

Vor 20 Jahren

Was Ärztinnen und Ärzte vor genau 20 Jahren bewegte? Beiträge und Informationen dazu finden Sie im [AVP-Archiv](#).

Hier eine kleine Auswahl aus den Ausgaben des Jahres 2004:

Ausgabe 2/2004

Dr. Thomas Rau aus Hamburg machte den Vorschlag, Patienten mit einer felsenfesten Diagnose, bei denen die therapeutischen Bemühungen der ärztlichen Kollegen und Kolleginnen nicht recht fruchten, im Zweifel Vitamin C zu verordnen: *„Schadet ja nichts und ist auch nicht so teuer! In der Literatur wird sich schon Anhalt für einen therapeutischen Effekt bei Ihrem Patienten finden.“* Auch wenn bekanntlich der zweifache Nobelpreisträger Linus Pauling ein großer Vitamin-C-Verfechter war und schließlich über 90 wurde, sollte heute die medikamentöse

Behandlung rational und evidenzbasiert sein. Dies bedeutet, dass sich Ärztinnen und Ärzte auf den aktuellen Wissensstand aus Studien beziehen sollten. Aber wie erkennen sie, ob eine Studie „gut“ ist? Die dafür nötigen „Werkzeuge“ versuchen wir Ihnen in unserer neuen Artikelreihe „Klinische Studien zu Arzneimitteln – wo ist der Haken?“ (Seite 179) zu vermitteln.

Vor 20 Jahren ein neues therapeutisches Feld mit vielen Fragezeichen, heute nicht nur als Fertigarzneimittel zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose zugelassen, sondern seit diesem Jahr auch noch legal als „Genussmittel“ zu konsumieren. Trotzdem ist die Wirksamkeit nur in einigen wenigen Indikationen belegt, wenn auch bei unterschiedlicher Qualität der Evidenz. Mehr dazu im WirkstoffAktuell: [Cannabisarzneimittel](#).

... was uns sonst noch auffiel

Stimmung, Sex und Vitamin C

Auch Sie haben sicherlich den einen oder anderen Patienten mit einer felsenfesten Diagnose – aber Ihre therapeutischen Bemühungen wollen nicht recht fruchten? Im Zweifel können Sie immer noch zum Vitamin C greifen. Schadet ja nichts und ist auch nicht so teuer! In der Literatur wird sich schon Anhalt für einen therapeutischen Effekt bei Ihrem Patienten finden. Und bei Erkältungen – da hilft's ja sicher, oder? Bekanntlich fand das auch Linus Pauling, und der war schließlich zweifacher Nobelpreisträger (1954 Chemie, 1962 Friedensnobelpreis) und ist über 90 geworden (1).

Die Literaturdatenbank PubMed des National Institut of Health (NIH) liefert mit der Suchabfrage "(vitamin C[MH] OR Ascorbic Acid[MH]) AND (randomised OR randomized) AND clinical trial" 343 Arbeiten, von denen schon eine zu Ihrem Patienten passen wird und zumindest ein positives Teilergebnis gezeigt hat. Na ja, randomisiert muss es ja nicht unbedingt sein und flugs sind es schon mehr als 1200 Arbeiten – da ist dann bestimmt was dabei (2)!

Wer hat nicht schon mal Vitamin C, sei es in physiologischen (ca. 60–100 mg)

oder Megadosen (> 1 g), zu sich genommen in der Hoffnung, eine Erkältung zu vermeiden oder die Erkältungssymptome zu mildern? Aber gibt es im harten Sinne Evidenz dafür? Nun bemühen wir die Cochrane Library zur Frage der Vitamin-C-Therapie und -Prophylaxe des gemeinen Schnupfens (Common Cold). Ergebnis: Eine prophylaktische Gabe von Megadosen vermindert nicht die Häufigkeit von Erkältungsepisoden, wie eine Metaanalyse von 15 Studien mit 6245 Patienten zeigt (3). Aber wie steht es mit der Schwere oder der Dauer einer Erkältung? Die Schwere lässt sich nicht



Arzneiverordnung in der Praxis – Band 31 – Ausgabe 2 – April 2004 45

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Cannabinoide zur symptomatischen Behandlung der MS?

MS-Patienten neigen dazu, zahlreiche Therapien außerhalb der „Schulmedizin“ auszuprobieren. Daher stammen Einzelfallberichte, dass die Anwendung von Cannabis oder Cannabinoiden eine positive Wirkung auf Spastik, Tremor, Schmerzen und Blasenstörungen haben soll. Aus diesem Grund wurde in Großbritannien eine randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie an 667 Patienten mit fortgeschrittener MS und Spastik durchgeführt (1). 211 Patienten erhielten einen oralen Cannabis-Extrakt, 206 wurden mit Delta-9-Tetrahydrocannabinol

(in den Vereinigten Staaten als Marinol® zugelassen) und 213 mit Plazebo behandelt. Die Behandlung erstreckte sich über 15 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Änderung der Spastik, gemessen mit der Ashworth-Skala. Für die Endanalyse standen 611 Patienten zur Verfügung.

