

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Gemfibrozil: GEVILON (A, CH)

Phenytin: EPANUTIN (A, CH)

Simvastatin: ZOCORD (A) ZOCOR (CH)

Tamoxifen: KESSAR (A, CH)

zen, Fieber, Durchfall, Übelkeit, Pharyngitis und Sinusitis im Vordergrund.⁸

Als Ursache eines in Verbindung mit Zafirlukast beschriebenen CHURG-STRAUSS-Syndroms wird die Demaskierung einer vorbestehenden eosinophilen Vaskulitis vermutet, wenn bei Zusatzbehandlung die Dosis oraler Kortikosteroide gesenkt wird.⁹ Unter Montelukast ist das Syndrom bislang nicht dokumentiert. Da Daten fehlen, dürfen systemische Kortikoide bei Komedikation mit Montelukast nur äußerst vorsichtig reduziert werden.⁸

Montelukast wird durch das Zytochrom P₄₅₀-3A4-Enzym verstoffwechselt. Enzyminduktoren wie Phenytoin (ZENTROPIL u.a.) können den Abbau beschleunigen.⁶

Langzeiterfahrungen mit Leukotrienantagonisten wie Montelukast sind sehr begrenzt. In klinischen Studien haben bisher 480 Patienten Montelukast über ein Jahr, 49 das Mittel über zwei Jahre eingenommen.¹⁰

KOSTEN: Der Leukotrien-Rezeptorantagonist Montelukast (SINGULAIR) wird bei einer Tagesdosis von 10 mg mit monatlich 117 DM zum Drei- bis Vierfachen der Kosten für täglich 500 µg inhaliertes Beclometason angeboten (monatlich 38 DM [SANASTHMAX] bzw. 30 DM [AEROBEC]).

MONTELUKAST IM KOSTENVERGLEICH (DM)		OP*	MONAT
Montelukast	SINGULAIR 10 mg	MSD Dieckmann	390,00
Beclometason	SANASTHMAX 250 µg	Glaxo Wellcome	125,56
	AEROBEC 250 µg	3M Medica	99,86

* Packung zu 100 Tabletten (SINGULAIR) bzw. 200 Hub Dosieraerosol (SANASTHMAX, AEROBEC).

FAZIT: Der Leukotrien-Rezeptorantagonist Montelukast (SINGULAIR) ist als Zusatzbehandlung bei Patienten mit mildem bis mäßigem Asthma zugelassen, die mit Betamimetika und inhalierten Kortikosteroiden nicht auskommen. Der Bedarf für eine zusätzliche Medikation bei dieser Patientengruppe erscheint uns jedoch nicht plausibel. Montelukast wird vorbeugend eingenommen. Es darf nicht zur Behandlung des akuten Asthmaanfalls verwendet werden. In der einzigen vollständig veröffentlichten klinischen Studie bringt das neue Wirkprinzip einen mäßigen Nutzen, der sich möglicherweise zu dem der Kortikosteroide addiert. Der therapeutische Stellenwert lässt sich noch nicht hinreichend beurteilen. Insbesondere fehlen doppelblinde Vergleichsstudien mit Kortikosteroiden. Angesichts mangelnder Langzeiterfahrungen erscheint uns Zurückhaltung bei der Verordnung außerhalb klinischer Untersuchungen angebracht.

- 1 PFORTE, A.: Dtsch. med. Wschr. **121** (1996), 1111
- 2 SAMPSON, A., S. HOLTGATE: Brit. Med. J. **316** (1998), 1257
- 3 BYRNE, P. M. et al.: Ann. Intern. Med. **127** (1997), 472
- 4 KNORR, B. et al.: J. Am. Med. Ass. **279** (1998), 1181
- 5 Scrip 2237 (1997), 20
- 6 LEFF, J. A. et al.: Abstract von Merck & Co., Druckzeichen INR 8192 L.
- 7 REISS, T. F. et al.: Abstract von Merck & Co., Druckzeichen INR 8188 L.
- 8 Fachinformation SINGULAIR, Stand März 1998
- 9 WECHSLER, M. et al.: J. Am. Med. Ass. **279** (1998), 455
- 10 KASTRUP, E. K. (Hrsg.): „Facts and Comparisons“, St. Louis (USA), April 1998, Seite 179 n-q

Übersicht

NUMBER NEEDED TO TREAT – EINE HILFE FÜR THERAPIEENTSCHEIDUNGEN

Die praktische Umsetzung von Studienbefunden hängt auch davon ab, wie die Ergebnisse dargestellt werden. Ärzte neigen deutlich eher zur Behandlung, wenn Untersuchungsergebnisse in hohen Relativwerten statt in Absolutangaben deklariert sind (a-t 10 [1994], 93).¹ Werbeabteilungen nutzen dies und blasen beispielsweise eine spärliche Minderung der Herzinfarkthäufigkeit über fünf Jahre um 1,4% (2,7% unter Gemfibrozil [GEVILON] statt 4,1% unter Plazebo) zu „34% weniger Herzinfarkte“ auf (a-t 5 [1990], 49). Auch die jetzt

viel zitierte Reduktion der Brustkrebshäufigkeit durch Primärprävention mit Tamoxifen (NOLVADEX u.a.) um 45% weckt unrealistische Erfolgserwartungen (s. Seite 45).

