

## MS: Marihuana nimmt den Schmerz – und die Kognition

Seit Längerem ist bekannt, dass Marihuana geeignet ist, die Schmerzen und Spastiken bei MS-Kranken zu lindern. Deshalb wird eine Legalisierung von Cannabisprodukten zu medizinischen Zwecken diskutiert, in einzelnen Ländern ist sie schon Realität. Medizinisch



scheint dies begründet zu sein: Einzelne Untersuchungen sprechen den Cannabisprodukten Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) sogar neuroprotektive und entzündungshemmende Eigenschaften zu. Vor zwei Jah-

ren bestätigte ein Review in «BMC Neurology» die Überlegenheit von Cannabisextrakten gegenüber Placebo. Es handelte sich dabei um Kurzzeitstudien mit MS-Patienten, die maximal 15 Wochen dauerten. Bei langjährigem Marihuanakonsum können sich dann aber offenbar auch Schattenseiten der Behandlung zeigen. Darauf deutet eine kleine Fallkontrollstudie, die kürzlich in «Neurology» (2011; 76: 1153–1160) publiziert wurde.

Der Neurologe Anthony Feinstein von der Universität Toronto hatte im Auftrag der kanadischen Multiple Sclerosis Society 50 MS-Patienten umfassend neuropsychologisch untersucht. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer waren langjährige Marihuanaräucher, durchschnittlich seit 26 Jahren genehmigten sie sich regelmässig einen Joint. 18 Patienten gaben an, täg-

lich Marihuana zu rauchen, 6 nahmen die Droge einmal wöchentlich, ein Patient etwa alle 2 Wochen. Marihuana-raucher und -nichtraucher entsprachen sich in Alter, Ausbildungsstatus und Intelligenzquotient vor der MS-Diagnose sowie in Dauer und Ausmass der Behinderungen.

Es stellte sich heraus, dass die kognitiven Fähigkeiten der Cannabiskonsumenten signifikant gegenüber den Testergebnissen der 25 MS-Patienten abfielen, die niemals Marihuana geraucht hatten. So litt beispielsweise die Denkgeschwindigkeit der Marihuana-konsumenten, die von den Ärzten insgesamt doppelt so häufig die Beurteilung «kognitiv beeinträchtigt» erhielten, weil sie in zwei oder mehr Aspekten ihrer Intelligenzleistung Defizite aufwiesen.

Feinstein hält die Ergebnisse für bedenklich, auch vor dem Hintergrund, dass viele MS-Kranke in fortgeschrittenem Stadium ohnehin (krankheitsbedingt) kognitive Einbussen hinnehmen müssen. Das sollten MS-Patienten mitbedenken, wenn sie sich für einen Konsum von Marihuana entscheiden, meint Feinstein. **UB❖**

## Schlaganfall: Dipyridamol plus ASS ohne Vorteile

Nicht immer addiert sich bekanntlich der Nutzen von zwei Medikamenten. Aktuelles Beispiel: In der Schlaganfalltherapie ist die Kombination der beiden gerinnungshemmenden Substanzen Dipyridamol und Acetylsalicylsäure (ASS) einer alleinigen Gabe von ASS oder Clopidogrel nicht überlegen. Zu diesem Ergebnis kommt der kürzlich veröffentlichte Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Köln ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)).

Die Wissenschaftler hatten 6 randomisierte und kontrollierte Studien (RCT) ausgewertet. Bei 3 von ihnen handelt es sich um Kurzzeitstudien mit einer Dauer von 7 bis 30 Tagen, die übrigen

liefen zwischen 1 und 4,5 Jahren. Eine Studie war bislang nicht publiziert worden. Boehringer Ingelheim habe, so das IQWiG, alle angeforderten Daten geliefert und auch Zusatzinformationen zu bereits publizierten Studien bereitgestellt.

