gleich zu 92% der Medikamentengruppe. Die Beschwerden lassen sich mit Säurehemmern auch ohne OP beherrschen. Eine Fundoplicatio nach NISSEN kann somit nach jetzigem Wissensstand nicht empfohlen werden. Vergleiche mit neueren Operationsmethoden (z.B. endoskopisch) stehen aus. In therapierefraktären Situationen empfiehlt es sich, die konservative Behandlung zu intensivieren. Bei Patienten, die dennoch operiert werden müssen, sind kardiovaskuläre Risikofaktoren streng zu kontrollieren (SPECHLER, S.J. et al.: JAMA 2001; **285**: 2331-8; KAHRILAS, P.J.: JAMA 2001; **285**: 2376-8; ati d).

Carvedilol (DILATREND, QUERTO) senkt Sterblichkeit bei schwerer Herzinsuffizienz: Mit der jetzt veröffentlichten, vorzeitig gestoppten COPERNICUS*-Studie wird der lebensverlängernde Nutzen eines Betablockers auch bei schwerer Herzinsuffizienz dokumentiert. In die bisherigen Langzeituntersuchungen wurden hauptsächlich Patienten mit milder bis mittelschwerer Erkrankung aufgenommen (vgl. a-t 1999; Nr. 2: 21-2 und 2000; **31**: 40). Teilnehmer der COPERNICUS-Studie haben seit mindestens zwei Monaten eine schwere Herzinsuffizienz mit Atembeschwerden oder Müdigkeit in Ruhe oder bei geringster Belastung und eine linksventrikuläre Auswurffraktion von weniger als 25%. Unter Einnahme des nicht-selektiven Betablockers Carvedilol (DILATREND, QUERTO) zusätzlich zur Standardtherapie mit Diuretika und ACE-Hemmer sinkt die Sterblichkeit um 35% (95% Vertrauensintervall 19% bis 48%). Die Therapie beginnt mit zweimal täglich 3,125 mg. Bei allen, die es vertragen, wird die Dosis alle zwei Wochen verdoppelt. Zieldosis sind zweimal täglich 25 mg. Bis zum Studienstopp nach gut zehn Monaten sterben in der Plazebogruppe 190 von 1.133 Patienten (Sterblichkeitsrisiko nach einem Jahr 18,5%), in der Verumgruppe 130 von 1.156 (11,4%/Jahr). Die Autoren weisen ausdrücklich darauf hin, dass die Studienergebnisse nicht auf die von der Prüfung ausgeschlossenen Patienten mit schwersten Formen der Erkrankung oder in klinisch instabilem Zustand übertragbar sind. So gehörten deutliche Flüssigkeitsretention mit Rasselgeräuschen, Aszites oder mehr als geringsten peripheren Ödemen, intensivpflichtige Erkrankung und Serum-Kreatinin über 2,8 mg% zu den Ausschlusskriterien (PACKER, M. et al.: N. Engl. J. Med. 2001; **344**: 1651-8). Parallel wird die BEST*-Studie mit Bucindolol ebenfalls bei Herzinsuffizienz-Patienten im Stadium NYHA III-IV veröffentlicht. Der in Deutschland nicht angebotene Betablocker hat bei einer Sterblichkeit von 30% im Verlauf von zwei Jahren keinen Vorteil gegenüber Plazebo (33%). Dieses Ergebnis unterstreicht, dass auch innerhalb einer Arzneimittelgruppe die einzelnen Abkömmlinge hinsichtlich ihres klinischen Nutzens überprüft werden müssen (a-t 1999; Nr. 11: 113-5; BEST Investigators: N. Engl. J. Med. 2001; **344**: 1659-67; BRAUNWALD, E.: N. Engl. J. Med. 2001; **344**: 1711-2).

Tamoxifen (NOLVADEX u.a.) bei Brustkrebs – fünf Jahre optimal? Die optimale Dauer einer adjuvanten Therapie mit Tamoxifen (NOLVADEX u.a.) bei Brustkrebs ist nach wie vor unsicher. Fünfjährige Einnahme wirkt sich deutlich besser aus als kürzere Behandlung. Ein zusätzlicher Nutzen der fortgesetzten Therapie bei Frauen, die nach fünfjähriger Einnahme krankheitsfrei sind, lässt sich bisher in vergleichenden Untersuchungen nicht belegen (a-t 1996; Nr. 1: 14 und 1999; Nr. 1: 18). In der jetzt veröffentlichten Nachauswertung der größten dieser Studien mit 1.150 Frauen bleibt auch sieben Jahre nach Stopp oder Fortsetzen der Tamoxifen-Behandlung ein Vorteil der längeren Anwendung aus. Es deutet sich vielmehr in der gesamten (91% vs. 94%, p = 0,07) und der krankheitsfreien (82% vs. 87%, p = 0,03) Überlebensrate ein Trend zu Gunsten des Einnahmestopps nach fünf Jahren an. In die gleiche Richtung weist eine kleinere Studie mit 340 Frauen, in der sich nach etwas längerer Nachbeobachtung ebenfalls kein Vorteil der fortgesetzten Tamoxifen-Einnahme abzeichnet. Die Ergebnisse von zwei großen britischen Studien zu der Frage sind voraussichtlich nicht in den nächsten zehn Jahren zu erwarten. Beim derzeitigen Stand der Kenntnis lässt sich die mehr als fünfjährige adjuvante Tamoxifen-Behandlung bei Brustkrebs nicht begründen (FISHER, B. et al.: J. Natl. Cancer Inst. 2001; **93**: 684-90; STEWART, H.J. et al.: J. Natl. Cancer Inst. 2001; **93**: 456-62).