Es fand sich kein signifikanter therapeutischer Effekt des Cannabis-Extraktes oder des synthetischen Cannabinoids auf den primären Endpunkt. Auf subjektiven Skalen gaben die Patienten allerdings

eine signifikante Verbesserung der Spastik und der Schmerzen an, während andere Symptome wie Blasenstörungen und Tremor nicht beeinflusst wurden. Für eine kritische Evaluierung der Studie muss allerdings angemerkt werden, dass hohe Plazebo-Effekte bestanden. So gaben 37% der Patienten, die Plazebo erhielten, eine signifikante Verbesserung ihrer Schmerzen und 46% eine signifikante Verbesserung der Spastik an. Darüber hinaus dürfte es kaum möglich sein, die aktive Behandlung tatsächlich zu verblinden. Zusammengefasst kön-

36 Arzneiverordnung in der Praxis – Band 31 – Ausgabe 2 – April 2004



Ausgabe 3/2004

Passend zum Beitrag auf Seite 176 widmete sich ein Artikel im Juli 2004 dem Thema Morbus Alzheimer. Auch damals hat das Thema die Öffentlichkeit aber auch Ärztinnen und Ärzte zunehmend beschäftigt, weil eine sechsmonatige Studie Memantin als Zusatz zu Donepezil geprüft hatte, bei Patientinnen und Patienten, die bereits seit mindestens sechs Monaten auf den Cholinesterasehemmer Donepezil eingestellt waren. Zu diesem Zeitpunkt war der Benefit der Kombinationstherapie fraglich, da ein kleiner Effekt lediglich für etwa 8–12 Wochen zu sehen war. Auch heute ist der simultane Einsatz beider Arzneimittel ein Off-Label-Use, da nie eine Zulassung dafür beantragt wurde oder weitere „Head-to-head“-Studien durchgeführt wurden.

Depression zählt immer noch als Risikofaktor für Myokardinfarkte. Patienten, die nach einem Myokardinfarkt unter Depression leiden, weisen ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Das gilt zwar bis heute, aber für die Gabe von Antidepressiva nach Myokardinfarkten liegt immer noch keine belastbare Evidenz vor. So zeigte eine Studie 2018, dass Antidepressiva nach Myokardinfarkt das Überleben eher verschlechtern. Eingeschlossen wurden 8911 Patienten dem nationalen Schweizer Register für akute Myokardinfarkte (AMIS Plus). Bei der Entlassung aus dem Krankenhaus erhielten 6,5 % davon ein Antidepressivum. Die Inzidenz von Schlaganfall und Herzinfarkten war zwar ähnlich nach einem Jahr, die Antidepressiva-Gruppe hatte aber ein signifikant schlechteres Überleben: die Gesamtmortalität lag bei 7,4 % im Vergleich zu 3,4 % in der Gruppe ohne Antidepressiva. In einem systematischen Review mit Metaanalyse von 10 RCT, in denen Antidepressiva mit Placebo/üblicher Versorgung bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom verglichen wurden, zeigte sich 2020 kein Unterschied in der Gesamtmortalität, während Antidepressiva das Risiko für erneute Hospitalisierung verringerten. Bei Patienten mit Depression verringerten Antidepressiva im Vergleich zu Placebo bzw. der üblichen Behandlung zusätzlich die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Herzinfarkts.

Memantin und Donepezil bei mittelschwerem bis schwerem Morbus Alzheimer – eine neue amerikanische Studie

Das Thema Morbus Alzheimer beschäftigt die Öffentlichkeit und uns Ärzte zunehmend, so dass wir einen neuen Therapieansatz, wenn er auch nicht allzu vielversprechend ist, vorstellen wollen (1): Die zusätzliche Gabe von Memantin, einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten, bei Patienten, die bereits seit mindestens sechs Monaten auf den Cholinesterasehemmer Donepezil eingestellt sind.

Donepezil (Aricept®) und Memantin (Axura®, Ebixa®) sind bei uns zur Behandlung des Morbus Alzheimer zugelassen. In den Empfehlungen zur Therapie der Demenz wurde Donepezil als „positive Aussage gut belegt“ eingestuft, während für die Wirksamkeit von Memantin noch nicht genügend Erkenntnisse vorlagen (2). Inzwischen publizierten jedoch Reisberg et al. eine Studie, die für Memantin bei mittelschwerem und schwerem Demenz vom Alzheimer-Typ zu einem positiven Ergebnis kommt (3).

