

# «Top Four Special»: 4 Studien-Updates aus der Sicht der Grundversorger und des EBM-Spezialisten

Im «Top Four Special» stellten vier Grundversorger vier aus ihrer Sicht interessante Studien vor. PD Johann Steurer, Spezialist für «Evidence Based Medicine», Zürich, nahm jeweils dazu Stellung.

Eva Ebnöther

## Botulinustoxin bei axillärer Hyperhidrose

Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. *The Hyperhidrosis Study Group. Botulinum Toxin A for Axillary Hyperhidrosis (Excessive Sweating)*. *N Engl J Med* 2001;344:488–93. <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/344/7/488>

Diese Studie wurde von Dr. med. Andrea Müller aus Nyon vorgestellt. Sie interessiert sich besonders dafür, weil sie in ihrer Praxis vielen Patienten, die unter einer übermässigen Schweißproduktion leiden, keine überzeugende Behandlung anbieten kann. In der Studie wurden 145 Patienten, die pro Minute mehr als 50 mg Schweiß pro Achselhöhle produzierten, mit Injektionen von Botulinustoxin behandelt (eine Achsel Verum, eine Achsel Plazebo), worauf sich die Schweißproduktion drastisch verringerte. 98% der Patienten sagten, sie

würden diese Behandlung weiterempfehlen. Andrea Müller stellte sich nun die Frage, ob Botulinustoxininjektionen nun *die* Behandlung für Hyperhidrose seien.

Johann Steurer meinte, diese Frage könne er zwar nicht beantworten, aber die Studie sei gut durchgeführt und habe auch einen positiven Effekt bewiesen. Die niedrige Drop-out-Rate spricht ebenfalls für die Seriosität der Studie. Dennoch müssen auch hier verschiedene Punkte beachtet werden. Auffallend ist, dass zu Beginn der Behandlung auch in der «Plazebo-Achsel» die Schweißproduktion abnahm. Entweder lässt dies auf einen Plazeboeffekt schliessen, oder das Botulinustoxin entfaltet eine systemische Wirkung. Auch die Frage der Dosierung ist noch nicht genau geklärt, ebensowenig wie die Häufigkeit der Injektionen (die vermutlich regelmässig wiederholt werden müssen) und deren Langzeiteffekt. Steurer machte auch darauf aufmerksam, dass in dem einzigen Botulinustoxin-Präparat, das in der Schweiz erhältlich ist, die Dosierung anders ist als in dem Präparat, das in der erwähnten Studie verwendet wurde.

## Valsartan bei Herzinsuffizienz

*Valsartan-Studie (Val-HeFT, noch unveröffentlicht).*

Dr. med. Beat Rössler aus Niederbipp stellte eine Studie vor, in der Patienten mit Herzinsuffizienz zusätzlich zu den bereits etablierten Medikamenten mit dem AT1-Hemmer Valsartan behandelt worden waren. In der Gesamtmortalität ergab sich kein Unterschied zur Plazebogruppe. In der Verumgruppe zeigte sich aber eine Verbesserung bei der Kombination von Mortalität und Morbidität sowie eine Minderung der Hospitalisationsrate. Rössler fragte sich nun, ob man bei Herzinsuffizienz nicht schon primär mit AT1-Hemmern anstatt mit ACE-Hemmern behandeln sollte, vor allem, um die Nebenwirkung des Hustens zu vermeiden.

Johann Steurer wies in seinem Kommentar darauf hin, dass die Studie noch nicht publiziert sei und er daher mit (unvollständigen) Abstracts arbeiten müssen. Auffällig sei bei dieser Studie, dass diejenigen Patienten, die mit Beta-Blockern, ACE-Hemmern *und* Valsartan behandelt worden waren, am Schluss der Studie Plazebo bevorzugten. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Ge-



fahr der «Übertherapierung» besteht, wenn ACE-Hemmer und AT1-Hemmer kombiniert werden. Steurer sagte, die Studie habe ihn persönlich auch aus folgenden Gründen nicht überzeugt:

- Sie ist nicht doppelblind durchgeführt worden (jedenfalls stand nichts davon in seinen Unterlagen).
- Es gibt keine Angaben zu der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben (Drop-outs). Ab etwa 15–20% Drop-outs wird eine Studie «verdächtig».
- Es gibt ebenfalls keine Angaben über Nebenwirkungen. Das macht es dem Praktiker unmöglich zu beurteilen, ob er das Medikament geben soll oder nicht.
- Die Kosten der vorgeschlagenen Behandlung sind unklar.
- Nach Steurers Berechnungen muss man etwa 30 Patienten während 27 Monaten mit Valsartan behandeln, um eine Hospitalisation zu verhindern.

### Nebenwirkungen der MMR-Impfung

*Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJ, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. Pediatric Infect Dis Journal 2000;19:1127–35.*

<http://www.pidj.com/>

Dr. med. Pierre Klauser aus Genf sprach über eine finnische Studie, in der die Nebenwirkungen von MMR-Impfungen untersucht wurden. Prospektiv erfasste man in den Jahren 1982–96 in ganz Finnland die Nebenwirkungen, die nach MMR-Impfungen auftraten. Insgesamt wurden 1,8 Millionen Kinder in die Studie eingeschlossen. Während des Beobachtungszeitraums traten 173 schwerwiegende Reaktionen auf: 77 neurologische (mehrheitlich Fieberkrämpfe), 73 allergische, 22 andere und ein Todesfall. In 45% der Fälle hätten die Ereignisse auch durch andere Faktoren ausgelöst werden können. Dies ergab insgesamt 5,3 schwerwiegende Ereignisse pro 100 000 Impflinge. Gleichzeitig trat jedoch die Masern-Enzephalitis 2000 Mal seltener auf als bei einer «Wildinfektion» mit Masern, und die Röteln-Embryopathie wurde eliminiert. Es ergab sich auch keine Zunahme der Fallhäufigkeiten von Diabetes mellitus, entzündlichen Darmerkrankungen oder Autismus. Klauser äusserte aber den

Verdacht, dass neu aufgetretene Erkrankungen vielleicht ungenügend gemeldet wurden oder dass die Rückmeldungen selektioniert erfolgten.

Genau in diesem Punkt sah auch Johann Steurer ein Problem dieser Studie. Zwar ist die Kohorte (= definierte Population, alle Geimpften in Finnland während 14 Jahren) sehr gross, aber man kann nicht sicher sein, dass alle aufgetretenen Nebenwirkungen auch gemeldet wurden. In randomisiert-kontrollierten Studien ist die Nebenwirkungsrate immer höher als in der Realität, da in der Realität v.a. seltene, schwerwiegende Nebenwirkungen kaum erfasst werden. Kohortenstudien – wie die vorliegende Studie – sind zwar besser geeignet, seltene Nebenwirkungen festzustellen, aber in der Regel ist es äusserst schwierig, wenn nicht sogar unmöglich, einen kausalen Zusammenhang zwischen Impfung und Nebenwirkung herzustellen.

### Mönchspfeffer gegen das prämenstruelle Syndrom

*Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 2001;322:134–7.*

<http://www.bmj.com/cgi/content/abstract/322/7279/134>

Zum Abschluss des «Top 4 Special» berichtete Dr. med. Roger Eltbogen aus Solothurn noch über eine Studie, in der Patientinnen mit prämenstruellem Syndrom (PMS) mit einem Präparat aus Mönchspfeffersamen (Agnus castus) therapiert worden waren. 178 Studienteilnehmerinnen erhielten während drei Zyklen entweder einmal täglich eine Tablette mit Agnus Castus oder Placebo. Danach beurteilten sowohl die Patientinnen als auch ihre behandelnden Ärzte das Ergebnis. Die Patientinnen beobachteten, dass Symptome wie Kopfschmerzen, Brustspannen, Verärgerung und Gereiztheit unter der Behandlung nachgelassen hatten; die anderen Beschwerden hatten sich nicht verändert. Die Ärzte beurteilten den Zustand ihrer Patientinnen im Durchschnitt als verbessert. Die Responderrate betrug beim Verum 52%, bei Placebo 29%. Keine Patientin beendete die Studie wegen Nebenwirkungen vorzeitig.

Leider blieb im Anschluss an dieses Studienporträt keine Zeit mehr für eine Besprechung und Diskussion.