Johanniskraut (JARSIN u.a.) – Nutzen weiterhin strittig: Die bisher veröffentlichten Studien zu Johanniskraut kommen überwiegend zu dem Ergebnis, dass die Extrakte bei Depression wirksam sein sollen. Eine schlüssige Bewertung lassen die Daten jedoch wegen der Heterogenität der Studienteilnehmer und der verwendeten Präparate, der kurzen Beobachtungszeiten sowie anderer Studienmängel nicht zu (a-t 2000; **31**: 15). Autoren einer neueren Metaanalyse vermuten außerdem, dass Studien mit negativen Ergebnissen nicht veröffentlicht wurden (Publication-bias; WILLIAMS, J.W. et al.: Ann. Intern. Med. 2000; **132**: 743-56; ati d). Jetzt erscheint eine Negativstudie. 200 Patienten mit mittelgradiger Major Depression (nach DSM IV*, entspricht der schweren depressiven Episode nach ICD 10) nehmen an der achtwöchigen Untersuchung teil. Ein nicht unerheblicher Teil scheint chronisch krank zu sein. Die durchschnittliche Dauer der aktuellen depressiven Episode wird mit mehr als zwei Jahren angegeben. Die Patienten erhalten nach randomisierter Zuteilung entweder täglich 900 mg bis 1.200 mg Johanniskraut (JARSIN) oder Plazebo. Als primärer Endpunkt wird ein Rechenmodell gewählt, das Veränderungen der Punktwerte auf der HAMILTON-Depressions-Skala über die Zeit erfasst. Ein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Plazebogruppe ergibt sich nicht (SHELTON, R.C. et al.: JAMA 2001; **285**: 1978-86). Stärken der Studie im Vergleich zu bisherigen sind die in Geruch und Geschmack dem Johanniskraut angepassten Plazebo-Tabletten, die geschulten Untersucher sowie ein strukturiertes klinisches Interview für die Diagnose vor Aufnahme in die Studie. Mängel schränken jedoch die Aussagekraft auch dieser Studie ein: Dem Ergebnis des primären Endpunktes liegt eine aufwändige Rechenoperation zu Grunde. Es lässt sich für die Leser nicht nachvollziehen. Veränderungen des HAMILTON-Score sind nur grafisch dargestellt. Eine Fallzahlberechnung für den primären Endpunkt und 95%-Vertrauensintervalle fehlen, ebenso Angaben zu den zuvor verwendeten Antidepressiva. Die Studie bestätigt jedoch die bestehenden Zweifel am Nutzen von Johanniskraut. Bei behandlungsbedürftiger Depression raten wir bei der gegenwärtigen Datenlage weiterhin von dem Extrakt ab, –Red.

Erhöhte Sterblichkeit unter Zytostatikum Irinotecan (CAMPTO): Das nationale Krebsinstitut der USA (NCI) stoppt vorzeitig zwei große Studien (n = 2104) zur Kombinationschemotherapie bei Kolorektalkarzinom. Wird der Topoisomerasehemmer Irinotecan (CAMPTO) zusammen mit 5-Fluorouracil (5-FU LEDERLE u.a.) und Folinsäure (LEUCOVORIN u.a.) *wöchentlich* angewendet (so genanntes SALTZ-Regime), sterben innerhalb der ersten 60 Behandlungstage fast dreimal so viele Patienten wie unter den Vergleichstherapien. Die Mortalität steigt unter der Dreifachkombination auf 2,2% (95% Vertrauensbereich CI: 1,1-3,9), verglichen mit 0,8% (95% CI: 0,2-2,0; p = 0,06) unter Fluorouracil und Folinsäure allein. Gegenüber Oxaliplatin (ELOXATIN) plus Irinotecan beziehungsweise Oxaliplatin mit Fluorouracil und Folinsäure (Mortalität je 1,8%; 95% CI: 0,5-4,2) erhöht sich die Sterblichkeit unter dem SALTZ-Regime auf 4,8% (95% CI: 2,6-8,0; p = 0,06). Die Patienten sterben in Folge von Dehydratation, Neutropenie und Sepsis, die sich aus Irinotecan-typischen Schadwirkungen wie starkem Durchfall, Erbrechen und Myelosuppression entwi-

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Carvedilol: DILATREND (A, CH)

5-Fluorouracil: FLUOROURACIL ROCHE (A, CH)

Folinsäure: RIBOFOLIN (A) LEUCOVORIN LEDERLE (CH)

Irinotecan: CAMPTO (A, CH)

Johanniskraut: JARSIN (A, CH)

Oxaliplatin: ELOXATIN (CH)

Tamoxifen: NOLVADEX (A, CH)

* COPERNICUS = **C**arvedi**l**ol **P**rospective **R**andomized **Cu**mulative **S**urvival Trial; BEST = **B**etablocker **E**valuation of **S**urvival **T**rial

* DSM IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage, American Psychiatric Association Press, 1994