In der hier dargestellten Arbeit wurde eine Kombination beider Substanzen untersucht. An der Studie nahmen insgesamt 404 Patienten mit mittlerem bis schwerem Morbus Alzheimer teil. Von diesen er-

hielten 203 Patienten randomisiert zusätzlich zu Donepezil Memantin, 201 zusätzlich Placebo. Memantin wurde ansteigend von 5 bis 20 mg/Tag gegeben. Es gab zwei primäre Zielkriterien, ein Test für kognitive Funktionen (SIB, Severe Impairment Battery, Skala von 0 bis 100) und ein Test für Aktivitäten im täglichen Leben (ADCS-ADL19, Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Life mit 19 Items, Skala von 0 bis 54). Sekundäre Zielkriterien waren weitere psychometrische Tests und das klinische Urteil (CIBIC Plus, Clinician's Interview-based Impression of Change Plus Caregiver Input).

Ergebnisse

Der erste Parameter, die kognitive Leistung, verbesserte sich unter Donepezil und Memantin von 78,0 auf 78,9 Punkte, während diese unter Donepezil und Placebo um 2,5 Punkte fiel. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Der zweite Parameter, Aktivität im täglichen Leben, blieb unter Donepezil und Memantin zunächst konstant und fiel dann um 2 Punkte, während der Score unter Donepezil und Placebo sofort um insgesamt 3,4

Punkte fiel. Der Unterschied war ebenfalls signifikant ($p = 0,03$). Von den Sekundärparametern ist die klinische Einschätzung (CIBIC Plus) am anschaulichsten. Das Urteil „gleich oder besser“ erhielten 45 % der Donepezil und Placebo- und 55 % der Kombinations-Patienten. Das entspricht einer NNT (number needed to treat) von zehn Patienten.

Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit ergaben sich zwischen beiden Behandlungsgruppen nur geringe, statistisch nicht gesicherte Unterschiede. Die Autoren bezeichnen die meisten der beobachteten UAW als mild bis mäßig und sahen keinen eindeutigen Zusammenhang mit der Medikation.

Literatur

1. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT et al.: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:317–324.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der Demenz. Arzneiverord-

58 Arzneiverordnung in der Praxis – Band 31 – Ausgabe 3 – Juli 2004



Das traurige Herz – oder antidepressive Behandlung nach Myokardinfarkt: Ja oder Nein?

Eine Depression ist ein eigenständiger Risikofaktor für das Auftreten eines Myokardinfarktes: Das Risiko verdoppelt sich annähernd. Bei bestehender ischämischer Herzerkrankung erhöht sich bei Depressionen das Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sogar auf das Drei- bis Vierfache.

Auf der anderen Seite leiden ca. 15–23 % der stationär behandelten Patienten mit akutem Herzsyndrom unter einer Depression. Tritt eine Depression nach einem Myokardinfarkt auf, so ist dies ein Prädiktor für eine verlängerte Rekonvaleszenz und eine verminderte Lebensqualität. Zudem kann es zu erhöhten Kosten aufgrund eines verlängerten stationären Aufenthaltes kommen. Umso mehr verwundert es, dass nur eine kleine Minderheit dieser Patienten eine adäquate antidepressive Therapie erhält.

Luotonen et al. zeigten in einer Studie, dass 18 Monate nach Auftreten eines

Myokardinfarktes 34 % der Patienten depressive Symptome aufwiesen, ohne dass diese adäquat behandelt wurden. In anderen Studien gibt es eindeutige Hinweise darauf, dass bei Gabe von Antidepressiva, auch kombiniert mit Verhaltenstherapie, nach einem Myokardinfarkt die Depression deutlich verbessert werden konnte – allerdings nicht unbedingt auch die „harten“ kardiovaskulären Parameter. Ein Beispiel ist die ENRICH-Studie (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease). Hier wurden zwei Therapiearme gebildet:

- Konventionelle Therapie (in den Kliniken übliche Standardtherapie bei Herzinfarkt)
- Konventionelle Therapie und Therapie mit einer medikamentösen und psychotherapeutischen Therapie der Depression.

In den kardiovaskulären Endpunkten oder dem klinischen Ausgang traten in beiden Gruppen mit ca. 24 % gleich häu-

fig die Ereignisse Tod oder erneuter nicht-tödlicher Myokardinfarkt auf. Der Beobachtungszeitraum betrug mindestens 18, im Durchschnitt 29 Monate.

Doch wie behandeln?

Die kognitive Verhaltenstherapie sowie die interpersonelle Psychotherapie bessern die Depressionen, sind aber teuer und stehen vielen Krankenhäusern nicht zur Verfügung. Bei den Antidepressiva bergen die älteren trizyklischen Antidepressiva (NSMRI) die Gefahr kardiotoxischer und pro-arrhythmogener Wirkungen und sind somit für die meisten der Patienten nach einem Herzinfarkt kontraindiziert. Auch die durch NSMRI bedingte orthostatische Dysregulation kann bei den in erster Linie älteren Patienten zum Problem werden. Trotz guter antidepressiver Wirkung der NSMRI ist bei der Behandlung depressiver Patienten eine Verschlechterung der kardiovaskulären Parameter, z.B. der linksventrikulären Ejektionsfraktion

52 Arzneiverordnung in der Praxis – Band 31 – Ausgabe 3 – Juli 2004

