, einschließlich 9 bisher nicht veröffentlichter mit insgesamt 5.130 Patienten. In ihnen wurde ein atypisches Neuroleptikum (Risperidon, Aripiprazol, Quetiapin, Olanzapin) mit Placebo, in je einer auch Quetiapin mit Risperidon bzw. Risperidon mit Haloperidol (also einem Neuroleptikum der ersten Generation), verglichen. Die Studiendauer lag zwischen zehn und zwölf Wochen. Das Ergebnis war:

1. Die Sterblichkeit war in der Tat im Durchschnitt leicht erhöht – um etwa 1% – jedoch nirgends signifikant.
2. Gegenüber Haloperidol gab es keinen Unterschied.

3. Eine Ursache der erhöhten Sterblichkeit konnte aus den Daten nicht ermittelt werden.

Weiterhin erschien eine amerikanische Studie (2), in der an über 22.000 demenzkranken Patienten typische und atypische Neuroleptika miteinander bezüglich einer erhöhten Sterblichkeit miteinander verglichen wurden. Dabei zeigte sich, dass die Sterblichkeit bei den atypischen Neuroleptika eher geringer war.

Ob die Sterblichkeit im Vergleich mit unbehandelten Patienten erhöht ist, kann diese Studie nicht beantworten. In einem sehr detaillierten Editorial im gleichen Heft wird auf die großen methodischen Schwierigkeiten von Mortalitätsstudien hingewiesen und für eine sehr zurückhaltende Interpretation von Ergebnissen solcher Behandlungsstudien plädiert (3).

#### Literatur

1. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P: Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA 2005; 294: 1934–1943.

2. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J et al.: Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Engl J Med 2005; 353: 2335–2341.

3. Ray WA: Observational studies of drugs and mortality. N Engl J Med 2005; 353: 2319–2321.

Prof. Dr. med. Rudolf Repges, Aachen  
rrepges@mi.rwth-aachen.de

#### FAZIT

Die Anwendung eines Neuroleptikums sollte bei Demenzkranken auf Fälle mit schwerer psychischer Symptomatik mit Aggressionen beschränkt werden, wenn andere Mittel nicht ausreichen. Es muss eine sorgfältige Indikationsstellung gefordert werden. Dies beinhaltet eine klare Beurteilung der Wirksamkeit der verordneten Substanz, der Komorbidität und des Nutzens und der Sicherheit von Alternativen. Dauerverordnungen sind zu hinterfragen.

Nach einer neuesten Arbeit scheinen die atypischen Neuroleptika ein etwas geringeres Risiko zu bieten. Eine abschließende Bewertung ist aus methodischen Gründen noch nicht möglich.

### Traditionelle NSAID oder Coxibe bei muskulo-skelettalen Schmerzen?

Diese Frage ist weiter offen. Neue Nahung hat die Diskussion durch eine Publikation im British Medical Journal erhalten. In ihr beschreiben Hippisley-Cox et al. die Ergebnisse einer „nested case-control study“ (1), bei der das Auftreten unerwünschter gastrointestinaler Arzneimittelwirkungen bei der Kli-

entel von 367 allgemeinärztlichen Praxen in England, Wales und Schottland untersucht wurde. Dabei wurden alle Patienten, die klinisch Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt und/oder Bluterbrechen bzw. Blutstühle zeigten, erfasst. Die Ergebnisse wurden mit dem Gebrauch von traditionellen t-NSAID

(NSAR) und den selektiven Zykllooxygenasehemmern Celecoxib und Rofecoxib in Beziehung gesetzt und mit der Inzidenz derartiger Erkrankungen bei vergleichbaren Patienten verglichen. Es zeigte sich, dass Naproxen und Diclofenac deutlich mit einem Ulkusrisiko assoziiert waren; bei Rofecoxib war das

Risiko geringer, aber messbar. Celecoxib blieb unauffällig. Interessanterweise zeigten Patienten, die gleichzeitig unter der Therapie mit ulkushemmenden Medikamenten standen (meist PPI), ein deutlich reduziertes, nicht mehr signifikantes Risiko. Dieses gilt allerdings nicht für Diclofenac.

Diese Ergebnisse sind einerseits interessant, zumal von der gleichen Gruppe kürzlich berichtet wurde, dass in einer ähnlichen Klientel die Inzidenz unerwünschter kardiovaskulärer Arzneimittelwirkungen mit dem Gebrauch der gleichen Medikamente assoziiert war (2). Auch hier zeigte sich Diclofenac als im größeren Umfang mit Infarkten assoziiert als z.B. Celecoxib und Rofecoxib. Solche Studien können aber nur begrenzt zur Risikobewertung herangezogen werden. Ihre Validität wird dadurch beeinträchtigt, dass die vorherrschende Einstellung der Ärzteschaft die Auswahl der Patienten für eine bestimmte Therapie diktiert. Die Verschreibung von Protonenpumpeninhibitoren (und anderen ulkushemmenden Pharmaka) war z.B. in der Diclofenac-Gruppe deutlich höher als bei der Anwendung von z. B. Coxiben. Man kann daraus ganz unterschiedliche Schlüsse ziehen:

1. Einerseits scheint Diclofenac besonders gefährlich zu sein – die Inzidenz von Ulzera ist hoch, und „Magen-schutz“ wirkt nicht. Natürlich kann

man auch postulieren, dass die Patienten, die Diclofenac erhielten, als Risikopatienten von Anfang an bekannt waren. Sie stellten also eine Auswahl dar, und der scheinbar fehlende Effekt/Schutz der PPI und die erhaltene hohe Inzidenz von Ulzerationen beruhen darauf, dass hier Risikopatienten behandelt wurden.

