



Foto: Dan Race - Fotolia.com

[Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat im Mai 2009 die Ansicht vertreten, dass im Falle einer von der WHO ausgerufenen Pandemie die Vorteile einer Behandlung die Risiken übertreffen. Konkrete Empfehlungen können an dieser Stelle nicht gegeben werden.]

Stimmen Sie sich in jedem Fall einer Therapie bzw. Prophylaxe mit Ihrem Gesundheitsamt ab!

Wenn der Patient klinisch schwer erkrankt ist, muss eine Krankenhausein-

weisung mit vorheriger telefonischer Ankündigung erfolgen.

• Isolierung:

Bis zur Abklärung des Verdachts sollten sowohl Patienten wie auch Kontaktpersonen – möglichst zu Hause – isoliert werden. Bei bestätigten Fällen erfolgt bei infizierten Erwachsenen eine Isolation von 7 Tagen. Zu Hause sollten sich Familienangehörige – wann immer es geht – durch Masken, getrennte Zimmer und

häufiges Händewaschen schützen. Es versteht sich, dass weder Patienten noch deren Kontaktpersonen zur Arbeit gehen dürfen.

Wenn Sie von besorgten Patienten gefragt werden, wo (außer beim Hausarzt, in Zeitungen, Zeitschriften und dem Internet) konkrete Fragen beantwortet werden:

Das Bundesministerium für Gesundheit bietet unter der Telefonnummer 0800 - 44 00 55 0 eine kostenlose Bürger-Hotline an, die montags bis donnerstags in der Zeit zwischen 8–18 Uhr, freitags zwischen 8–12 Uhr sowie am Wochenende und an Feiertagen zwischen 10–16 Uhr zu erreichen ist.

• Impfstoff:

Nach Pressemeldungen ist die Produktion eines Impfstoffes weit fortgeschritten; er soll im Herbst zur Verfügung stehen. Ob der Impfstoff zum Zeitpunkt seines Einsatzes tatsächlich auch wirksam ist, lässt sich heute noch nicht mit letzter Sicherheit vorhersagen. Die Produktionskapazitäten dürften allerdings nicht ausreichen, um die Weltbevölkerung zu versorgen.

Michael M. Kochen

Duale Thrombozytenaggregationshemmung (statt ASS) bei Vorhofflimmern?

Vorhofflimmern ist nicht nur die häufigste Herzrhythmusstörung überhaupt (Prävalenz bei über 80-Jährigen 8 %), sondern auch ziemlich gefährlich: Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist gegenüber Personen ohne Vorhofflimmern das Schlaganfall-Risiko um den Faktor 5 und die Mortalität um den Faktor 2 erhöht. In einer über 34 Jahre dauernden Kohortenstudie betrug das absolute Risiko für einen Schlaganfall bei Patienten mit Vorhofflimmern je nach Alter zwischen 1,5 % (50 bis 59 Jahre) und 23,5 % (80 bis 89 Jahre).

Zwei wichtige Fragen sind in diesem Zusammenhang noch nicht befriedigend geklärt:

1. Gibt es einen in der hausärztlichen Versorgung anwendbaren Score, mit dessen Hilfe man das Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln, zuverlässig vorhersagen kann?

2. Ist bei Patienten, die nicht antikoaguliert werden wollen oder können, die Kombination von ASS und Clopidogrel besser als alleiniges ASS?

Zwei Studien, die vor Kurzem erschienen sind, versuchen, eine Antwort darauf zu finden.

Studie 1. Gibt es einen in der hausärztlichen Versorgung anwendbaren Score, mit dessen Hilfe man das Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln, zuverlässig vorhersagen kann (Lancet 2009)?

Amerikanische Wissenschaftler wählten aus verschiedenen Untersuchungszyklen der Framingham Heart Study retrospektiv 4.764 Patienten im Alter von 45–95 Jahren aus, die kein Vorhofflimmern hatten und verfolgten diese (Teil-)Kohorten für jeweils 10 Jahre.