Der zu erwartende Nutzen lässt sich aus Relativwerten aber nur unzureichend ableiten: Ein 90%iger Behandlungserfolg mag bei Erkrankungen ohne relevante Spontanheilung genügend aussagen (z.B. Eradikation von *Helicobacter pylori*). Was es dagegen bedeutet, wenn eine Präventivmaßnahme das Risiko für ein Leiden um 34% senkt, lässt sich ohne weitere Informationen nicht beurteilen (Beispiel Gemfibrozil). Befürworter der „Evidence-based medicine“ fordern daher seit mehr als einem Jahrzehnt, Studienergebnisse in praxisrelevanter Form darzustellen.²

Was bedeutet Number needed to treat (NNT)?

Number needed to treat (NNT) gibt die Zahl der *insgesamt* zu behandelnden Patienten an, um bei *einem* definierten Behandlungsziel zu erreichen. Die Berechnung hilft, die Effektivität einer Therapie einzuschätzen. NNT ist immer auf eine Vergleichsgruppe (Plazebo-, Alternativ- oder ohne Behandlung) und auf eine bestimmte Behandlungsdauer bezogen. Sie lässt sich aus den Ergebnisdarstellungen von Kontrollstudien ableiten.

Bei **Präventionsstudien** werden nicht wie üblich die Erkrankungs-Rate unter Verum (ERV) und die der Kontrollgruppe (ERK) in Relation zueinander gesetzt (relative Risiko-Reduktion: RRR)*, sondern die Differenz gebildet (absolute Risiko-Reduktion: [ARR] = ERK - ERV; Beispiel Gemfibrozil: 4,1% - 2,7% = 1,4% [1,4 verhinderte Erkrankungen pro 100 Behandelte]). Deren Kehrwert gibt an, wie viele Personen in der Studie behandelt werden mussten (NNT), um ein Ereignis zu verhindern:

$$NNT = 1 : ARR \quad \text{Beispiel Gemfibrozil: } 1 : 1,4\% = 71$$

Zu Vergleichszwecken empfiehlt es sich, die NNT mit der Studiendauer in Jahren zu multiplizieren (Beispiel Gemfibrozil: NNT = 71 x 5 = 355). Die so normierte NNT gibt anschaulich wieder, wie viele Behandlungsjahre oder pro Jahr behandelte Patienten nötig sind, um eine Erkrankung zu verhindern (z.B. bei Gemfibrozil: einen Herzinfarkt bei Männern mittleren Alters mit erhöhtem Cholesterin). Dabei setzt man allerdings einen im Zeitverlauf konstanten Behandlungseffekt voraus.

Bei **Therapiestudien** wird analog die Differenz zwischen Heilungsraten mit und ohne Behandlung gebildet (absoluter Heilungs-Zuwachs [AHZ]). Dessen Kehrwert gibt die Zahl der zu behandelnden Patienten an, um einen gewünschten Therapieerfolg zu erzielen:

$$NNT = 1 : AHZ$$

Im Gegensatz zu den verbreiteten Relativangaben von Heilungserfolgen oder Risikominderungen berücksichtigt die NNT die Spontan-/Plazeboheilungsrate bzw. das Grundrisiko der Erkrankung – ein Vorteil für die praktische Umsetzung von Studienergebnissen.³⁻⁵

Verringerte Mortalität durch Präventivmaßnahmen

Für Herz- und Gefäßerkrankungen sind Präventionsstrategien recht gut untersucht.⁶ In der 4S-Studie nimmt beispielsweise unter Simvastatin (DENAN, ZOCOR) die Mortalität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und Hypercholesterinämie nach 5,4 Jahren um 29% (RRR) ab.⁷ Von 1.000 Patienten versterben unter CSE-Hemmer 82 statt 115 unter Plazebo. 33 Todesfälle werden verhindert (ARR = 3,3%), während 82 trotz Behandlung versterben und 885 auch ohne Behandlung überlebt hätten. Unter Berücksichtigung der Studiendauer müssen also pro Jahr 164 Patienten behandelt werden (NNT = 1 : 3,3% x 5,4), um einen Todesfall zu verhindern (a-t 3 [1995], 30).

* RRR = (ERK - ERV) : ERK; Beispiel Gemfibrozil: (4,1% - 2,7%) : 4,1% = 34%