Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Ramipril: HYPREN (A) VESDIL (CH)

kamentöse Maßnahmen wie Entspannungsverfahren, autogenes Training oder Biofeedback in Betracht. Sie scheinen mindestens so nützlich zu sein wie die medikamentöse Prophylaxe. Unter den vorbeugend eingenommenen Arzneimitteln ist die Wirksamkeit von Flunarizin (SIBELIUM u.a.) am besten belegt. Ein Nutzen von Betablockern oder dem Serotonin-Antagonisten Pizotifen (SANDOMIGRAN u.a.) ist für die Prophylaxe der kindlichen Migräne nicht hinreichend gesichert.

(R = randomisierte Studie; M = Metaanalyse)

1 Drugs & Therapy Perspective 1999; **14**: 11-4
2 ABU-AREFEH, I., RUSSELL, G.: BMJ 1994; **309**: 765-9
3 GÖBEL, H. et al.: Dtsch. med. Wschr. 1999; **124**: 1277-80
4 WINNER, P. et al.: Headache 1997; **37**: 545-8
5 MAYTAL, J. et al.: Neurology 1997; **48**: 602-7
6 WÖBER-BINGÖL, C.: http://www.caat.com/dmkg/arch/kindes.htm
7 DIENER, H.C., KAUBE, H.: Dtsch. med. Wschr. 1998; **123**: 1417-8
8 POTHMANN, R.: Z. ärztl. Fortbild. 1993; **87**: 493-9
9 HÄMÄLÄINEN, M.L.: CNS Drugs 1998; **10**: 105-17
R 10 SALFIELD, S.A.W. et al.: Arch. Dis. Child. 1987; **62**: 458-60
11 PRYSE-PHILLIPS, W.E.M. et al.: Can. Med. Ass. J. 1998; **159**: 47-54
R 12 HÄMÄLÄINEN, M.L. et al.: Neurology 1997; **48**: 103-7
R 13 HÄMÄLÄINEN, M.L. et al.: Pediatr. Neurol. 1997; **16**: 114-7
R 14 HÄMÄLÄINEN, M.L. et al.: Neurology 1997; **48**: 1100-3
R 15 KORSGAARD, A.G. et al.: Cephalalgia 1995; **15** (Suppl. 16): 99, Abstract
R 16 UEBERALL, M.A., WENZEL, D.: Neurology 1999; **52**: 1507-10
R 17 RAPOPORT, A.: IHS-Kongress, Turku, Sept. 1999, Abstract
M 18 HERMANN, C. et al.: Pain 1995; **60**: 239-56
R 19 SARTORY, G. et al.: Behav. Res. Ther. 1998; **36**: 1155-70
R 20 PINTOV, S. et al.: Pediatr. Neurol. 1997; **17**: 129-33
21 HOPPU, K. et al.: Pediatr. Neurol. 1995; **13**: 143-7
R 22 SORGE, F., MARANO, E.: Cephalalgia 1985; **5** (Suppl. 2): 145-8
R 23 POTHMANN, R.: Monatsschr. Kinderheilkd. 1987; **135**: 646-9
R 24 LÜTSCHG, J., VASSELLA, F.: Schweiz. med. Wschr. 1990; **120**: 1731-6
R 25 LUDVIGSSON, J.: Acta Neurol. Scand. 1974; **50**: 109-15
R 26 FORSYTHE, W.I: et al.: Dev. Med. Child Neurol. 1984; **26**: 737-41
R 27 OLNESS, K. et al.: Pediatrics 1987; **79**: 593-7
28 SYMON, D.N.K., RUSSELL, G.: Arch. Dis. Child. 1995; **72**: 48-50
R 29 GILLIES, D. et al.: Eur. Neurol. 1986; **25**: 32-5
R 30 WALACH, H. et al.: Cephalalgia 1997; **17**: 119-26
R 31 WHITMARSH, T.E. et al.: Cephalalgia 1997; **17**: 600-4

