

Jahrgang 20

Nummer 6/1998

Lepirudin (K. Spanaus).....	21
Ein rekombinantes Hirudin, das bisher nur zur Behandlung bei Personen mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie zugelassen ist. Hirudin hat eine andere Struktur und teilweise eine andere Wirkungsweise als Heparin. In einer Studie bei Herzinfarkt führte Lepirudin jedoch zu relativ vielen Hirnblutungen.	
Verschreibe ich optimal? (E. Gysling).....	23

Synopsis

Lepirudin

K. Spanaus

Lepirudin (r-Hirudin, Refludan®) ist ein Hirudin-Analogon, das als parenterales Antikoagulans bei Personen mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Unter dem Namen Hirudin versteht man mehrere, in ihrer Struktur sehr ähnliche einsträngige Polypeptide. Diese sind das Produkt der Speicheldrüse des europäischen Blutegels (*Hirudo medicinalis*). Lepirudin ist ein rekombinantes Hirudin, das mit Hilfe gentechnisch veränderter Hefezellen hergestellt wird. Die Substanz bindet sich nicht-kovalent und, im Gegensatz zu Heparin, ohne die Hilfe von Kofaktoren an *Thrombin* und hemmt dessen prothrombotische Aktivität. Durch Bindung an freies und bereits fibrin gebundenes *Thrombin* kann Lepirudin die Aktivierung von Plättchen und Gerinnungsfaktoren und die Generierung von freien Fibrin-Monomeren aus Fibrinogen verhindern und somit auch die gerinnungsfördernde Aktivität von bereits bestehenden Gerinnseln hemmen.

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Verabreichung verteilt sich Lepirudin rasch im Extrazellularraum. Maximale Plasmaspiegel werden dosisunabhängig etwa 10 Minuten nach einer intravenösen Bolusinjektion erreicht. Zwischen den Lepirudin-Plasmaspiegeln und den Werten der «activated Partial Thromboplastin Time» (aPTT) findet sich ein enger Zusammenhang.¹

Lepirudin wird in der Leber nur in geringem Ausmass metabolisiert; die Metaboliten sind biologisch aktiv. Wichtig ist die renale Ausscheidung: 33 bis 65% einer Dosis werden innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden, nur etwa 30% davon in metabolisierter Form. Bei jungen Freiwilligen betrug die terminale Eliminationshalbwertszeit 1 bis 2 Stunden.

Klinische Studien

Lepirudin ist in mehreren Studien insbesondere bei *instabiler Angina pectoris* geprüft worden. Kleinere Studien wurden auch bei anderen Indikationen intravenöser Antikoagulantien durchgeführt. Zugelassen ist das Medikament jedoch bisher nur als Antikoagulans bei *Heparin-induzierter Thrombozytopenie*.

Beim Typ II der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT Typ II) werden Antikörper gebildet, die gegen den Komplex aus Heparin und Plättchenfaktor 4 gerichtet sind.² Über die Bindung an Rezeptoren auf der Zelloberfläche werden Thrombozyten aktiviert. So kann es nach einer Therapiedauer von 5 oder mehr Tagen zu einer Thrombozytopenie, zu arteriellen oder venösen Thrombosen und zu potentiell lebensbedrohlichen thromboembolischen Komplikationen kommen. Lepirudin bietet sich in dieser Situation als Alternative zu Heparin an, da keine Strukturverwandtschaft zwischen Heparin und Hirudin besteht und deshalb nicht mit einer Kreuzallergie zu rechnen ist.