2. Ähnliches gilt auch für die Coxibe: Diese Patienten erhielten nur selten ulkushemmende Pharmaka. Vielleicht stellten sie also eine Auswahl dar, die ohnehin nicht unter Ulzerationen litt. Es könnte aber auch sein, dass den Ärzten bekannt war, dass Coxibe bei Risikopatienten besser vertragen werden. Sie sahen daher die Verschreibung von Protonenpumpenhemmern als überflüssig an. Demzufolge wäre die auch mit Rofecoxib signifikante Assoziation mit Ulzerationen eine Konsequenz für die Therapie mit einem für den Magen-Darm-Trakt verträglichen Medikament bei Risikopatienten.

### Literatur

1. Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan R: Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 331: 1310–1316.

2. Hippisley-Cox J, Coupland C: Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1366.

*Prof. Dr. med. Kay Brune, Erlangen*  
*brune@pharmakologie.uni-erlangen.de*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. Dipl. Math. R. Reppes, Aachen.

### FAZIT

Zwei große Fallkontrollstudien der gleichen Autoren zeigen, dass die Inzidenz unerwünschter kardiovaskulärer Arzneimittelwirkungen nach t-NSAID etwa genauso hoch ist wie nach Coxiben und dass auch unter Coxiben gastrointestinale Blutungen auftreten können. Protonenpumpeninhibitoren reduzieren das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen bei t-NSAID und Coxiben deutlich, aber nicht vollständig.

Die Frage, welche Substanzgruppe sicherer ist, lässt sich durch Fallkontrollstudien offensichtlich nicht klären. Langfristige Kohortenstudien mit traditionellen NSAID sind bisher nicht durchgeführt worden. Da solche Studien nicht finanziert werden, bleiben diese Fragen weiterhin ungeklärt.

## QT-Verlängerung und diabetisches Koma unter dem atypischen Neuroleptikum Ziprasidon (Zeldox®) – Neuroleptika bei Depression?

Im Rahmen des deutschen Spontanerfassungssystems erhielten wir einen Bericht über den nachfolgend beschriebenen Fall (AkdÄ-Fall Nr. 140.767): Eine 63-jährige Patientin mit einer Angststörung bei schwerem depressivem Syndrom und einer arteriellen Hypertonie, die sich seit 15 Jahren in ambulanter psychiatrischer Behandlung befand, erhielt neben Ramipril, Lithiumcarbonat, Mir tazapin (Remergil®) auch Ziprasidon

(Zeldox®). Darunter entwickelte sie ein hyperglykämisches Koma bei neu aufgetretenem Diabetes mellitus Typ 2, was zur Insulinpflichtigkeit führte. Bei Aufnahme in einer internistischen Abteilung wurde neben der metabolischen Störung eine Verlängerung der QT-Zeit auf 500 msec gefunden.

Während der nachfolgenden stationären psychiatrischen Behandlung wurde Zi-

prasidon wegen des vermuteten ursächlichen Zusammenhangs mit der metabolischen Störung abgesetzt, ein anderes Neuroleptikum wurde nicht verordnet und war offenbar auch nicht nötig. Die depressive Störung wurde mit einem MAO-Hemmer behandelt, worauf die Patientin schon während ihrer depressiven Episode Ende der 80er Jahre gut angesprochen hatte. Die Ziprasidon-Dosis war bereits in der internistischen Abtei-



lung im Hinblick auf die QT-Verlängerung reduziert worden. Leider findet sich jedoch keine Angabe über den EKG-Befund am Ende der psychiatrischen Therapie.

Für atypische Neuroleptika ist eine diabetogene Wirkung bekannt (1–3). Dies gilt insbesondere für Clozapin (Leponex® u.a.) und Olanzapin (Zyprexa®), während für Ziprasidon das Risiko als sehr gering angesehen wird. So findet sich in der Fachinformation zu Zeldox® kein entsprechender Hinweis (4). Eine QT-Verlängerung mit dem Risiko von Torsade de pointes ist unter vielen älteren und neueren Neuroleptika beobachtet worden (5;6). Auch in der Fachinformation zu Zeldox® wird auf eine dosisabhängige Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls hingewiesen. Bei einem QT<sub>c</sub>-Intervall über 500 msec wird ein Abbruch der Behandlung empfohlen.

Es ist im höchsten Maße unwahrscheinlich, dass im vorliegenden Falle die Begleitmedikation diese Symptomatik ausgelöst haben sollte. Dagegen spricht auch die Remission nach Absetzen von Zeldox®.

Der Fall ist deswegen bemerkenswert, weil er auf dem Hintergrund einer sich zunehmend ausbreitenden Verwendung

und auch einer Indikationserweiterung atypischer Neuroleptika gesehen werden muss. Bei der Patientin lag eine Angstsymptomatik bei rezidivierender depressiver Störung vor. Es ist schwer nachzuvollziehen, warum diese Patientin unbedingt zusätzlich ein atypisches Neuroleptikum erhalten musste. Angesichts des Risikopotenzials der atypischen Neuroleptika und der geringen Kenntnisse über ihr Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Langzeitanwendung sollte die Ärzteschaft vor einer ausufernden Verordnung mit diesen Substanzen gewarnt werden, insbesondere vor dem „unspezifischen“ Off-Label-Einsatz bei unterschiedlichsten exzitatorischen Syndromen, aber auch bei der Langzeitbehandlung und Prophylaxe affektiver Störungen überhaupt.

### Literatur

1. Boku S, Sugawara Y, Nakayama M et al.: [Atypical antipsychotic-associated impaired glucose tolerance]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2005; 107: 811–819.
2. Newcomer JW: Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin Ther* 2004; 26: 1936–1946.
3. Newcomer JW: Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic

effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19 Suppl 1: 1–93.