Korrespondenz

NEUE ANTIHYPERTENSIVA SO GUT WIE BEWÄHRTE? – KRITIK AN STOP*-2

Schätzenswert an STOP-2 (a-t 1999; Nr. 12: 127) ist, dass auf Grund ethischer Bedenken keine Plazebogruppe ... eingeschlossen wurde. In den beiden Studienarmen mit den neueren Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Kalziumantagonist) hat jedoch etwa die Hälfte der Patienten auch konventionelle Hochdruckmittel (Betablocker, Diuretikum) erhalten. Diese „Bouillabaisse" macht einen Vergleich zwischen konventioneller und neuer Behandlungsmethodik unmöglich...

Von besonderem Interesse sind die Ausgangsdaten für die Diabetiker. Trotz der zwei- bis dreifach höheren Prävalenz von vorausgegangenen Myokardinfarkten (17 vs. 7 vs. 6), Schlaganfällen (18 vs. 10 vs. 8) und Vorhofflimmern (22 vs. 10 vs. 13) in der konventionellen vs. ACE-Hemmer- vs. Kalziumantagonisten-Gruppe ist es beeindruckend, dass sich die primären Endpunkte in den drei Behandlungsarmen nicht unterschieden. Diese Fehlrandomisierung könnte sogar noch mehr Bestätigung für den bewiesenen mortalitätssenkenden Effekt der Betablocker und Diuretika sein...

STOP-2[1] sollte keinesfalls eine Empfehlung für unselektive antihypertensive Behandlung abgeben. Nur eine sorgfältig gestaltete randomisierte Studie ohne Überlappung der verschiedenen Behandlungsgruppen wird Antwort auf die bevorzugte Wahl eines speziellen Antihypertensivums geben können.

A. SIEBENHOFER et al. (Ambulanz für Diabetes und Stoffwechselerkr.)
Medizinische Universitätsklinik Graz
A-8036 Graz

R 1 HANSSON, L. et al.: Lancet 1999; **354**: 1751-6

KONTROVERSE UM HOPE**

... Die von Ihnen dargestellte HOPE-Studie (a-t 1999; Nr. 12: 127) war eindeutig konzipiert für Patienten *ohne Herzinsuffizienz* oder linksventrikuläre Dysfunktion (Ausschlusskriterien)[1]... Aus praktischen Gründen (> 9.000 Patienten in 267 Zentren) konnte nur bei 496 Patienten eine *prospektive* Echountersuchung durchgeführt werden. Bei dieser Untergruppe ergaben sich in 2,6% Zeichen einer linksventrikulären Dysfunktion. Eine *Nachauswertung* von Echokardiogrammen bei > 4.500 Patienten ergab, dass bei etwa 8% der Patienten in der HOPE-Studie eine linksventrikuläre Dysfunktion mit Echo dokumentiert war. Wir wissen aber alle um die Probleme einer solchen Post-hoc-Auswertung gerade des nicht einfachen Echoparameters „LV-Dysfunktion". Die Ergebnisse der HOPE-Studie waren vollständig unabhängig von den Patienten mit Hinweisen auf eine LV-Dysfunktion, die zudem von den teilnehmenden Zentren offen mit ACE-Hemmern behandelt werden konnten. Eine ähnliche Rate von LV-Dysfunktion gab es sicher auch in Hypertoniestudien wie in STOP-2, nur hat keiner so sorgfältig wie wir danach geschaut ...

Auch die geringe *Senkung des Blutdrucks* um 3/2 mmHg kann das Ausmaß der Risikominderung der HOPE-Studie nicht erklären. So wurde z.B. das Herzinfarktrisiko um 20% gesenkt ($p < 0,01$), was in Hochdruckstudien selbst bei Drucksenkungen um 10 mmHg nicht erreicht wurde. Herausragend ist, dass nur etwa sieben Patienten entsprechend der HOPE-Studie behandelt werden müssen, um ein schweres kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern, ein Ergebnis, von dem Studien bei milder Hypertonie weit entfernt sind...