In den beiden prospektiven Multizenter-Studien *HAT-1* und *HAT-2* wurde Lepirudin bei insgesamt 198 Patienten mit HIT Typ II eingesetzt.³ Bisher ist erst eine dieser Studien (*HAT-1*) in den Einzelheiten veröffentlicht worden.⁴ In dieser Studie wurde Lepirudin 56 Personen verabreicht, die von einer HIT-Typ-II mit thromboembolischen Ereignissen betroffen waren. Bis auf wenige Ausnahmen wurde die Diagnose mit Hilfe des «Heparin Induced Platelet Activation»-Tests gestellt. Das Medikament wurde intravenös gegeben (0,4 mg/kg als Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,15 mg/kg/h). Patienten, die zusätzlich Thrombolytika bekamen, erhielten eine reduzierte Dosis. Ziel war eine 1,5- bis 3fache Verlängerung der aPTT. Unter der Behandlung normalisierte sich die Thrombozytenzahl innerhalb von 5 Tagen bei rund 90% der Patienten.⁴ Nur 7 von 56 Behandelten (13%) starben oder erlitten eine erneute thromboembolische Komplikation oder mussten sich einer Amputation unterziehen. Dies entspricht einem deutlich günstigeren Verlauf als in einer historischen Kontrollgruppe von HIT-Typ-II-Patienten (n=120), bei der 43% die gleichen (kombinierten) Endpunkte erreichten.³

In der zweiten Studie (*HAT-2*) wurden allerdings nicht ebenso gute Resultate erreicht. Bei 69 Personen mit HIT Typ II und thromboembolischen Ereignissen wurde der kombinierte Endpunkt Tod/Amputation/Thromboserezidiv bei 18 (26%) beobachtet.³

In beiden Studien wurden auch Patienten erfasst, die Lepirudin erhielten, ohne bereits thromboembolische Ereignisse erlitten zu haben, sowie solche, die damit anlässlich von Bypass-Operationen behandelt wurden.^{3,4} Die Resultate bei diesen Patienten lassen sich aufgrund der verfügbaren Daten nicht adäquat beurteilen. Ein Einzelfallbericht belegt die Möglichkeit der intraoperativen Anwendung von Lepirudin anlässlich einer Embolektomie bei einer Patientin mit Heparin-induzierten Antikörpern.⁵

Wie bereits erwähnt, wurde Lepirudin in verschiedenen Studien *nicht* bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie, sondern lediglich als Alternative zu unfraktioniertem Heparin geprüft. Eine dieser Studien bei *akutem Herzinfarkt*, in der dieselbe Lepirudin-Dosis wie in der oben erwähnten Studie bei Thrombozytopenie verwendet wurde, musste vorzeitig abgebrochen werden, da die 30-Tages-Mortalität in der Lepirudingruppe viel höher war als in der Heparin-Gruppe.⁶ In der grossen OASIS-2-Studie bei Kranken mit *instabiler Angina pectoris oder Herzinfarkt ohne ST-Veränderung* wurde ebenfalls dieselbe Lepirudindosis gegen unfraktioniertes Heparin getestet. Innerhalb von sieben Tagen erreichten unter Heparin 4,2%, unter Lepirudin jedoch nur 3,6% der Behandelten den primären Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Todesfall oder erneuter Herzinfarkt).⁷

Mit niedermolekularen Heparinen oder mit Danaparoid (Orgaran®), in der Schweiz nicht erhältlich) ist Lepirudin noch nicht verglichen worden.

Unerwünschte Wirkungen

Blutungen und *allergische Reaktionen* sind die wichtigsten unerwünschten Wirkungen von Lepirudin. In den beiden erwähnten HAT-Studien bluteten 9% der Patienten aus Wunden, je 7% entwickelten Hämatome oder eine Hämaturie, 6% eine Blutung an der Punktionsstelle, 4% Nasenbluten, je 3% rektale Blutungen oder einen postoperativen Hämothorax, 2% vaginale Blutungen und je 1% sonstige gastrointestinale oder Lungenblutungen.⁸ Im Zeitraum von etwa einem Monat benötigten rund 19% der Behandelten eine Transfusion – in einer historischen Vergleichsgruppe betrug diese Zahl lediglich 7%.⁹ Gemäss den genaueren Zahlen der HAT-1-Studie hatten in dieser knapp 40% von 71 Behandelten Blutungen; tödliche oder intrazerebrale Blutungen wurden jedoch nicht beobachtet.⁴ Eine zusätzliche thrombolytische Therapie und – in geringerem Ausmass – ein höheres Alter waren mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert.