4. Fachinformation der Firma Pfizer zu Zeldox® Hartkapseln, Stand November 2005.

5. Haverkamp W, Haverkamp F, Breithardt G: Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de pointes: Ein multidisziplinäres Problem. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A 1972–1979.

6. Thürmann PA, Ehrental K, Haen E: Arzneimittel-induzierte Torsade-de-Pointes-Arrhythmien. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2004; 31: 66–67.

bmoe

### FAZIT

Es wird über eine Patientin berichtet, die unter der Gabe von Ziprasidon (Zeldox®) eine erhebliche QT-Verlängerung und ein diabetisches Koma entwickelte. Es wird am Beispiel dieses Krankheitsfalles darauf hingewiesen, dass die Verordnung von Neuroleptika zur Behandlung nicht-psychotischer Störungen eine kritische Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und des Zulassungsstatus erfordert.

## Medikamenten-induzierte Hyponatriämie

Durch zwei Fälle aus dem deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ) wurden wir erneut auf Medikamenten-induzierte Störungen des Elektrolythaushalts aufmerksam:

– Eine 79-jährige Patientin entwickelte unter der Medikation mit Sertralin (Zoloft®), Triazid® (Hydrochlorothiazid + Triamteren), Ramipril (Delix®) und Lercanidipin (Carmen®) eine Hyponatriämie mit Werten zwischen 128 und 132 mmol/l. Im weiteren Verlauf traten Krampfanfälle auf, die zunächst mit Carbamazepin behandelt wurden. Das Serumnatrium fiel bis auf 115 mmol/l ab. Sertralin wurde abgesetzt, die Natriumkonzentration stieg wie-

der an, blieb jedoch unter 130 mmol/l. Das Absetzen von Sertralin normalisierte die Natriumkonzentration nicht, da das zusätzlich gegebene Carbamazepin in Kombination mit den Diuretika des Handelspräparates Triazid® und eventuell auch dem ACE-Hemmer bezüglich des Natriumhaushalts offenbar den gleichen Effekt wie Sertralin hatte.

– Eine 83-jährige Patientin entwickelte unter der Medikation mit Oxcarbazepin (Trileptal®) und Gabapentin (Neurontin®) eine Hyponatriämie mit Werten bis zu 120 mmol/l. Sie war verwirrt, was als akutes Delir fehlgedeutet wurde. Nach Absetzen des Trileptal® stieg die Natriumkonzentration

on binnen sieben Tagen auf 137 mmol/l. Bis zur Entlassung bildete sich der Verwirrheitszustand zurück, war aber noch nicht vollständig abgeklungen.

### Die Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie liegt bei Werten von weniger als 135 mmol/l Natrium im Serum vor. Bei Konzentrationen < 130 mmol/l ist diese Störung im Elektrolythaushalt klinisch relevant, bei < 125 mmol/l gilt sie als bedrohlich (1). Abhängig von der Natriumkonzentration im Serum kann sich eine Hyponatriämie klinisch unterschiedlich äußern (Tabelle 1, (2)).

Die Hyponatriämie lässt sich in drei Gruppen unterteilen:

1. Die hypovolämische Hyponatriämie, d.h. der Körper verlor nicht nur Natrium, sondern auch Wasser (z.B. durch Erbrechen, Diuretika, Durchfälle).
2. Die hypervolämische Hyponatriämie, z.B. bei Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, nephrotischem Syndrom.
3. Die normovolämische Hyponatriämie, z.B. bei SIADH.

## Hyponatriämie im Zusammenhang mit SIADH

Bei 60% der auftretenden chronischen Hyponatriämien liegt eine Normovolämie vor, wobei eine inadäquate Adiu-retin (ADH)-Sekretion die Hauptursache ist (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, SIADH, zu starke Freisetzung von ADH aus dem Hypophysenhinterlappen). Ein Verdacht auf SIADH lässt sich bestätigen, wenn eine Hyponatriämie in Verbindung mit einer Hypotonizität des Plasmas vorliegt, die Harnosmolarität gegenüber der Plasmaosmolarität erhöht und die renale Natriumionenaus-scheidung gesteigert sind. Ödeme oder Flüssigkeitsarmut liegen nicht vor, Nieren und Nebennieren zeigen eine normale Funktion.

### Auslöser für SIADH

Vor allem ältere Frauen, Patienten mit vorbestehenden Nierenerkrankungen, welche mit einer niedrigen Natriumserumkonzentration einhergehen können, sowie Patienten, die mit die Natriumkonzentration senkenden Medikamenten, z.B. Diuretika oder mit NSAR (z.B. Indometacin) behandelt werden, sind für eine Hyponatriämie prädisponiert, die symptomatisch verlaufen und lebensbedrohlich werden kann. Auslöser können zum einen Krebserkrankungen, Lungenerkrankungen, AIDS, Nebenniereninsuffizienz, akute Psychosen, schwerer Hypothyreoidismus und neurologische Störungen (z.B. Meningitis, Enzephalitis, Hirntumor) sein. Darüber hinaus kann ein SIADH durch Medikamente induziert werden. Pharmaka, die mit SIADH in Zusammenhang gebracht werden, sind in Tabelle 2 zusammengefasst (1).