Die HOPE-Studie – die auch Vitamin E testete (siehe Seite 22, Red.)[2] – wurde etwa zu gleichen Teilen aus öffentlichen Mitteln (kanadische Regierung) und der forschenden pharmazeutischen Industrie unterstützt. Sie war doppelblind, plazebokontrolliert und wurde unabhängig gesteuert von der McMaster Universität. Darin ein „ethisch fragwürdiges Marketing-Projekt" zu sehen, ist weit unterhalb einer wissenschaftlichen Gürtellinie gegenüber den HOPE-Forschern weltweit, dem Medical Research Council der kanadadischen Regierung und den Reviewern des NEJM...

Prof. Dr. J. MANN (Steering Committee der HOPE-Studie)
Krankenhaus München-Schwabing
D-80804 München

(R = randomisierte Studie)

R 1 The HOPE Investigators: N. Engl. J. Med. 2000; **342**: 145-53
R 2 The HOPE Investigators: N. Engl. J. Med. 2000; **342**: 154-60

Erklärtes Ziel der HOPE-Studie war, zu überprüfen, ob der ACE-Hemmer Ramipril (DELIX u.a.) unabhängig von bereits bestehenden Indikationen das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse günstig beeinflusst. Man hätte also folgerichtig Patienten mit Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion und Hypertonie ausschließen müssen. Dies ist nicht passiert. Nach den Basisdaten der HOPE-Studie haben eingangs mehr als 50% der Patienten Blutdruckwerte über 140/90 mmHg, also eine nicht hinreichend eingestellte arterielle Hypertonie. Nur 5% (!) der Teilnehmer werden prospektiv echokardiografisch untersucht. Die Post-hoc-Auswertung historischer, nicht standardisierter und undatierter Echokardiografiebefunde bei 50% der Teilnehmer kann eine Herzinsuffizienz zu Beginn der Studie nicht ausschließen. J. MANN weist selbst auf die Problematik einer solchen nachträglichen Auswertung hin. Bei der zweiten Hälfte der Teilnehmer wird gar nicht erst der Versuch unternommen, eine möglicherweise vorbestehende Herzinsuffizienz auszuschließen. Sicher gab es auch in anderen „Hypertonie"(!)-Studien Patienten mit Herzinsuffizienz. Nur bestand da auf Grund der Fragestellung keine Notwendigkeit, diese Patienten auszuschließen.

Senkung des diastolischen Blutdrucks um etwa 5 mmHg kann das Risiko koronarer Ereignisse um 14% bis 26% reduzieren.[1,2] Die 95%-Konfidenzintervalle sind aber breit und betragen je nach Metaanalyse -4% bis -22%[1] oder -15% bis -36%.[2] Dabei ist zu beachten, dass in den metaanalytisch ausgewerteten Hypertoniestudien Patienten mit relativ niedrigem kardiovaskulären Risiko behandelt wurden und dadurch der protektive Effekt der Blutdrucksenkung unterschätzt wird.[3] Die HOPE-Studie schließt aber Hochrisikopatienten ein. Daher ist es durchaus möglich, dass allein eine mittlere Blutdrucksenkung um 3/2 mmHg das Risiko koronarer Ereignisse um 20% gemindert hat. Bei Patienten mit einem hohen Basisrisiko wie in HOPE sind nach internationalen Leitlinien zur Hochdruckbehandlung Number Needed to Treat (NNT; a-t 1998; Nr. 5: 47-50) weniger als 10 in 5 Jahren zu erwarten.[4]

Ethisch fragwürdig erscheint uns die HOPE-Studie aus folgenden Gründen:

1. Die hypertonen Patienten der Plazebogruppe wurden schlechter antihypertensiv eingestellt als die unter Verum.

* STOP-Hypertension = **S**wedish **t**rial in **o**ld **p**atients with Hypertension
** HOPE = **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation