

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Amiodaron:
SEDA-
CORON
(A)
CORDA-
RONE
(CH)

Chinidin:
CHINIDIN-
DURILES
(A)
KINIDIN-
DURILES
(CH)

Flecainid:
ARISTO-
COR
(A)
TAMBO-
COR
(CH)

Oseltamivir:
TAMIFLU
(A, CH)

Propafenon:
RYTMO-
NORMA
(A)
RYTMO-
NORM
(CH)

Sotalol:
SOTACOR
(A)
SOTALEX
(CH)

Zanamivir:
RELENZA
(CH)

rhythmische Dauertherapie ist zudem mit häufigen Störwirkungen belastet (a-t 2003; 34: 2-3). Jetzt untersucht eine systematische Übersicht, ob sich die Effektivität verschiedener Antiarrhythmika zur Rhythmuskontrolle unterscheidet. Nur kontrollierte Studien mit einer Mindestdauer von sechs Monaten gehen ein. Sie müssen Daten zu Todesfällen, embolischen Ereignissen, proarrhythmischen Effekten, Rezidiven von Vorhofflimmern oder zu Studienabbrüchen auf Grund von Störwirkungen enthalten. Für die Endpunkte werden jeweils Einjahresdaten kalkuliert. 44 Studien mit zusammen 11.322 Patienten werden eingeschlossen. Sie sind insgesamt von eher mäßiger Qualität. Unter Klasse IA-Antiarrhythmika (Chinidin [CHINIDIN DURILES u.a.], Disopyramid [RYTHMODUL u.a.]) ist die **Sterblichkeit** im Vergleich zu Placebo oder Nichtbehandlung erhöht (Odds Ratio (OR) 2,39; p = 0,04). Das Ergebnis ist vor allem durch Studien mit Chinidin in hoher Dosierung (800 mg bis 1.800 mg täglich) bedingt. In zwei größeren, methodisch guten Studien mit niedriger dosiertem Chinidin (täglich 320 mg bis 480 mg) bleibt sie jedoch unbeeinflusst. Mittel der Klasse IC (Flecainid [TAMBOCOR u.a.], Propafenon [RYTHMONORM u.a.]) haben keinen Effekt auf die Mortalität. Unter den Klasse-III-Mitteln Amiodaron (CORDAREX u.a.; OR 1,96) und Sotalol (SOTALEX u.a.; OR 2,09) ist sie numerisch erhöht. Amiodaron reduziert die Mortalität jedoch in direkten Vergleichen mit den Klasse-I-Antiarrhythmika (OR 0,39; p = 0,009), numerisch auch gegenüber Sotalol. Alle Mittel der Klassen IA, IC und III vermindern **Rezidive von Vorhofflimmern** nach einem Jahr. Sie treten unter Placebo oder Nichtbehandlung bei 71% bis 84%, unter Antiarrhythmika bei 44% bis 67% auf. Amiodaron ist bei jedem dritten Patienten, Flecainid bei jedem vierten, Chinidin und Sotalol nur bei jedem achten erfolgreich. Im direkten Vergleich zeigt sich Amiodaron effektiver als Klasse-I-Mittel oder Sotalol. Die **Abbruchraten wegen Störwirkungen** liegen in den Studien zwischen 9% und 23%. Das Risiko ist unter Disopyramid (OR 3,85), Flecainid (OR 9,14) und Amiodaron (OR 5,55) deutlich und unter Propafenon (OR 1,69) mäßig höher als unter Placebo oder Nichtbehandlung. Die Ergebnisse für Chinidin und Sotalol sind heterogen: in den beiden größten Studien treten Studienabbrüche nicht gehäuft auf, jedoch in allen übrigen (OR 3,02 bzw. 3,58). Zu **proarrhythmischen Effekten** kommt es in 1% bis 7%. Nur unter Propafenon sind sie nicht gehäuft, bei den anderen Mitteln 2- bis 6fach gegenüber Placebo – unter Amiodaron allerdings nur im Trend. Im direkten Vergleich zu den Klasse-I-Mitteln kommen unter Amiodaron Studienabbrüche (OR 0,52; p = 0,004) und Arrhythmien (OR 0,28; p < 0,001) seltener vor. Für andere geplante Analysen (Raten an Insulinen oder Embolien; Herzinsuffizienz) reichen die Angaben in den Einzelstudien nicht aus. Die Nutzen-Schaden-Relation von Antiarrhythmika für eine Rhythmuskontrolle ist nach Ansicht der Autoren immer noch ungeklärt. Sie warnen vor Mitteln der Klasse IA. Wenn eine Rhythmuskontrolle angestrebt wird, sollte bevorzugt Amiodaron eingenommen werden (LA-FUENTE-LAFUENTE, C. et al.: Arch. Intern. Med. 2006; 166: 719-28). Wir empfehlen aufgrund der Datenlage bei Vorhofflimmern primär eine Frequenzkontrolle, z.B. mit Betablockern, bei Risikopatienten kombiniert mit Antikoagulantien, als Therapieverfahren der Wahl.