Wie oben erwähnt musste eine als grosse Studie geplante Untersuchung bei akutem Herzinfarkt abgebrochen werden. Für den Studienabbruch war die hohe Inzidenz von Hirnblutungen in der Lepirudingruppe (3,4% von 148 Patienten) verantwortlich.⁶ Unter Berücksichtigung weiterer, mit anderen Hirudinen gewonnener Resultate ist anzunehmen, dass relativ hoch dosiertes Lepirudin in Kombination mit Thrombolytika und Acetylsalicylsäure ein erhebliches Blutungsrisiko darstellt.⁶

Lepirudin ist ein körperfremdes Eiweiss und besitzt somit Antigen-eigenschaften. Bei Patienten mit HIT Typ II konnten nach einer Behandlung während sechs oder mehr Tagen in etwa 46% der Fälle Anti-Hirudin-Antikörper vom IgG-Typ nachgewiesen werden.¹⁰ Die Bedeutung dieser IgG-Antikörper ist nicht vollständig klar. Im Gegensatz zu den Heparin-induzierten Antikörpern kommt es nicht zu einer Wirkungsabschwächung, in einigen Fällen schien die Gerinnungshemmung tendenziell sogar verstärkt zu werden. Aus Folgeuntersuchungen ist bekannt, dass die positiven Titer mindestens 2 Jahre fortbestehen können.

Allergische Hautreaktionen wie Ekzeme und makulopapulöse Exantheme traten bei 4% der HIT-Patienten auf, Fieber bei 7% und lokale Reaktionen an der Einstichstelle bei 0,5%. Nach Angaben des Herstellers sind unter Lepirudin Einzelfälle von anaphylaktischen Reaktionen, Bronchospasmus, Larynx- oder Angioödemem aufgetreten. In den HAT-Studien entwickelten 2% Patienten eine Niereninsuffizienz; ein Zusammenhang mit dem Medikament ist jedoch nicht gesichert.⁸ Erfahrungen zur wiederholten oder Langzeitanwendung von Lepirudin gibt es derzeit noch nicht.

Interaktionen

Vorsicht ist angezeigt, wenn Patienten weitere, die Blutgerinnung hemmende Medikamente erhalten. Eine gleichzeitige Gabe mit Thrombolytika wie Alteplase (Actilyse®) oder Streptokinase (Kabikinase®, Streptase®) kann die gerinnungshemmende Wirkung von Lepirudin verstärken und das Blutungsrisiko erhöhen. Auch eine gleichzeitige Behandlung mit Plättchenhemmern könnte zu einem überadditiven Effekt auf die Blutgerinnung führen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Lepirudin (Refludan®) ist als Lyophilisat in Flaschen zu 50 mg erhältlich. Vom Hersteller wird bisher nur die intravenöse Verabreichung von Lepirudin empfohlen. Die Behandlung soll mit einem Bolus (0,4 mg/kg) eingeleitet und mit einer kontinuierlichen Infusion (0,15 mg/kg/h) fortgeführt werden.

Im weiteren soll die Dosierung der aPTT angepasst werden, wobei ein Zielbereich vom 1,5- bis zum 3fachen des Ausgangswertes anzustreben ist. Bei einem Körpergewicht von mehr als 110 kg darf die Dosis nicht mehr gewichtsabhängig gesteigert, bei Patienten, die gleichzeitig Thrombolytika erhalten, muss sie reduziert werden. Kontrollen der aPTT sind 4 Stunden nach Beginn der Behandlung oder nach einer Dosisänderung und im weiteren Verlauf *täglich* notwendig. Liegt der aPTT-Wert oberhalb des Zielbereiches, so wird empfohlen, die Therapie für 2 Stunden zu unterbrechen und nachher mit der halben Infusionsgeschwindigkeit weiterzufahren. Vor der Umstellung auf orale Antikoagulantien ist die Dosis bis zum Erreichen der unteren Grenze des aPTT-Zielbereiches zu reduzieren, erst dann soll mit der oralen Therapie begonnen werden. Bei reduzierter Nierenfunktion (auch bei älteren Personen) ist die Halbwertszeit von Lepirudin verlängert; die Dosis muss entsprechend kleiner gewählt werden: bereits bei einem Kreatininspiegel von über 140 µmol/l sollte sie auf die Hälfte reduziert werden. Kontraindiziert ist Lepirudin bei Kreatininwerten über 500 µmol/l und bei Personen mit einem erhöhten Blutungsrisiko. Wegen fehlender Erfahrungen soll auch die Anwendung bei Kindern, in der Schwangerschaft und in der Stillzeit vermieden werden. Bei einer Erhaltungsdosis von 0,15 mg/kg/h ist für einen 70 kg schweren Patienten mit täglichen Kosten von etwa CHF 760.- zu rechnen.