Das Institut kommt in seinem Gutachten zu einer negativen Nutzen-Schaden-Bewertung:

Im Vergleich mit den Einzelwirkstoffen schneidet Dipyridamol plus ASS nicht besser ab. Die Kombination vermag die Sterblichkeit nicht zusätzlich zu reduzieren, sie ist in der Prävention weiterer Schlaganfälle oder akuter kardialer Ereignisse den Monotherapien nicht überlegen. «Auch bei keinem anderen der

untersuchten und für Patienten bedeutungsvollen Aspekte der Therapie zeigte sich Dipyridamol plus ASS überlegen», heisst es in einer Mitteilung des IQWiG. Stattdessen zeigte sich ein erhöhtes Nebenwirkungspotenzial: Patienten erlitten bei Langzeittherapie mit Dipyridamol plus ASS häufiger schwerwiegende Blutungen, bei Patienten unter 65 Jahren kam es auch etwas häufiger zu intrazerebralen Blutungen. Insgesamt brachen Patienten die Kombinationstherapie häufiger wegen unerwünschter Ereignisse ab. Studien, die Dipyridamol plus ASS mit Placebo verglichen, lieferten sowohl Hinweise auf einen Nutzen als auch auf einen Schaden: In der Langzeittherapie traten erneute, nicht tödliche Schlaganfälle seltener auf, Blutungen waren jedoch häufiger als unter Monotherapie. **UB❖**

## Memantin bei leichter Demenz beruht nicht auf Evidenz

Memantin ist in der Schweiz und vielen anderen Ländern zur Behandlung der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Einen Antrag des Herstellers auf Zulassung bei leichter Erkrankung wies die FDA im Jahr 2005 zurück, auch in Europa gibt es keine entsprechend erweiterte Zulassung. Dessen ungeachtet wird das Antidementivum dem Vernehmen nach in vielen Ländern immer häufiger auch «off label» bei leichter Demenz eingesetzt. Selbst bei «mild cognitive impairment» wird Memantin gelegentlich verschrieben, obwohl diese Beeinträchtigungen nicht zwangsläufig in eine Demenz übergehen.

Offenbar ist das grosszügige Verschreibungsverhalten auch durch eine vom Hersteller unterstützte Metaanalyse aus dem Jahr 2007 (Alzheimers Dement. 2007; 3(1): 7–17) gefördert worden. Die Studienautoren kamen darin zu dem Fazit, dass «Memantin bei allen Schweregraden wirksam und gut verträglich» sei. Dass die Behandlung leichter Formen nicht auf Evidenz beruht, bestätigt jetzt eine Metaanalyse in den «Archives of Neurology» (2011; doi: 10.1001/archneurol.2011.69). Bei mittelschwerer Demenz findet die Arbeitsgruppe um Lon Schneider von der Keck

School of Medicine in Los Angeles nur eine dürftige Evidenz. Die Analysen basieren auf drei Studien, an denen 431 Patienten mit leichter und 697 Patienten mit moderater Alzheimer-Demenz teilnahmen. In der Gruppe der Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz fiel Memantin in allen vier Endpunkten (ADAS-cog, CIBIC-plus, ADCS-ADL scale, Neuropsychiatric Inventory) durch. Selbst bei den Patienten mit moderater Alzheimer-Demenz ermittelten die Forscher nur für zwei Endpunkte (ADAS-cog, CIBIC-plus) einen signifikanten Vorteil von Memantin gegenüber Plazebo.

Memantin wird nicht überall gleich bewertet. In England kann Memantin nur bei Patienten mit schwerer Erkrankung erstattungsfähig verordnet werden. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Köln hält den Nutzen des Medikaments für nicht belegt. Der IQWiG-Bericht von 2009 rief allerdings entschiedenen Widerstand der Fachgesellschaften für Neurologie (DGN) und Psychiatrie (DGPPN) hervor, die Memantin in ihren S3-Leitlinien bei moderater und schwerer Alzheimer-Demenz ausdrücklich empfehlen. **UB**❖

## Interessenkonflikte bei Autoren von Leitlinien

Mehr als die Hälfte aller Autoren von kardiologischen Behandlungsleitlinien in den USA hat finanzielle Beziehungen zur Industrie. Das haben Tod Mendelson und Mitarbeiter von der University of Pennsylvania in Philadelphia ermittelt. Nachzulesen ist die Analyse jetzt in den «Archives of Internal Medicine» (2011; 171: 577–584).

Mendelson hatte 17 Leitlinien des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) der Jahre 2004 bis 2008 ausgewertet. In diesem Zeitraum wurden die Guideline-Autoren ersucht, ihre Interessenkonflikte offenzulegen. Sie müssen beispielsweise angeben, ob sie Forschungsaufträge aus der Industrie angenommen haben, auf Veranstaltungen als bezahlter Redner aufgetreten sind, Honorare aus Beraterverträgen erhalten haben oder Aktien von Pharmafirmen besitzen. Mendelsons Recherchen ergaben, dass 277 von 498 der Autoren einen Interessenkonflikt hatten, was einem Anteil von 56 Prozent entspricht. Die einzel-

nen Guidelines sind aber unterschiedlich stark betroffen: Im günstigsten Fall wiesen nur 13 Prozent der Autoren Interessenkonflikte auf, in einer Guideline waren es dagegen fast 90 Prozent. Die häufigsten Interessenkonflikte entstanden durch Beratertätigkeit, gefolgt von Forschungstätigkeiten, Rednerhonoraren und Aktienbesitz.

Mendelson und seine Kollegen sehen die Entwicklung mit Sorge. Sie erinnern daran, dass die Empfehlungen von Fachgesellschaften einen enormen Einfluss auf die Therapiegewohnheiten nehmen können. Schliesslich würden in den Guidelines die aktuellen Forschungsergebnisse gesichtet sowie beurteilt, und damit würde letztlich auch die Erstattungsfähigkeit von Therapien massgeblich beeinflusst. Mendelson weist auch auf einen besonders heiklen Punkt hin. In den aktuellen Guidelines von ACC und AHA werden wieder vermehrt Empfehlungen auf der Basis von Expertenmeinungen statt auf der Basis von klinischen Studien gegeben. **UB**❖

## Was sonst noch geschah

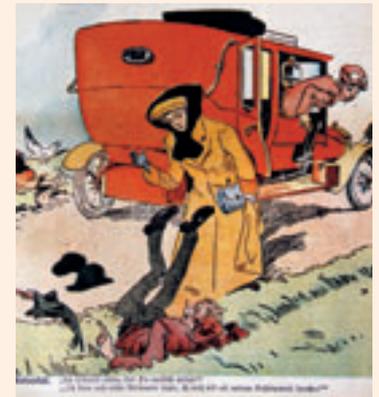
### Carnegie-Stiftung Schweiz



Andrew Carnegie, einer der reichsten Männer seiner Zeit, gründete

in vielen Ländern Stiftungen zur Auszeichnung selbstloser Personen, die ihr Leben einsetzen, um das ihrer Mitmenschen zu retten. Am 22. März 1911 bot er in einem Brief an den damaligen Schweizerischen Bundespräsidenten Marc Emil Ruchet eine Schenkung von 650 000 Franken für eine entsprechende Stiftung in der Schweiz an. Der Bundesrat nahm die Schenkung am 28. April 1911 an. Die Carnegie-Stiftung Schweiz zeichnete seitdem mehr als 7000 Lebensretterinnen und Lebensretter aus ([www.carnegie.ch](http://www.carnegie.ch)).

### Versicherungsmedizin



Dass juristischer Streit um echte und vermeintliche Unfallfolgen kein allzu neues Phänomen ist, beweist das Titelblatt einer satirischen Zeitung in Berlin vom 21. April 1911: «Um Himmels willen, sind Sie verletzt?» – «Ich kann noch nichts Bestimmtes sagen, ich muss erst mit meinem Anwalt sprechen!»

### Geboren im April 1911



Der Biochemiker Feodor Lynen wurde am 6. April 1911 in München geboren. Gemeinsam mit Konrad Bloch erhielt er 1964 den Nobelpreis für seine Entdeckungen über die Stoffwechselmechanismen von Cholesterin und Fettsäuren. Lynen starb 1979 in München.

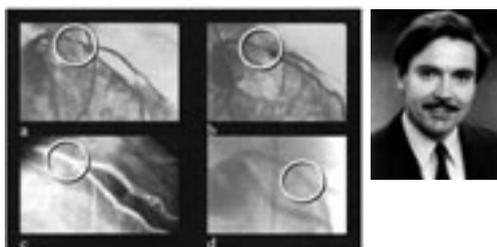
**RBO**❖

## Ballonkatheter aus der Küche

### Erinnerung an Andreas Grüntzig, den Pionier der interventionellen Kardiologie

100 Jahre ARS MEDICI – das ist Anlass, einmal einen Blick auf die Medizingeschichte zu werfen. Wie wurden Krankheiten eigentlich früher behandelt, mit welchen Widrigkeiten hatten Ärzte und Patienten zu kämpfen, welche Entdeckungen und Fortschritte hat die moderne Medizin gemacht, welche Irrtümer begangen? In dieser Ausgabe erinnern wir an Andreas Grüntzig, einen der grossen Pioniere der interventionellen Kardiologie.

«Als ich in das Labor ging, bemerkte ich die weite, blusige Kappe. Es war jene Art von Kappe, wie sie von Schwestern im Operationssaal getragen wird. Er sah aus wie ein Küchenmeister oder ein Künstler des 18. Jahrhunderts... Er sprach sanft zu dem Patienten. Die Worte wirkten auf den Patienten und



Die erste Ballondilatation von A. Grüntzig im Jahr 1977: Die Aufnahmen zeigen die Stenose des 38-jährigen Patienten vor der Koronarangioplastie (a), und den Zustand unmittelbar nach dem Eingriff (b), sowie 10 Jahre (c) und 23 Jahre (d) später.»

jeden anderen im Raum höchst beruhigend. Dann handhabte er mit ausserordentlicher Geschicklichkeit und Vertrautheit den Katheter, den er selbst entwickelt hatte. Einen Augenblick später war die Verstopfung in der Koronararterie beseitigt. Er war der Beherrscher des Augenblicks.» Diese Worte schrieb der Kardiologe Willi Hurst in seinem Nachruf auf Andreas Grüntzig, der als Erfinder des Ballonkatheters Medizingeschichte schrieb.

Grüntzig war nicht nur der Beherrscher des Augenblicks, er war auch ein Mann der Beharrlichkeit, der seinen Visionen unbeirrt folgte.

Am 26. Juni 1939 wurde er in Dresden geboren, 1957 machte er in Leipzig an der Thomasschule sein Abitur. Doch im Jahr darauf floh er aus Ostdeutschland nach Heidelberg, wo er noch im selben

Jahr sein Medizinstudium begann. Nach Approbation, Dissertation und Medizinalassistentenzeit wendete er sich früh den Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu. 1969 begann er als Assistent am damaligen Kantonsspital Zürich. Von einschneidender Bedeutung für den jungen Grüntzig war ein kurzer Aufenthalt bei dem deutschen Radiologen Eberhard Zeitler, von dem er das «Dottern» lernte. So nannte man das mechanische Eröffnen einer stenosierten Arterie mit bougiehenden Kathetern – nach seinem Entdecker Charles Dotter. Der amerikanische Radiologe hatte bei einer Katheteruntersuchung versehentlich eine arteriosklerotisch verschlossene Arterie durchbohrt und musste nach einer Schrecksekunde feststellen, dass das Gefäss offen blieb und Blut hindurchströmte. Dotter hatte die Katheterisierung von Gefässverschlüssen als therapeutisches Prinzip erkannt, ohne Schnitt, ohne Naht, ohne Narkose.