Tabelle 1: Klinische Symptome einer Hyponatriämie (1)

Natrium-Konzentration im Serum	
<120 mmol/l	<110 mmol/l
Lethargie	Benommenheit
Anorexie	Verwirrtheit
Nausea, Vomitus	Verlangsamte Reflexe
Reizbarkeit	Krämpfe
Kopfschmerzen	Koma
Muskelschwäche	Tod

Tabelle 2: Pharmaka, die SIADH induzieren können (1)

Vasopressin, Oxytocin
Vinca-Alkaloide
Cisplatin
Chlorpropamid
Carbamazepin
Oxcarbazepin
SSRI (z. B. Citalopram)
NSMRI (trizyklische Antidepressiva)
Phenothiazin
Thiazid-Diuretika
Monoaminoxidase-Hemmer
Nikotin
Clofibrat
Droge „Ecstasy“ (zentrales Stimulans vom Amphetamintyp)

Aufgrund seines antidiuretischen Effektes wurde Carbamazepin erfolgreich in der Therapie des Diabetes insipidus centralis eingesetzt. Als möglicher Mechanismus wird eine unter Carbamazepin veränderte Sensitivität der hypothalamischen Osmorezeptoren gegenüber der Serumosmolarität und/oder eine erhöhte Empfindlichkeit der renalen Tubuli für zirkulierendes ADH diskutiert. Oxcarbazepin (Trileptal®) ist der aktive Metabolit des Carbamazepins und zeigt einen ähnlichen Effekt auf den Natriumhaushalt wie die Muttersubstanz (3;4). Für selektive Serotonin-Wiederaufnahmememmer (SSRI) wie Citalopram (z.B. Cipramil®) oder Sertralin (z. B. Zoloff®) werden ebenfalls SIADH erwähnt (5).

### Therapie

In den meisten Fällen verläuft die Hyponatriämie im Zusammenhang mit oben genannten Wirkstoffen asymptomatisch und erfordert keine Dosisanpassung. Die Serum-Natrium-Konzentrationen normalisieren sich, wenn die entsprechenden Medikamente abgesetzt werden. Ist eine Substitution erforderlich, muss beachtet werden: Ein zu rascher Ersatz kann zur pontinen Myelinolyse führen.

Der Natriumspiegel darf nicht um mehr als 10 mmol/Tag angehoben werden. Wenn möglich, sollte der Ersatz p. o. erfolgen (gut gesalzene Suppen, Salztäbchen). Die Elektrolyte müssen täglich kontrolliert und der Patient täglich gewogen werden (um eine evtl. Wassereinsparung zu erfassen).

### Literatur

1. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M: Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Aufl.; Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2001.
2. Baylis PH: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Int J Biochem Cell Biol 2003; 35: 1495–1499.
3. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S: Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. Epilepsia 1994; 35: 181–188.

4. Fachinformation Trileptal®. Stand: September 2004.

5. Fachinformation Zoloft®. Stand: Oktober 2005.

*Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Regensburg  
ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de*

## FAZIT

Sowohl unter dem SSRI Sertralin als auch dem Carbamazepin-Metaboliten Oxcarbazepin kann sich ein SIADH ausbilden. Die vorgestellten Fallbeispiele sind hierfür insofern typisch, als die Patienten mit dem höheren Lebensalter, weiblichem Geschlecht und einer Diuretika-Komedikation typische Risikofak-

toren aufweisen (2). Bei einer Hyponatriämie muss auf Störungen des Wasserhaushaltes (Hypovolämie, Hypervolämie) geachtet werden. Eine Anhebung des Natriumspiegels muss schrittweise erfolgen und darf 10 mmol/Tag nicht überschreiten.

## Zitate

# Schützen ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker die Nieren besser als andere Antihypertensiva?

In einer großen Metaanalyse (1) wurde dieser Frage nachgegangen, über die schon sehr viel geschrieben wurde – wohl nicht zum geringen Teil im Interesse der Industrie, ihr Produkt als in dieser Problematik besonders wirksam darzustellen.

Bekanntlich können geringe Unterschiede in der Blutdrucksenkung große Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf haben. So führt z.B. eine Reduktion des Blutdrucks um nur 5 mm Hg zu einer relativen Risikoreduktion von Schlaganfällen um 40 % und von Herzinfarkten um 20 % (2). Sind die behaupteten Vorteile der ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker in der Nephroprotektion allein durch solche Unterschiede in der Blutdrucksenkung zu erklären?

Von 1960 bis 2005 wurde in verschiedenen Datenbanken nach randomisierten Studien geforscht, die die Auswirkungen antihypertensiver Therapie auf die Nierenfunktion untersuchten. Schließlich konnten 127 Studien eingeschlossen werden. Dabei zeigte sich, dass ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Blocker keinen Vorteil haben, wenn es darum geht, eine terminale Niereninsuffizienz und/oder eine Verdoppelung des Kreatinins zu vermeiden. Erstaunlicherweise konnte auch für die Untergruppe der Diabetiker

ein solcher Vorteil nicht nachgewiesen werden.

Das Ergebnis wurde allerdings zum großen Teil durch die ALLHAT-Studie (3) mit einer großen Patientenanzahl beeinflusst (n = 9.054), die keinen Vorteil für die Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) zeigte. Allerdings war gerade in der ALLHAT-Studie beim Thiazid-Arm der Blutdruck um 2 mm Hg mehr gesenkt.

Die Autoren ziehen daraus den Schluss, dass die Auswahl der Antihypertensiva nach Verträglichkeit, Wirkung und Kosten erfolgen und die Gabe von ACE-Hemmern und AT<sub>1</sub>-Antagonisten nicht automatisch mit einem besseren Schutz der Nieren gleichgesetzt werden kann.

Sicherlich ist eine effektive Blutdrucksenkung der beste Schutz für die Nieren, daran besteht seit Beginn der antihypertensiven Therapie kein Zweifel. Folgende Argumente sollten jedoch bedacht werden:

1. Gerade Patienten mit großer Proteinurie und Nierenerkrankungen scheinen von der Gabe von Hemmern des RAS zu profitieren (4), dies wurde in der vorliegenden Studie (1) nicht differenziert.