TIPO-Fotolia.com

10% dieser 4.764 Patienten (55% Frauen) bekamen in dieser Zeit Vorhofflimmern. Aus den Daten wurde ein relativ einfacher Score entwickelt, der folgende Risikofaktoren identifizierte und mit Punkten bewertete:

- Alter (besonders bei Männern steigt das Risiko mit zunehmendem Alter),
- Body-Mass-Index > 30,
- systolischer Blutdruck > 160 mmHg,
- Hypertoniebehandlung,
- P-R-Intervall im EKG > 160ms, Alter, in dem sich ein signifikantes Herzgeräusch entwickelte (je früher, desto schlechter), und
- Alter, in dem sich eine Herzinsuffizienz einstellte (ebenfalls je früher, desto schlechter).

Zählte man die nach diesem Schema erhaltenen Punkte zusammen, ergibt sich bei 0 Punkten ein 10-Jahres-Risiko von < 1 %, bei > 10 Punkten von > 30 %. Gibt man alle Faktoren in ein komplexes statistisches Modell ein, stellte sich als stärkster Risikofaktor das männliche Geschlecht, die Hochdruckbehandlung, das P-R-Intervall und das Alter der Entwicklung einer Herzinsuffizienz heraus. Interessanterweise verbesserte eine Echokardiographie die Aussagekraft des Scores nur unwesentlich.

Studie 2. Ist bei Patienten, die nicht antikoaguliert werden wollen oder können, die Kombination von ASS und Clopidogrel besser als alleiniges ASS?

Wissenschaftler (vorwiegend aus den USA und Deutschland) untersuchten in einer soeben online veröffentlichten Studie im New England Journal of Medicine genau diese Hypothese (dass nämlich die duale Hemmung der Thrombozytenaggregation besser sei als alleiniges ASS).

Bevor ich auf diese Arbeit eingehe, will ich kurz die Behandlung des Vorhofflimmerns rekapitulieren, die sich nach dem Vorhandensein von verschiedenen Risikofaktoren richtet:

Moderate Risikofaktoren sind: Alter > 75, Hypertonie, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35 %, Diabetes mellitus

Starke Risikofaktoren sind: TIA oder z.n. cerebralem Insult, Mitralklappenprothese.

Gemäß den Leitlinien der amerikanischen und europäischen Kardiologen sollte die Behandlung folgendermaßen aussehen:

- Bestehen keine Risikofaktoren: ASS;
- bei einem moderaten Risikofaktor: ASS oder Antikoagulation;
- bei zwei moderaten oder einem starken Risikofaktor: Antikoagulation;
- (mindestens drei Wochen vor und zwei Wochen nach medikamentöser oder elektrischer Kardioversion muss der Patient therapeutisch antikoaguliert sein).

Nun zur Studie selbst: In der von Sanofi-Aventis und Bristol-Myers-Squibb gesponserten doppelblinden Untersuchung wurden 7.554 Patienten in 33 Ländern (580 Zentren) rekrutiert und entweder mit 75–100 mg ASS alleine oder mit ASS + 75 mg Clopidogrel behandelt. Interessanterweise kamen die meisten Patienten aus osteuropäischen Ländern (ca. 33 %) und Westeuropa und Israel (ca. 31 %) – aus Nordamerika aber nur ca. 10 %.

Die Teilnehmer (ca. 58 % Männer) mussten mindestens einen der folgenden Faktoren aufweisen:

- entweder Vorhofflimmern oder wenigstens zwei Episoden von intermittierendem Vorhofflimmern in den letzten 6 Monaten,
- Mindestalter von 75 Jahren (alternativ 55–74 Jahre und Diabetes oder KHK),
- Bluthochdruck,
- anamnestisch Schlaganfall, TIA oder Embolie außerhalb des ZNS,
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion von < 45 %,
- periphere, arterielle Verschlusskrankheit.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die mit Antikoagulantien oder Clopidogrel behandelt wurden oder ein Blutungsrisiko hatten (peptische Ulkuskrankheit in den letzten 6 Monaten; intracerebrale Blutung in der Anamnese; Thrombozytenzahl < 50.000; Alkoholabusus). Primärer Endpunkt war ein ernsthaftes „Gefäßereignis“ (Schlaganfall, Herzinfarkt, Embolie außerhalb des ZNS oder Tod durch vaskuläre Ursachen).

