

Needed to Harm [NNH] = 429/Jahr). Eine Frau in der Verum-Gruppe stirbt nach Lungenembolie. Hitzewallungen, Krämpfe in den Beinen und periphere Ödeme sind mit 10%, 7% und 5% deutlich häufiger als unter Scheinmedikament (6%, 4%, 4%).³

Invasiver **Brustkrebs** wird im Studienverlauf unter Raloxifen seltener diagnostiziert als unter Placebo (13 [0,25%] versus 27 [1,05%]).² Langzeitdaten zu Raloxifen gibt es nicht. Die Wirksamkeit des selektiven Östrogenrezeptor-Modulators Tamoxifen (NOLVADEX u.a.; a-t 1 [1996], 14; 5 [1998], 45) in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms nimmt nach fünfjähriger Einnahme möglicherweise ab oder kehrt sich sogar um. Nach experimentellen Untersuchungen scheint sich der Östrogenrezeptor unter dem Einfluss des Mittels neu zu konfigurieren und in der veränderten Form das Antiöstrogen als Östrogen zu „erkennen“.^{4,5}

Die MORE-Studie hat deutliche **methodische Mängel**. 23% der Teilnehmerinnen scheiden vorzeitig aus. Nur für diejenigen, die wegen unerwünschter Effekte die Einnahme abbrechen (10%), liegen Zahlenangaben zum Grund des Abbruchs vor. 11% der randomisierten Frauen fehlen in der Auswertung zur Osteoporoseprophylaxe. Was mit diesen Teilnehmerinnen geschehen ist, wird nicht dokumentiert. Nimmt man den für die Intervention schlechtesten Fall an („worst case scenario“), kehrt sich das Studienergebnis um.

Die Studie wird vom Raloxifen-Hersteller Lilly nicht nur finanziell unterstützt. Die Firma sorgt auch für die Randomisierung und wertet die Daten aus.²

FAZIT: Die Zwischenergebnisse der MORE-Studie lassen keinen klinisch bedeutsamen Nutzen von Raloxifen (EVISTA) bei Osteoporose erkennen. Die überwiegend durch radiologisches Screening gewonnenen Ergebnisse sind als Surrogat-Parameter zu bewerten, deren klinische Relevanz nicht geprüft ist. Unter der Einnahme ist pro Jahr und tausend Frauen mit etwa zwei zusätzlichen thromboembolischen Ereignissen zu rechnen.

Raloxifen kann kurzfristig die Entwicklung manifester Mammakarzinome unterdrücken. Ob dies bei Langzeiteinnahme so bleibt oder sich – entsprechend den Verdachtsbeobachtungen bei Tamoxifen (NOLVADEX u.a.) – in sein Gegenteil verkehren kann, ist nicht bekannt.

- 1 Lilly: Werbung für EVISTA, Ärzte-Ztg. vom 7. Sept. 1999
- 2 CUMMINGS, S. R. et al.: J. Am. Med. Ass. **281** (1999), 2189
- 3 ETTINGER, B. et al.: J. Am. Med. Ass. **282** (1999), 637
- 4 NORRIS, J. D. et al.: Science **285** (1999), 744
- 5 VOELKER, R.: J. Am. Med. Ass. **228** (1999), 723

NIEDERMOLEKULARE HEPARINE BEI AKUTEN INNEREN ERKRANKUNGEN?

Obwohl häufig verwendet, ist der klinische Nutzen von Heparinen zur Thromboembolieprophylaxe im nicht-chirurgischen Bereich nur für wenige Indikationen nachgewiesen (a-t 12 [1997], 122). Beim akuten Herzinfarkt senkt Low-dose-Standardheparin (LIQUEMIN N u.a.) die Rate tiefer Venenthrombosen von etwa 25% auf 10% (Number Needed to Treat [NNT] = 7; a-t 5 [1998], 47), beim ischämischen Hirninfarkt mit Plegie von 60% auf 25% (NNT = 3).^{1,2} Im Trend nehmen beim Hirninfarkt auch Lungenembolien und Sterblichkeit ab.³ Fraktionierte (niedermolekulare) Heparine sind bei diesen Indikationen nicht zur Thromboembolieprophylaxe untersucht oder nicht wirksamer als Standardheparin und nicht zugelassen.