2. Im ersten Jahr der antihypertensiven Therapie verschlechtert sich bei Patienten, die ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker erhalten, erst einmal die Nierenfunktion, um dann im weiteren Verlauf sich gegenüber anderen Antihypertensiva zu verbessern.

3. Wie hätte das Ergebnis ohne ALLHAT ausgesehen?

## Literatur

1. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al.: Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–2033.

2. Turnbull F: Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–1535.

3. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al.: Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent

Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2005; 165: 936–946.

Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Lancet 1997; 349: 1857–1863.

4. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo

*Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt  
mzieschang@alicepark.de*

## FAZIT

Zunächst einmal sollte der Blutdruck bei Nierenkranken effektiv gesenkt werden. Ist die Eiweißausscheidung nicht groß (< 1g/24 Std.), ist es wahrscheinlich nicht entscheidend, welche Antihypertensiva man dazu einsetzt.

## LDL-Zielwerte in der Sekundärprävention – Ergebnisse der IDEAL-Studie

Simvastatin 20–40 mg ist die in Europa am weitesten verbreitete und in ihrer Wirksamkeit durch die 4S- und HPS-Studien gut belegte Statintherapie. Die aktuell veröffentlichte IDEAL-Studie vergleicht Simvastatin 20 mg (LDL-Senkung auf 104 mg/dl) mit Atorvastatin 80 mg (LDL-Senkung auf 81 mg/dl), der in Bezug auf die LDL-Senkung effektivsten in Deutschland zugelassenen Statindosis, in der Sekundärprävention bei 8.888 Patienten mit einem Herzinfarkt in der Vorgeschichte über 4,8 Jahre (1). Beide Strategien waren wirksam, der kombinierte primäre Endpunkt (Koronartod + Myokardinfarkt + Herzstillstand mit Reanimation) wurde unter Simvastatin nur in 10,4% der Patienten erreicht (zum Vergleich: der Endpunkt „major coronary event“ in der 4S-Plazebogruppe betrug 28% vs. 4S-Simvastatin 19%) (2). Das Auftreten des primären Endpunktes der IDEAL-Studie war unter der Behandlung mit Atorvastatin 80 mg mit 9,3% nicht signifikant unterschiedlich (ARR 0,9%, RRR 11%,  $p = 0,07$ ). In Bezug auf die sekundären Endpunkte nicht-tödlicher Myokardinfarkt (ARR 1,2%, RRR 17%) und koronare Revaskularisierung (ARR 3,7%, RRR 13%) war Atorvastatin überlegen. Die NNT für Atorvastatin 80 mg vs. Simvastatin 20 mg für den kombinierten Endpunkt „kardiovaskuläres Ereignis“ wird von den Autoren mit ca. 2,06/200/Jahr berechnet, d.h. von 200 mit Atorvastatin 80 mg behandelten Patienten profitieren pro Jahr ca. 2,6 im Vergleich zu 200 mit Simvastatin 20 mg behandelten.

Die Ergebnisse stehen im Einklang mit der kürzlich publizierten TNT-Studie (3). TNT verglich Atorvastatin 10 mg (LDL-Senkung auf 101 mg/dl) mit Atorvastatin 80 mg (LDL-Senkung auf 77 mg/dl) bei Patienten mit stabiler KHK. Der kombinierte Endpunkt (Koronartod + nicht-tödlicher Revaskularisations-assoziiertes Myokardinfarkt + Herzstillstand mit Reanimation + Schlaganfall) wurde in der Atorvastatin-10 mg-Gruppe nur in 10,9% der Fälle erreicht. Im Vergleich zu 10 mg reduzierte 80 mg Atorvastatin das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses auf 8,7% (ARR 2,2%, RRR 22%, NNT 80 mg vs. 10 mg: ca. 1/200/Jahr). In beiden Studien war die Gesamtsterblichkeit zwischen den Therapiearmen gleich.

### Literatur

1. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al.: High-dose atorvastatin vs usual-

dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294: 2437–2445.

2. Scandinavian Simvastatin Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–1389.

3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352: 1425–1435.

*PD Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg/Saar  
ulrich@laufs.com*

## FAZIT

Die Studien IDEAL und TNT bestätigen, dass alle Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit einem Statin behandelt werden sollten. Einzelne Patienten mit hohem vaskulärem Risiko können von einer aggressiveren LDL-Senkung < 80 mg/dl profitieren. Die ungelöste Herausforderung für die klinische Umsetzung besteht allerdings darin, diese Patienten zu identifizieren, d.h. die Frage zu beantworten nach Instrumenten zur Risikostratifizierung von Pati-

enten mit bereits manifesten atherosklerotischen Gefäßerkrankungen. Für die große Mehrheit der Patienten mit stabiler KHK ist der absolute Behandlungseffekt einer LDL-Senkung < 80 mg/dl zusätzlich zu einer LDL-Senkung < 100 mg/dl gering ausgeprägt, IDEAL und TNT unterstützen vielmehr den von den Fachgesellschaften empfohlenen LDL-Zielwert von 100 mg/dl in der Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung.



### Aus der Arbeit des „Giftnotruf Berlin“

Der „Giftnotruf Berlin“ ist unter dem Dach des Berliner Betriebes für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben (BBGes) seit 2003 in das „Institut für Toxikologie – klinische Toxikologie und Giftnotruf Berlin“ integriert. Uns liegt jetzt der Bericht für das Jahr 2004 vor. Die Beratungsfrequenz liegt bei 35.217 im Jahr 2004. Die Masse der Anrufe kam von Laien und aus Kliniken. Betroffen waren in fast 70% der Fälle Kinder. Es findet sich eine besondere Häufung von Meldungen über Kinder im Sommer, da diese dann Beeren, Blüten und Pflanzen beim Spielen im Freien „probieren“. Dies trifft meist Kinder im Alter von ein-

bis vier Jahren, ab dem 5. Lebensjahr nehmen diese Fälle deutlich ab.