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,6 Jahren entwickelten 1.756 Patienten ein solches Gefäßereignis: 823 in der ASS+Clopidogrel-Gruppe (6,8 %) und 924 Patienten in der ASS-Gruppe (7,6 %) – ein statistisch signifikanter Unterschied, der hauptsächlich durch eine Verminderung bei Schlaganfällen zustande kam: Einen cerebralen

Insult erlitten 296 Patienten in der ASS + Clopidogrel-Gruppe und 408 Patienten in der ASS-Gruppe (rel. Risiko 0.72; 95 % CI 0.62–0.82). Die Unterschiede bei Herzinfarkten erreichten hingegen keine statistische Signifikanz.

Zur globalen Einschätzung dieser Daten gehört noch der Blick auf:

- die Gesamtsterblichkeit: 825 (ASS + Clopidogrel) vs. 841 (ASS) – kein signifikanter Unterschied;
- die Zahl der tödlichen Schlaganfälle: 70 vs. 93 – Unterschied 23, nicht signifikant (zählt man zu den tödlichen Verläufen allerdings auch diejenigen mit schwerer Behinderung hinzu, ergibt sich wiederum eine signifikante Differenz von 198 vs. 267), vor allem aber auf
- die unerwünschten Wirkungen: Ernsthaftige Blutungen ereigneten sich bei 251 Patienten in der ASS + Clopidogrel-Gruppe und 162 Patienten in der ASS-Gruppe – auch dies ein statistisch hochsignifikanter Unterschied, allerdings zu Ungunsten der dualen Thrombozytenaggregationshemmung. Ebenso signifikant war die Differenz bei den intracraniellen Hämorrhagien (54 vs. 29) und den tödlichen Blutungen (42 vs. 27).
- Zählt man nun die Gefäßereignisse und die schweren unerwünschten Wirkungen zusammen, ergibt sich für ASS + Clopidogrel eine Gesamtzahl von 968 und für ASS 996, ein nicht signifikanter Unterschied.

Die Autoren machen selbst noch eine andere Rechnung auf:

- Die Daten, auf denen die o. g. Therapieempfehlungen basieren, stammen aus einer Metaanalyse von 2007 (Originalarbeit Ann Intern Med) und zeigen, dass Antikoagulantien im Vergleich zu ASS (welches das Risiko eines Schlaganfalls um 22 % vermindert) eine weitere Reduktion um 38 % bewirken, das Risiko einer intracerebralen Blutung jedoch mehr als verdoppeln.

Im hier besprochenen Vergleich ASS + Clopidogrel vs. ASS reduzierte die Kombination das Schlaganfallrisiko um 28 % und steigerte das Risiko einer intracerebralen Blutung um 87 %.

Quintessenz:

- Antikoagulation verhindert Schlaganfälle wirksamer als ASS + Clopidogrel.

- Ob schwere Blutungen unter der dualen Thrombozytenaggregation wirklich seltener sind als unter Antikoagulantien, wie die Autoren vermuten, kann aufgrund methodischer Unterschiede der beiden Studien (NEJM 2009 und Ann Intern Med 2007) nicht sicher angenommen werden. Dazu fehlt ein Vergleich der beiden Therapieprinzipien bei Patienten mit einem der o. g. moderaten Risikofaktoren.
- Bei Patienten ohne Risikofaktoren bleibt die alleinige Gabe von ASS Therapie der Wahl.