Kommentar

Lepirudin ist ein rekombinantes Hirudin, das sich in seiner chemischen Struktur vollständig und im Wirkungsmechanismus teilweise von Heparin unterscheidet. Auch wenn bisher nur sehr limitierte Daten vorhanden sind, gilt es als Mittel der Wahl bei der Behandlung der Heparin-induzierten Thrombozytopenie vom immunologischen Typ. Lepirudin ermöglicht eine Gerinnungshemmung, ohne dass eine Kreuzreaktion der Antikörper

zu befürchten ist und sein Plasmaspiegel sollte auf Grund der kurzen Halbwertszeit gut steuerbar sein. Die Differenz zwischen therapeutischen und toxischen Spiegeln (mit der Gefahr erheblicher Blutungen) ist jedoch sehr klein. Ein Antidot ist bisher nicht bekannt. Als alternative Behandlung der HIT kommt Dabigatran in Frage.¹¹ Dieses ist jedoch noch nicht offiziell verfügbar. Ob sich das sehr teure Lepirudin noch in weiteren Indikationsbereichen einen Platz schaffen kann, ist vorderhand noch ganz unbestimmt, fehlen doch bis anhin Vergleichsstudien mit den niedermolekularen Heparinen.

Literatur

- 1 Bride F et al. Am J Hematol 1995; 49: 67-72
- 2 Warkentin TE et al. Thromb Haemost 1998; 79: 1-7
- 3 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). European Public Assessment Report - Refludan (Lepirudin). <http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/EPAR/003097en.pdf>
- 4 Greinacher A et al. Circulation 1999; 99: 73-80
- 5 Schmidt OH, Lang W. N Engl J Med 1997; 337: 1389
- 6 Neuhaus KL et al. Circulation 1994; 90: 1638-42
- 7 Yusuf S, OASIS-2 Investigators. Lancet 1999; 353: 429-38
- 8 Adkins JC, Wilde MI. BioDrugs 1998; 10: 227-55
- 9 Camez A. Presse Med 1998; 27 (Suppl 2): 28-30
- 10 Eichler P, Greinacher A. Ann Hematol 1996; 72 (Suppl 1): A4
- 11 Scheffold N et al. Schweiz Med Wochenschr 1998; 128: 609-15

ceterum censeo

Verschreibe ich optimal?

Wie noch nie in der Geschichte der Menschheit stehen heute bei vielen Krankheiten wirksame Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Noch vor einem halben Jahrhundert war eine arterielle Hypertonie in der Regel mit einer ungünstigen Prognose verbunden: Myokardinfarkt, Herz- und Niereninsuffizienz, Schlaganfälle, Erblindung sind die wichtigsten mit einer Hypertonie verbundenen Gefahren, die sich damals keineswegs zuverlässig vermeiden liessen. Heute stehen uns über siebzig Substanzen zur Auswahl, die alle eine gut nachgewiesene blutdrucksenkende Wirkung besitzen. Nicht nur für den Bereich der Blutdruckbehandlung, sondern auf praktisch allen Gebieten haben sich die Arzneimittel ausserordentlich vermehrt. Ärztinnen und Ärzte sind also am Ende dieses Jahrhunderts viel seltener als früher mit dem Problem konfrontiert, nicht behandeln zu können. Dafür ist die *Qual der Wahl* immer grösser geworden.

Es besteht ja nicht der geringste Zweifel, dass es erhebliche Unterschiede z.B. zwischen den verschiedenen Antihypertensiva gibt. Ideal wäre natürlich, wenn bestimmte «Arzneimittelprofile» mit individuellen Profilen von kranken Menschen zusammenpassen würden. In beschränktem Ausmass ist dies ja auch tatsächlich der Fall; noch häufiger kommt es vor, dass bestimmte Medikamente nicht zu bestimmten Kranken passen. So machen zum Beispiel bestimmte Begleitkrankheiten den Einsatz von Diuretika als blutdrucksenkende Mittel manchmal fragwürdig. Es wäre aber falsch, sich bei der Therapiewahl in erster Linie auf kurzfristig nachweisbare Auswirkungen zu stützen. Tatsächlich sind es die langfristigen Konsequenzen, die über die Qualitäten einer Therapie entscheiden. Die vor kurzem veröffentlichten britischen Diabetesstudien haben

unter anderem gezeigt, dass es offenbar keine Rolle spielt, ob hypertensive Diabetiker mit einem Betablocker wie Atenolol (Tenormin® u.a.) oder mit einem ACE-Hemmer wie Captopril (Lopirin® u.a.) behandelt werden.¹ Von Bedeutung ist aber, dass der Blutdruck genügend gesenkt wird.

Die Frage «Welches Medikament?» oder allenfalls «Welche nicht-medikamentöse Therapie?» kann also in den meisten Fällen nicht ideal auf Einzelpersonen abgestimmt werden. Sicher gilt es, individuelle Gegebenheiten zu berücksichtigen. Die Antwort kommt jedoch in erster Linie aus unserem Wissen über die gesamten Eigenschaften der möglichen Therapien. Mit anderen Worten: wir müssen versuchen, die vorhandenen therapeutischen Optionen möglichst genau zu *vergleichen* und dann die beste Option auszuwählen. Die Notwendigkeit eines solchen Vergleichs ergibt sich sowohl in der täglichen Praxis als auch dann, wenn für ein eingeschränktes Arzneimittelsortiment (z.B. in einer Therapiekonsensgruppe) eine sinnvolle Auswahl geschehen soll. Dass die *Beschränkung des Arzneimittelsortimentes* für eine rationale Pharmakotherapie von erstrangiger Bedeutung ist, habe ich ja schon wiederholt dargestellt.^{2,3} Da sich die Pharmakotherapie aber ständig weiterentwickelt, stellt sich die Frage nach der richtigen Therapiewahl immer wieder neu.

Wie lässt sich entscheiden, ob ein Medikament nicht mehr verwendet werden sollte – weil es bessere Alternativen gibt – oder ob ein neues Medikament in unser Arsenal aufgenommen werden sollte? Dies war die Frage, die ich mir stellte, als ich zu einem Vortrag über *obsolete Arzneimittel* eingeladen wurde. Oft werden wir ja bei solchen Überlegungen nicht nur von Tatsachen, sondern auch von irrationalen Elementen beeinflusst – die Marketingabteilungen der Industrie lassen grüssen. Es ist daher sehr wichtig, dass wir einheitliche Beurteilungskriterien entwickeln. Ich habe versucht, ein verhältnismässig einfaches *Beurteilungsverfahren* zu entwickeln, das sich gut auf die verschiedensten therapeutischen Alternativen (auch nicht-medikamentöser Natur) anwenden lässt. In Anbetracht des allgemeinen Interesses der Frage möchte ich dieses Modell gerne auch hier vorstellen.