Die große Masse der Fälle bezieht sich auf so genannte „Publikumsmittel“, also Putzmittel, Kosmetika, Grillanzünder usw. Unter den Suizidmitteln bei Erwachsenen spielen Medikamente mit 94% die größte Rolle. Die Altersverteilung zeigt erstaunlicherweise einen Abfall bei den Altersklassen, d.h. jüngere Altersklassen 10–19 und dann 20–50 sind deutlich stärker betroffen als höhere Altersklassen, also z.B. zwischen 70 und 79 Jahren. Misch-Intoxikationen machen mit 35% die größte Zahl der suizidalen Vergiftungen aus, es werden

aber auch NSMRI (= trizyklische Antidepressiva) mit 12%, Benzodiazepine mit 10% und sedierende Antihistaminika mit 8% aufgeführt.

Der „Giftnotruf Berlin“ ist 365 Tage im Jahr 24 Stunden erreichbar. Die Beratung ist für Anfragen aus Berlin und Brandenburg kostenfrei, für Krankenhäuser, Arztpraxen (20 Euro) usw. aus anderen Bundesländern kostenpflichtig. Die Beratung von Privatpersonen bleibt unabhängig von der regionalen Zugehörigkeit im Sinne eines Notrufes unentgeltlich. Die Notrufnummer lautet: 030-19240. Weitere Adressen sind unter [www.giftnotruf.de](http://www.giftnotruf.de) abrufbar. Hö

### Noch einmal: Malariaprophylaxe und Therapie

In AVP 1, Januar 2006, Seite 7–8, hatte Prof. Dr. med. G. Burchard, Hamburg, eine Übersicht zu diesem Thema gegeben. Hierzu schreibt uns ein aufmerksamer Leser, Herr Prof. Dr. med. P. M. Shah, Frankfurt, dass die Kombination Chloroquin/Proguanil nicht erwähnt sei. Sie sei aber sehr wohl in der Lage, eine gute Prophylaxe zu leisten (1–3). Das von Herrn Burchard empfohlene Atovaquon/Proguanil sei erheblich teurer als Chloroquin/Proguanil. Für Atovaquon/Proguanil ergäben sich Kosten von ca. 110 Euro für eine Woche und für Chloroquin/Proguanil (bei Einnahme von 2 Tabletten Chloroquin/Woche und 2 Tabletten Proguanil/Tag) nur Kosten von ca. 50 Euro, berechnet auf der Basis der Preisangabe in der Roten Liste. Herr Shah fürchtet, dass manch ein Pauschal-tourist, der für den Flug inkl. Übernachtung z.T. weniger als 1.000 Euro ausgibt, die Prophylaxe zu teuer finden könnte und sie dann nicht durchführt.

Professor Burchard, dem wir diese Stellungnahme vorlegten, hält dagegen,

dass es seit einigen Jahren gemeinsame Empfehlungen zur Malaria-Prophylaxe der entsprechenden deutschen, österreichischen und schweizerischen Fachgesellschaften gibt. Diese haben dazu geführt, dass die Malaria-Prophylaxe-Empfehlungen in den deutschsprachigen Ländern weitgehend vereinheitlicht und Verunsicherungen durch unterschiedliche Aussagen vermieden wurden. Sie seien evidenzbasiert. Die Empfehlung dieser Fachgesellschaften, Chloroquin/Proguanil nicht mehr zur regelmäßigen Prophylaxe zu empfehlen, beruhe darauf, dass weltweit Chloroquin- und Proguanil-Resistenzen häufig seien. Nur in Mittelamerika (inkl. Haiti und Dominikanische Republik) sei Chloroquin noch ausreichend wirksam – aber hier wird wegen der niedrigen Malaria-Inzidenz ohnehin eine Stand-by-Therapie und nicht eine regelmäßige Prophylaxe angeraten.

In Einzelfällen könne eine Prophylaxe mit Chloroquin/Proguanil in Frage kommen, z.B. bei Unverträglichkeiten

gegen die anderen Substanzen, evtl. auch einmal bei Langzeit-Aufenthalten in Endemiegebieten oder bei einer Schwangerschaft. Zum Thema der Teratogenität lägen zwar keine Arbeiten vor, da aber in den Tropen Chloroquin/Proguanil seit Jahren auch bei Schwangeren eingesetzt wird, ohne dass unerwünschte Wirkungen berichtet wurden, ist dies wohl eine akzeptable Lösung. Dieses müssten aber Ausnahmen bleiben. Chloroquin/Proguanil sollte nicht als gleichwertig neben den anderen Substanzen genannt werden.

#### Literatur

1. Camus D, Djossou F, Schilthuis HJ et al.: Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in nonimmune pediatric travelers: results of an international, randomized, open-label study. Clin Infect Dis 2004; 38: 1716–1723.

2. Hogg B, Clarke PD, Camus D et al.: Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study. *Malarone Interna-*

*tional Study Team. Lancet* 2000; 356: 1888–1894.

3. Schlagenhaut P, Tschopp A, Johnson R et al.: Tolerability of malaria chemopro-

phylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ* 2003; 327: 1078. Hö

## ... was uns sonst noch auffiel

### Unverständliche Abkürzungen in Arztbriefen

Ein geplagter praktischer Arzt klagt bei uns über folgenden Missstand: Er erhält von einer großen, spezialisierten Universitätsklinik Briefe, beispielsweise über einen Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom des Magens. Hierin finden sich eine Vielzahl von Abkürzungen beispielsweise IPI, PBSZT, BEAM, Tx:PR, Tx:CR, FISH PB, STR usw.

Nun ist der Arztbrief ja dazu gedacht, den Hausarzt so zu informieren, dass er die

Betreuung des Patienten sachgerecht weiterführen kann. Entweder, man sollte diese speziellen Ausdrücke aus dem Brief ganz heraus lassen, weil sie zur weiteren Betreuung durch den Hausarzt gar nicht erforderlich sind. Müssen sie aber aus Gründen der Dokumentation – der Arztbrief dient ja auch zur internen Weitergabe von Daten – aufgeführt werden, müssen sie erklärt werden. Dies ginge, indem in einem solchen spezialisierten Zentrum ein Verzeichnis der Abkürzun-

gen zusammengestellt und jeweils dem Arztbrief angefügt wird. Dies sollte im Zeitalter des PC keinen großen Aufwand darstellen.

Jedenfalls aber ist das Aufführen solcher Abkürzungen, die für den nachbehandelnden Arzt auch bei Aufwendung einiger Mühe nicht verstanden werden können, eine grobe Unhöflichkeit. Hö

### Immunglobuline bei Multipler Sklerose

Im Oktober 2005 erschien in AVP eine Stellungnahme zur Gabe von Gamma globulinen bei Multipler Sklerose (1), die zu dem Fazit kam, dass „die Verordnung von Gammaglobulinen bei primär oder sekundär progredienter Multipler Sklerose nicht wirksam ist und einen nicht zu rechtfertigenden Off-Label-Use darstellt“.

Diese Aussage soll im Kontext von zwei kürzlich veröffentlichten Publikationen nochmals beleuchtet werden. Die Arbeitsgruppe von Achiron hat eine randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde Studie bei 91 Patienten durchgeführt (2), wobei nur Patienten innerhalb der ersten sechs Wochen nach dem ersten Schub einer MS eingeschlossen wurden. Die eine Hälfte der Patienten wurde mit intravenösem Immunglobulin alle sechs Wochen über ein Jahr behandelt, die andere Hälfte mit Plazebo. Die Patienten wurden alle drei Monate

nachuntersucht, und zum Zeitpunkt des Einschlusses und nach einem Jahr wurde eine Kernspintomographie durchgeführt. Die kumulative Wahrscheinlichkeit, eine definitive Multiple Sklerose zu entwickeln, war mit der Gabe von intravenösem Immunglobulin signifikant geringer als mit Plazebo. In Zahlen ausgedrückt entwickelten 26% der Patienten mit Immunglobulinen und 50% in der Plazebogruppe eine definitive MS. Auch bezüglich neuer Kontrastmittel aufnehmender Läsionen in der Kernspintomographie ergab sich eine Überlegenheit von Immunglobulinen gegenüber Plazebo.

Dieselbe Arbeitsgruppe (3) untersuchte in einer retrospektiven Studie die Wirkung von intravenösem Immunglobulin bezüglich neuer Schübe in der unmittelbaren Phase nach einer Geburt. In diese Studie wurden 108 schwangere Patientinnen mit schubförmiger MS aufge-

nommen. Davon wurden 39 Frauen nicht behandelt. Bei 41 Frauen wurde in der ersten Woche nach der Geburt über fünf Tage mit Immunglobulinen behandelt und erneut je ein Tag nach sechs und zwölf Wochen. Die 28 Frauen in der dritten Gruppe wurden während der gesamten Schwangerschaft im Abstand von 6–8 Wochen mit Immunglobulinen behandelt und erneut sechs und zwölf Wochen nach der Geburt. Die Schubraten waren in den beiden Behandlungsgruppen signifikant geringer als in der Gruppe der Frauen, die nicht mit Immunglobulinen behandelt wurde. Diese Studie hat den großen Nachteil, dass sie nicht randomisiert und retrospektiv ist und daher erst dann therapeutische Konsequenzen hätte, wenn das Ergebnis durch eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie bestätigt würde.

Beide Publikationen ändern nichts an der Tatsache, dass für die Gabe von Im-

mungglobulinen bei der Multiplen Sklerose weiterhin keine Zulassung besteht und damit das Urteil des Bundessozialgerichtes zum Off-Label-Use vom 19.3.2002 Gültigkeit hat. Es ist durchaus umstritten, ob bei Patienten, die den ersten Schub einer MS haben, eine immunmodulatorische Therapie bereits indiziert ist. Für Beta-Interferone und Glatirameracetat gilt, dass eine Behandlung mit diesen Substanzen nur dann nach dem ersten Schub einer MS empfohlen wird, wenn eine hohe Krankheitsaktivität, gemessen an Kontrastmittel aufnehmenden zerebralen Entzündungsherden, in der Kernspintomographie besteht. In einem kürzlich publizierten Konsens (4) werden intravenöse Immunglobuline derzeit nicht als Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der schubförmigen MS, wohl aber als Alternative bei Unverträglichkeit oder Ablehnung der Behandlung mit Beta-Interferonen bzw. Glatirameracetat empfohlen. Darüber hinaus sind Immunglobuline zur Behandlung akuter Schübe der MS bei Patientinnen mit Kinderwunsch indiziert. Erschwerend kommt noch

hinzu, dass eine weitere randomisierte Studie aus dem Jahr 2004 (5) keinen Nutzen von Immunglobulinen zusätzlich zu einer Behandlung mit Methylprednisolon bei Patienten mit schubförmiger MS fand.