Grüntzig führte, mit Unterstützung von Zeitler, die Methode in Zürich ein, was bei vielen Kollegen auf wenig Begeisterung stiess. Zuspruch fand er fast nur bei den Zürcher Herzchirurgen. Tatsächlich bestand bei diesem Eingriff das Risiko einer Embolie, und angesichts des grossen Katheterdurchmessers traten oft Nachblutungen in der punktierten Leistengegend auf. Grüntzig aber war ein Tüftler, Technik begeisterte ihn. Er erkannte, dass ein Ballonkatheter die Lösung des Problems sein musste. Unterstützung erhielt er dabei nicht, Universität und Industrie waren an der Entwicklung eines solchen Katheters nicht interessiert. Einen Platz zum Experimentieren gab es auch nicht. Stattdessen bastelte Grüntzig zu Hause in der Küche, unterstützt von seiner Frau Michaela, seiner Assistentin Maria Schlumpf und deren Mann Walter. Lange Zeit wollte sich kein Erfolg einstellen: «Es war immer das Gleiche: sobald wir an unserem Modell die Ballone aufbliesen, wichen die künstlich hergestellten Stenosen sanduhrförmig aus und verformten sich, ohne die Einengung an die Wand zu drücken. Der Gummiballon passte sich einfach der Verengung an», erinnert sich Maria

Schlumpf (SÄZ 2004; 7: 346). Eine Wende brachte der Zürcher Kunststoffchemiker Hopf, durch den Grüntzig auf die Polyvinylchloride (PVC) und das Verfahren der sogenannten Reckung aufmerksam wurde. Im Februar 1974 konnte Grüntzig erstmals mit einem einlumigen PVC-Ballonkatheter, handgefertigt in der heimischen Küche, bei einem Patienten erfolgreich eine Femoralarterienstenose dilatieren. Anerkennung blieb Grüntzig für diese erfolgreiche Behandlung der Claudicatio intermittens aber versagt. Er liess sich dadurch nicht beirren. Und seine Vorstellungen reichten weiter, er wollte ins Herz vordringen. Zunächst im Tierversuch machte er sich daran, mit einem neuen Katheter Koronargefässe zu dilatieren.

#### 1977 – der Durchbruch gelingt

Am 16. September 1977 dann der grosse Moment: Nach langen klinikinternen Diskussionen führte Grüntzig bei einem 38-jährigen Patienten erstmals eine Koronardilatation durch. Drei Stunden dauerte der Eingriff damals, und er war ein voller Erfolg. Grüntzig wurde auf dem AHA-Kongress für sein buchstäblich bahnbrechendes Verfahren mit Standing Ovations gefeiert. Bald pilgerten Ärzte aus aller Welt nach Zürich. Grüntzig betrat auch als Lehrer Neuland. Schon im Jahr 1978 präsentierte er den Kollegen die Angioplastie live aus dem Katheterlabor.

Die Bedingungen in Zürich verschlechterten sich allerdings, man war dem Patientenansturm nicht gewachsen. Grüntzig erhielt nur wenige Betten zur Verfügung, die Wartezeiten betrug manchmal mehr als drei Monate, Patienten, die auf der Warteliste standen, starben. Niemand schaffte Abhilfe. Grüntzig wurde gewissermassen aus der Stadt getrieben. 1980 folgte er deshalb dem Ruf an die Emory University in Atlanta, die sich rasch zum Mekka der amerikanischen Kardiologen entwickelte. In Atlanta arbeitete Grüntzig an Verbesserung seiner Methode. Die Patienten sollten unmittelbar nach dem Eingriff die Klinik verlassen können.

Am 27. Oktober 1985 wurde sein Wirken jäh beendet. Grüntzig und seine zweite Frau kamen beim Absturz ihrer Beechcraft Baron in Forsyth, Georgia, ums Leben. Die Ursache des Flugzeugunglücks konnte nie aufgeklärt werden.

UB❖