Vorauszuschicken ist, dass nicht einfach zwei verschiedene Medikamente oder zwei verschiedene Therapien global verglichen werden können. Vielmehr sollen therapeutische Alternativen *für eine bestimmte Indikation* verglichen werden. Es ist ja ohne weiteres möglich, dass eine Substanz bei der einen Indikation das Mittel der Wahl darstellt, bei einer anderen jedoch ungenügend wirkt. Damit ferner der Vergleich wirklich Sinn macht, müssen die geprüften Alternativen für die Behandlung dieser Indikation anerkannt sein. So ist es zum Beispiel nicht sinnvoll, ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorantagonisten in der Behandlung der Herzinsuffizienz zu vergleichen, solange die letztere Medikamentengruppe noch über keinen genügenden Wirkungsnachweis bei dieser Indikation verfügt. Die hier vorgeschlagene Methode lässt sich jedoch auf die verschiedensten therapeutischen Situationen anwenden, sofern entsprechende Daten überhaupt vorhanden sind. In der Regel soll der Vergleich immer zwischen zwei konkret umschriebenen Optionen (z.B. zwischen zwei Antihypertensiva) erfolgen. Die allgemeinen Prinzipien sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Die *Punktwertung* dient dazu, zu entscheiden, ob die geprüfte Option weiterhin verwendet werden soll. Mit anderen Worten: es handelt sich primär um einen *einseitigen Vergleich*, der nur Auskunft über die eine Option vermittelt. In diesem Modell können in einem Vergleich maximal 9 Punkte erreicht werden. In Vergleichen,

Tabelle 1: Ist Behandlung B der Behandlung A überlegen?

Wenn ich Behandlung A mit Behandlung B vergleiche, ist Behandlung B

1. wirksamer?

3 Punkte: Eine bessere Wirkung von B ist anhand von klinisch relevanten Endpunkten in direkten randomisierten Vergleichen (am besten: in Doppelblindstudien) mit A nachgewiesen worden

2 Punkte: Eine bessere Wirkung von B ist zwar nicht in randomisierten Vergleichen mit A nachgewiesen, kann jedoch aufgrund indirekter Vergleiche oder aufgrund von sorgfältigen epidemiologischen Untersuchungen (Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien, klinische Endpunkte) vermutet werden

1 Punkt: Eine bessere Wirkung von B kann lediglich aufgrund von Untersuchungen an Surrogatendpunkten angenommen werden

2. mit weniger unerwünschten Wirkungen verbunden?

2 Punkte: B hat eindeutig weniger gefährliche oder weniger zahlreiche unerwünschte Wirkungen

1 Punkt: B hat mit grosser Wahrscheinlichkeit weniger gefährliche oder weniger zahlreiche unerwünschte Wirkungen

3. praktischer in der Anwendung?

2 Punkte: B hat grosse Vorteile in der praktischen Anwendung, die zum Therapieerfolg beitragen (Einnahmekomfort und -frequenz, bestimmte galenische Formen, Kinderfreundlichkeit usw.)

1 Punkt: B hat gewisse Vorteile, die die Anwendung erleichtern, jedoch nicht nennenswert zum Therapieerfolg beitragen

4. kostengünstiger?

2 Punkte: B ist für eine identische Behandlungsperiode um mindestens 40% billiger als A

1 Punkt: B ist für eine identische Behandlungsperiode um 20-39% billiger

in denen total nur 1 oder 2 Punkte erreicht werden, drängt es sich nicht auf, die eine durch die andere Behandlung zu ersetzen. Werden aber 3 und mehr Punkte erreicht, so ist anzunehmen, dass die unterlegene Behandlungsoption nicht mehr optimal ist. Beträgt der Unterschied 5 oder mehr Punkte, so muss vermutet werden, dass die unterlegene Option vermieden werden sollte und allenfalls obsolet wird. Wie die Methode im einzelnen funktioniert, soll hier an ein paar Beispielen demonstriert werden. Lautet die Frage, ob *Digoxin* bei einer *Herzinsuffizienz* ohne Vorhofflimmern als erstes Medikament eingesetzt werden soll, so kann es bekanntlich mit Diuretika, mit ACE-Hemmern und auch mit Betablockern verglichen werden. Es gibt heute überzeugende Daten, die zeigen, dass für die untersuchte Situation die ACE-Hemmer überlegen sind (3 Punkte für die ACE-Hemmer). Zudem ist eine *Digoxin*-Behandlung eindeutig mit weniger Risiken verbunden (2 Punkte für die ACE-Hemmer). Keine Punkte für die ACE-Hemmer ergeben sich dagegen aus der Beurteilung der praktischen Aspekte und der Kosten. Gesamthaft resultieren 5 Punkte zu Ungunsten von *Digoxin*. Bei einer *Herzinsuffizienz* ohne Vorhofflimmern wird also initial besser *nicht* mit *Digoxin* behandelt. Anders sieht es allerdings aus, wenn *Digoxin* als zweites oder drittes Medikament zur Behandlung der *Herzinsuffizienz* herbeigezogen werden soll oder wenn auch ein Vorhofflimmern vorliegt.