### Literatur

1. Bausch J: Gammaglobuline bei multipler Sklerose ohne Wirkungsnachweis. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2005; 32: 126–127.
2. Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I et al.: Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1515–1520.
3. Achiron A, Kishner I, Dolev M et al.: Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251: 1133–1137.

4. Stangel M, Gold R: Einsatz von i. v. Immunglobulinen in der Neurologie. *Evidenzbasierter Konsens. Nervenarzt* 2005; 75: 801–815.

5. Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F et al.: IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology* 2004; 63: 2028–2033.

*Prof. Dr. med. H. C. Diener, Essen  
h.diener@uni-essen.de*

### FAZIT

Nach diesen Studien, denen allerdings schwere methodische Mängel anhaften, sind Immunglobuline angeblich wirksam. Nach wie vor bedeutet ihr Einsatz bei MS jedoch einen Off-Label-Use.

## In eigener Sache

# Abschlussbericht des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens bescheinigt Therapieempfehlungen der AkdÄ hohe methodische Qualität

Von 1999 bis 2005 wurde vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin ein Clearingverfahren zur Prüfung der methodischen Qualität von Leitlinien durchgeführt. Das Leitlinien-Clearingverfahren war ein gemeinsames Projekt von Bundesärztekammer und Kasernenärztlicher Bundesvereinigung in Kooperation mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft, den Spitzenverbänden der Krankenkassen und der Gesetzlichen Rentenversicherung.

Nunmehr liegt der Abschlussbericht zu diesem Projekt vor, in dem noch einmal am Beispiel der Leitlinien zur Tumorschmerztherapie das Prozedere der Leit-

linienbewertung dargestellt wird. In dieser Bewertung zu Leitlinien für die Tumorschmerztherapie erzielte die Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission eine Spitzenposition, punktgleich mit der entsprechenden Leitlinie der amerikanischen Agency for Healthcare Policy and Research (AHCPR). Von den insgesamt 36 bewerteten deutschen Leitlinien entstammen allein neun dem Programm der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Nach Darstellung des Abschlussberichtes zeigt die Qualität der eingeschlossenen deutschen Leitlinien insgesamt ein gutes Ergebnis im internationalen Ver-

gleich. Die aus dem Abschlussbericht zitierte Tabelle listet mit von oben nach unten absteigender Punktzahl diejenigen deutschen Leitlinien auf, die im Clearingverfahren ein überdurchschnittliches Ergebnis erreicht haben.

Der Abschlussbericht resümiert: „Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die gute Qualitätsbeurteilung deutscher Leitlinien ganz wesentlich auf den Einfluss des Leitlinienprogrammes der AkdÄ zurückzuführen ist. Von den neun in allen Clearingverfahren enthaltenen Leitlinien der AkdÄ schneiden acht Leitlinien überdurchschnittlich (bezogen auf das jeweilige Verfahren) gut ab.“

Hinzuzufügen bleibt, dass die eine „defiziente“ Leitlinie der AkdÄ zum damaligen Beurteilungszeitpunkt bereits aktualisierungsbedürftig war und auch mehrere der damals beurteilten Therapieempfehlungen sicher mit nochmals verbesserter Qualität aktualisiert wur-

den oder in Aktualisierung begriffen sind. Mit über zwanzig Therapieempfehlungen gibt die AkdÄ Leitlinien zu weit mehr klinisch relevanten Themen wie z.B. zur Osteoporose oder zur menopausalen Hormontherapie heraus, als sie Gegenstand von Clearingverfahren wa-

ren. Dabei erfolgt die Entwicklung aller Therapieempfehlungen der AkdÄ nach einem einheitlichen methodischen Standard.

Die Redaktion

Tabelle 24 des Abschlussberichtes zum Deutschen Leitlinien-Clearingverfahren: Deutsche Leitlinien / Ranking nach methodischer Qualität

Clearingverfahren	Organi- sation	Jahr der Leitlinien- Publikation	Entwick- lung	Format		Anwendung	Gesamt
					Punktwerte		
Schmerztherapie bei Tumorpatienten	AkdÄ	2000	15	15	3	33	
CV/Mittel			9,3	14,2	2,8	26,3	
Asthma bronchiale	AkdÄ	2001	14	14	3	31	
CV/Mittel			6,8	9,8	1,4	17,9	
Hypertonie	AkdÄ	1998	11	15	4	30	
CV/Mittel			9,5	14,3	3,1	26,9	
Kolorektales Karzinom	DGC	2004	14	11	3	28	
CV/Mittel			9,4	10,3	1,7	21,4	
Akuter Rückenschmerz	AkdÄ	2000	13	13	2	28	
CV/Mittel			7,6	10,6	2,2	20,4	
Herzinsuffizienz	AkdÄ	2001	11	14	1	26	
CV/Mittel			7,6	10,4	1,2	19,3	
Diabetes mellitus Typ 1	DDG	2003	12	12	2	26	
CV/Mittel			5,4	10,7	1,7	17,8	
Schlaganfall	AkdÄ	1999	11	13	1	25	
CV/Mittel			6,7	10,5	1,4	18,5	
Chronischer Rückenschmerz	AkdÄ	2000	11	13	1	25	
CV/Mittel			5,2	8,7	1,1	15	
COPD	Atem- wegsliga	2002	11	12	1	24	
CV/Mittel			5,4	10,5	0,7	16,5	
Demenz	AkdÄ	2000	9	12	3	24	
CV/Mittel			6,2	10,2	1,4	17,9	
Diabetes mellitus Typ 2	FkS	2000	4	14	2	20	
CV/Mittel			4,3	11,4	2,3	18	