Influenza: Senken Neuraminidasehemmer die Sterblichkeit? Im aktuellen Merkblatt für Ärzte zur Influenza, herausgegeben vom Robert Koch-Institut, wird behauptet, dass Neuraminidasehemmer „einen statistisch signifikanten Schutz vor Hospitalisierung und tödlichem Verlauf“ gewähren (RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte, Stand 24. Febr. 2006). Auf Nachfrage erhalten wir die Literatur, auf die sich das Institut dabei stützt: Die angebliche Senkung der Mortalität durch ▼Oseltamivir (TAMIFLU) soll ein Leserbrief von Mitarbeitern des TAMIFLU-Herstellers Roche belegen, in dem zwei vergangenes Jahr auf einem Kongress vorgestellte epidemiologische Untersuchun-

gen erwähnt werden, in denen sich ein verringertes Sterberisiko ergeben haben soll (SMITH, J.R., DUTKOWSKI, R.: BMJ 2005; 331: 1203). Das Abstract einer der beiden Erhebungen schickt das RKI als weiteren Nutzenbeleg mit. Roche selbst beurteilt diese Daten deutlich zurückhaltender: In einem Schreiben weist die Firma darauf hin, dass „die präsentierten (vorläufigen) Daten allenfalls Trends widerspiegeln“ und es bislang keine „expliziten Outcome-Studien zur Senkung der Mortalität“ gebe (Roche: Schreiben vom 18. April 2006). Auch für den behaupteten „Schutz vor Hospitalisierung“ legt das RKI epidemiologische Daten vor. Die retrospektive Kohortenstudie, an der wiederum Mitarbeiter von Roche beteiligt sind, ist immerhin vollständig veröffentlicht (NORDSTROM, B.L. et al.: Curr. Med. Res. Opin. 2005; 21: 761-8). Retrospektive Studien können aber keinesfalls als Wirksamkeitsbeleg dienen, da sie besonders anfällig für Verzerrungen sind. In einer gepoolten Auswertung von zehn randomisierten, mehrheitlich nicht vollständig veröffentlichten Studien deutet sich zwar bei der Hospitalisierung ebenfalls ein Vorteil für Oseltamivir an. Das Ergebnis bleibt aber unter anderem auch deshalb ohne Aussagekraft, weil in der Placebogruppe signifikant mehr Patienten höheren Alters und/oder mit zusätzlichen Risikofaktoren sind (Risikopatienten, 38% vs. 27%, p < 0,001; KAISER, L. et al.: Arch. Intern. Med. 2003; 163: 1667-72/ati d). Daten zu Zanamivir (RELENZA) legt das RKI nicht vor. Wir bleiben dabei: Für Neuraminidasehemmer ist weder ein Schutz vor Hospitalisierung noch ein Einfluss auf die Sterblichkeit hinreichend belegt (vgl. a-t 2005; 36: 62-3). Zudem sollte die einer Publikation zu Grunde liegende Literatur generell aufgeführt werden und nicht nur auf Anfrage, –Red.

Homozystein – Vitaminkombination erneut ohne Nutzen: Selbst moderat erhöhte Homozysteinspiegel sollen nach epidemiologischen Studien mit erhöhtem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen einhergehen. Eine Kombination aus Vitamin B₁₂, B₆ sowie Folsäure senkt Serumhomozystein zwar um 25% bis 30%, Ergebnisse zu klinischen Endpunkten waren bislang jedoch widersprüchlich. Bei Patienten nach koronarer Angioplastie kommen zwei kleinere Studien zu gegensätzlichen Resultaten. In einer großen Multicenterstudie (VISP*) mit knapp 4.000 Patienten nach Schlaganfall werden Reinsulte durch die Vitaminkombination nicht verringert (a-t 2002; 33: 95 und a-t 2004; 35: 27-8). Seit März liegen zwei weitere Negativstudien vor. An HOPE 2* nehmen 5.522 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Diabetes und zusätzlichen Risikofaktoren teil. Die Einnahme von täglich 1 mg Vitamin B₁₂ plus 50 mg Vitamin B₆ plus 2,5 mg Folsäure wirkt sich innerhalb von durchschnittlich fünf Jahren auf das Risiko, einen Schlaganfall oder Herzinfarkt zu erleiden oder aus kardiovaskulärer Ursache zu sterben (primärer Endpunkt), nicht besser aus als Placebo (18,8% versus 19,8%; relatives Risiko [RR] 0,95; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,84-1,07; p = 0,41). Für Schlaganfälle ergibt sich zwar eine nominell signifikante Risikoreduktion (RR 0,75; 95% CI 0,59-0,97; p = 0,03). Da sich dieser Effekt bei transitorischen ischämischen Attacken nicht zeigt, für multiples Testen nicht adjustiert wird und das Ergebnis dem in der auf Reinsulte angelegten VISP-Studie widerspricht, handelt es sich aber am ehesten um einen Zufallsbefund. In der vierarmigen NORVIT*-Studie nehmen 3.749 Patienten nach akutem Herzinfarkt entweder täglich 0,4 mg Vitamin B₁₂ plus 0,8 mg Folsäure, täglich 40 mg Vitamin B₆, eine Kombination der drei B-Vitamine oder Placebo ein. Während sich in durchschnittlich drei Jahren für keine Intervention ein Vorteil ergibt, scheint das Risiko eines tödlichen oder nicht tödlichen Herzinfarkts, Schlaganfalls oder koronar bedingten plötzlichen Todes (primärer Endpunkt) unter der Dreierkombination sogar anzusteigen (21,4% versus 18,2%; Rate Ratio 1,22; 95 % CI 1,00-1,50; p = 0,05). Sowohl in HOPE 2 als

* HOPE 2 = Heart Outcomes Prevention Evaluation 2
NORVIT = Norwegian Vitamin
VISP = The Vitamin Intervention for Stroke Prevention