Soll darüber entschieden werden, ob *Penicillin* bei einer *Streptokokken-Angina* immer noch adäquat ist, so ist das altbewährte Mittel mit neueren Antibiotika zu vergleichen. Ein überzeugender Nachweis einer überlegenen Wirksamkeit neuerer Antibiotika liegt nicht vor. Ob neuere Antibiotika weniger unerwünschte Wirkungen oder Resistenzprobleme verursachen, ist nicht nachgewiesen. Sicher sind einzelne der heute verfügbaren Antibiotika in der Praxis einfacher in der Anwendung (besonders bei Kindern). Ob dies jedoch entscheidend zum Behandlungserfolg beiträgt, ist nicht gesichert (1 Punkt für die neueren Antibiotika). Billiger als *Penicillin* sind die neuen Präparate allerdings nicht. Im ganzen ist also nur 1 Punkt zu Ungunsten von *Penicillin* festzustellen. Das bedeutet, dass *Penicillin* auch heute noch eine gute Wahl bei *Streptokokken-Angina* darstellt.

Wie vor kurzem in *pharma-kritik* dargestellt, steht heute auch der Stellenwert von *unfraktioniertem Heparin* zur Diskussion.⁴ Sollte heute in der perioperativen Thromboseprophylaxe den niedermolekularen Heparinen (NMH) der Vorzug gegeben werden? Was die

Wirksamkeit der beiden Optionen anbelangt, so ist festzustellen, dass doch einige (aber nicht alle) Studien eine bessere Wirksamkeit der NMH zeigen. Volle 3 Punkte ist dies vielleicht nicht wert, aber möglicherweise 1 oder 2. Die Verträglichkeit der beiden zur Diskussion stehenden Heparinarten ist wohl ungefähr dieselbe. Dagegen sind die NMH wesentlich praktischer in der Anwendung, da sie einfach ein- bis zweimal täglich subkutan gespritzt werden können (2 Punkte für die NMH). Schliesslich ist auch die Behandlung mit den neueren Heparinen kostengünstiger, da sie nicht notwendigerweise mit einer Hospitalisation verbunden ist (1 bis 2 Punkte für die NMH). Es ergibt sich eine Summe von mindestens 5 Punkten zu Ungunsten von unfraktioniertem Heparin – dieses wird also für die Thromboseprophylaxe mit Vorteil durch ein NMH ersetzt.

Nur wenn es uns gelingt, unsere therapeutischen Entscheide sorgfältig zu begründen, werden wir optimal und ökonomisch sinnvoll behandeln. Das vorgelegte Modell erhebt nicht den Anspruch, die beste Beurteilungsmethode darzustellen. Es könnte sich als Basis einer alltagstauglichen Bewertung eignen. Für Verbesserungsvorschläge bin ich dankbar.

Etzel Gysling

- 1 UK Prospective Diabetes Study Group. Br Med J 1998; 317: 713-20
- 2 Gysling E, Kochen M. *pharma-kritik* 1987; 9: 1-4
- 3 Gysling E. *pharma-kritik* 1995; 17: 63-4
- 4 Koch T. *pharma-kritik* 1998; 20: 13-6

Diese Nummer wurde am 15. Februar 1999 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsassistentz: Thomas Koch, Katharina Spanaus, Thomas Weissenbach
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-),
Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
© 1999 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.