NB: Die Herstellerfirmen von Clopidogrel sind im Übrigen auch auf anderen Gebieten aktiv. Eine kontrollierte Studie mit unverblindet gegebenem Warfarin im Vergleich zu ASS oder Clopidogrel (beide verblindet) bei herzinsuffizienten Patienten erbrachte keine Überlegenheit: Beim Endpunkt „Zeit bis zum Tod bzw. ersten Schlaganfall oder Herzinfarkt“ war weder Warfarin noch Clopidogrel gegenüber ASS überlegen. Allerdings waren betroffene Personen von der Studie nicht recht überzeugt – sie musste wegen unzureichender Rekrutierung vorzeitig beendet werden. Die Publikation können Sie frei bei Circulation herunterladen (circ.ahajournals.org/cgi/reprint/119/12/1616).

Schnabel RB et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009; 373: 739–745

The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360–372

Tibolon erhöht das Risiko eines Mammakarzinom-Rezidivs

(AkdÄ Drug Safety Mail 2009-060) Tibolon ist ein synthetisches Steroidhormon, das zur Behandlung von Östrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen zugelassen ist, deren Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt.

In der LIBERATE-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Tibolon gegenüber Placebo bei der Behandlung von menopausalen Symptomen wie Hitzewallungen und Schweißausbrüchen bei Brustkrebspatientinnen untersucht. Bei Brustkrebspatientinnen ist die Gabe von Tibolon entsprechend der Fachinformation kontraindiziert.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3,1 Jahren war bei 237 von 1556 (15,2 %) Patientinnen in der Tibolon-Gruppe und bei 165 von 1542 (10,7 %) Patientinnen in der Placebo-

Gruppe ein Ereignis im Sinne eines Rezidivs oder von Metastasen des Mammakarzinoms aufgetreten (Hazard Ratio 1,4; 95 % Konfidenzintervall 1,14–1,70). Die Studie wurde daraufhin vorzeitig abgebrochen, da es als unwahrscheinlich angesehen wurde, dass sich eine Nichtunterlegenheit hinsichtlich des Rezidivrisikos von Tibolon gegenüber Placebo noch zeigen könnte.

Den kompletten Beitrag können Sie unter www.akdae.de/20/55/Archiv/2009/20090325.pdf nachlesen.



OSG-Distorsion: Immobilisieren oder nicht?

Sprunggelenks-Distorsionen (meist ist der laterale Bandapparat betroffen) stellen in hausärztlichen Praxen kein seltenes Ereignis dar. Wenn man die aus den Niederlanden bekannten, eher vorsichtigen Zahlen (Inzidenz 12,8/1.000 Patienten pro Jahr) auf die Bundesrepublik umrechnet, kommt man auf gut eine Million betroffener Personen, von denen rund die Hälfte einen Allgemeinarzt und die andere Hälfte eine Notfallambulanz aufsuchen dürfte.

Die Schwere der Verletzung des oberen Sprunggelenks (OSG) wird üblicher-

weise in drei Grade eingeteilt: Grad 1 ausschließliche Banddehnung; Grad 2 und 3 Bändeinriss oder komplette Ruptur mit erheblicher Schwellung und Unfähigkeit, Gewichte auf dem betroffenen Fuß zu tragen. Bei bis zu 70 % der Betroffenen kehrt die Funktion innerhalb von 3 bis 9 Monaten wieder zur Norm zurück. Restbeschwerden können aber noch Jahre nach der Verletzung quälen.

Entscheidend für die Frage, ob eine Röntgenaufnahme erfolgen soll, ist der Vorhersagewert von klinischen Kriterien mit Hilfe der sog. "Ottawa Ankle Ru-

les". Wer sich dafür interessiert, kann sich zwei schöne Arbeiten des Zürcher Epidemiologen Lucas Bachmann (Horten-Zentrum) unter www.bmj.com/cgi/reprint_abr/326/7386/417 bzw. www.smw.ch/docs/pdf200x/2008/19/smw-12061.pdf herunterladen.

Die am häufigsten angewandten Behandlungsmethoden sind Eis, Hochlegen des Fußes, verschiedene fertige, gewickelte oder „getapte“ Kompressionsbandagen und kontrollierte Mobilisierung. Von der vollständigen Ruhigstellung des OSG wird ausdrücklich ab-