Bei anderen inneren Erkrankungen wie Atemwegs- oder Harnwegsinfektionen, Sepsis oder Tumorleiden verhindern niedermolekulare und Standard-Heparine in zwei Studien mit 2.500 und 12.000 Patienten thromboembolische Komplikationen nicht besser als Placebo.^{4,5} In direkten Vergleichen lassen sich zwischen den verschiedenen Heparinen keine Wirksamkeitsunterschiede erkennen.⁶⁻⁸

In einer multizentrischen Studie wird jetzt der Nutzen von täglich 20 mg oder 40 mg Enoxaparin (CLEXANE) bei Patienten geprüft, die wegen „akuter medizinischer Erkran-

kungen“ stationär aufgenommen werden, aber nicht länger als drei Tage bettlägerig sind. Die höhere Enoxaparin-Dosis senkt die Rate tiefer Venenthrombosen innerhalb von zwei Wochen von 15% auf 5,5% (NNT= 10). Täglich 20 mg bleiben ohne Effekt.⁹

Werden Heparine bei inneren Erkrankungen somit bisher zu niedrig dosiert? Leider gibt die Studie keine valide Antwort. Sie hat erhebliche methodische Mängel. In den 60 (!) Zentren werden innerhalb von zwei Jahren mit 1.100 erstaunlich wenige Patienten aufgenommen. Einschlussgründe sind bei 90% schwere Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) oder akute Verschlechterungen chronischer Lungenerkrankungen. Die Ergebnisse lassen sich daher nicht ohne Weiteres auf „akut medizinisch Kranke“ übertragen. Das Randomisierungsverfahren ist nicht näher beschrieben. In der Enoxaparin-Gruppe besteht ein auffälliger Trend zu häufigeren Risikofaktoren für Thrombosen. 20% der Patienten bleiben in der Auswertung unberücksichtigt. Bei 15% fehlen die Daten aus nicht nachvollziehbaren Gründen. Nimmt man an, dass alle Studienabbrecher unter Enoxaparin eine Thrombose erlitten hätten („worst case scenario“), wäre der Wirksamkeitsnachweis in der vom Hersteller finanzierten Studie missglückt.

Bei genauer Betrachtung relativiert sich auch die Relevanz der Ergebnisse. Die Rate proximaler Venenthrombosen wird von 5% auf 2% gesenkt (NNT= 33). Verhindert werden also hauptsächlich die klinisch meist nicht relevanten distalen Thrombosen. Auch die proximal lokalisierten Thrombosen gehen in weniger als 1% mit Symptomen einher. Zur Diagnose dient systematisches Screening. Die klinische Bedeutung asymptomatischer proximaler Venenthrombosen ist aber strittig. Lungenembolien oder Todesfälle treten weder in der Prüfphase (2 Wochen) noch in der Nachbeobachtungszeit (bis 16 Wochen) in der Enoxaparin-Gruppe seltener auf als unter Scheinmedikament.

Blutungen kommen unter dem Heparin um 3% bis 4% häufiger vor als in der Kontrollgruppe. Für Thrombopenien wird aus unklaren Gründen in der Placebogruppe eine Häufung gefunden (schwerere Grunderkrankungen?).

FAZIT: Patienten mit akuter Dekompensation einer schweren Herzinsuffizienz oder chronischen Lungenerkrankung könnten in geringem Maß durch höher dosierte niedermolekulare Heparine vor asymptomatischen proximalen Venenthrombosen geschützt werden. Die Relevanz dieses Therapieeffekts bleibt offen. Eine klare Indikation für die Heparinisierung bei inneren Erkrankungen besteht nach wie vor nur nach akutem Herzinfarkt oder Hirninfarkt mit Plegie.

- 1 CLAGETT, C. P. et al.: Chest **114**, Suppl. (1998), 531S
- 2 LEDERLE, F. A.: Ann. Intern. Med. **128** (1998), 768
- 3 International Stroke Trial Collaborative Group: Lancet **349** (1997), 1569
- 4 GARLUND, B. et al.: Lancet **347** (1996), 1357
- 5 BERGMANN, J. F. et al.: Lancet **348** (1996), 205
- 6 BERGMANN, J. F. et al.: Thromb. Haemost. **76** (1996), 529
- 7 HARENBERG, J. et al.: Thromb. Res. **59** (1990), 639
- 8 HARENBERG, J. et al.: Haemostasis **26** (1996), 127
- 9 SAMAMA, M. M. et al.: N. Engl. J. Med. **341** (1999), 793

Übersicht

NEUE KONZEPTE GEGEN VIRUSGRIPPE: VIELVERSPRECHEND?

Seit einem Jahr schüren Schlagzeilen wie „Grippe endlich besiegt“¹ Erwartungen in eine neue Arzneimittelgruppe. Die Werbung spricht jetzt sogar von „großer Revolution“.² Man könnte fast glauben, dass Influenza-Infektionen bald der Vergangenheit angehören – die Virusgrippe, die mit plötzlichem hohen Fieber über 39 Grad Celsius, Schüttelfrost, Gliederschmerzen, Schweißausbrüchen, allgemeiner Schwäche, Kopf- und Halsschmerzen oder Husten einhergeht sowie ihre gefürchteten Komplikationen wie primäre Influenza-Pneu-

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Enoxaparin:
LOVENOX
(A, CH)

Heparin:
HEPARIN-INJECT
„IMMUNO“
(A)
LIQUEMIN
(CH)

Raloxifen:
EVISTA
(A)

Tamoxifen:
NOLVA-DEX
(A, CH)