





Periskop


Am **Boston-Marathon** 2002 starb eine 28jährige Frau an einer Hyponatriämie. Ein Einzelfall? Nach dem Rennen gaben 488 Teilnehmer eine Blutprobe ab: 13% zeigten eine Hyponatriämie, 0,6% ein Serumnatrium unter 120 mmol/L. In einer univariaten Analyse war die Hyponatriämie mit einer Gewichtszunahme, einer «Flüssigkeitszufuhr» von mehr als 3 Litern pro Meile; einer Laufzeit von >4 Stunden, weiblichem Geschlecht und geringem BMI assoziiert. In der multivariaten Analyse blieben mit einer odds ratio von 4,2 die Zunahme des Körpergewichts; mit 7,3 die Laufzeit (im Vergleich zu <3,5 Stunden) und mit 2,2 der niedrige BMI. – Keine Frage: Überwässerung. Schwieriger ist es, Guidelines für den Flüssigkeitskonsum abzugeben: gelegentliche Gewichtskontrollen während des Rennens? Erfahrungswerte? Aber sicher nicht nur «vigorous hydration»! – *Almond CSD, et al. Hyponatremia among runners in the Boston marathon. N Engl J Med 2005;352:1550–6.* 

Der kontrollierte **Zelltod**, die Apoptose in der Leber von Hepatitis-C-Patienten, deren Transaminasen oft normal sind, gibt Anlass zu interessanten Untersuchungen. «Normale» Leberenzyme sind nicht dasselbe wie «gesunde». Der Mechanismus der Apoptose beginnt – still und leise – mit der Aktivierung intrazellulärer Enzyme – sogenannter Caspasen –, die eine Signalkaskade auslösen: Caspase bewirkt die Spaltung von Zelleiweissen, welche schliesslich zum Zelltod führt. Zytokeratin 18, ein Spaltprodukt der Zellproteine, ist ein Mass für die Apoptose in der Leber – selbst bei normalen Transaminasen. Und was sind die entsprechenden Produkte anderer Zellen und anderer Organe? Wait and see! – *Foster GR. Apoptotic cell death. The caspase-cleavage “gold rush”. Lancet 2005;365:1293–4.* 

Chlamydia pneumoniae wurde in atherosklerotischen Plaques festgestellt, und erhöhte Titer von Antikörpern gegen Chlamydien zeigten sich bei koronar Erkrankten. Koronare Herzkrankheit, ein Tummelfeld für Chlamydien? In zwei Studien wurde bei 4012 bzw. 4163 Patienten mit akutem Koronarsyndrom während eines Zeitraums von einem bzw. zwei Jahren eine Behandlung mit 600 mg Azithromycin (bzw. 400 mg Gatifloxazin) oder Plazebo durchgeführt und die Reaktionen (Tod oder koronare Zwischenfälle) analysiert. Resultat: Im Gegensatz zu Tierversuchen waren die Ergebnisse der Behandlung mit Antibiotika gegen Chlamydien in beiden Studien genau dieselben wie mit Plazebo! Lasciate ogni speranza! – *Grayston JT, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. N*

Engl J Med 2005;352:1637–45. – *Cannon CP, et al. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2005;352:1646–54.* 

Behandlung des klinisch lokalisierten **Prostatakarzinoms** (PC) – Licht am Ende des Tunnels? In einer Studie wurden 767 Männer im Alter von 55 bis 74 Jahren untersucht, bei denen zwischen 1971 und 1984 ein PC diagnostiziert worden war. Die Patienten wurden observationell oder durch Androgenentzug behandelt. Resultat: Die Mortalität des PC betrug in den ersten 15 Jahren 33/1000 Personenjahre (PJ), in den zweiten 15 Jahren 18/1000 PJ. Malignome mit einem Gleason-Score von 2 bis 4 zeigten eine Mortalität von 6/1000 PJ, während solche mit einem Score von 8 bis 10 bereits in den ersten 10 Jahren eine Mortalität von 121/1000 PJ aufwiesen. Intermediäre Gleason-Werte hatten eine intermediäre Prognose. Die Mortalität jenseits der ersten 15 Jahre nach der Diagnose scheint weitgehend stabil zu sein und fordert keine aggressive Behandlung. Schön! – Aber der Editor stösst auf zahlreiche offene Fragen – und verweist auf kommende Studien. – *Albertsen PC, et al. 20-year outcomes following conservative management of clinically localised prostate cancer. JAMA 2005;293:2095–101.* 

Folsäuregabe erhöhe die Wahrscheinlichkeit dizygotischer Zwillingsgeburten um mehr als das Doppelte (odds ratio 2,44), meldet eine schwedische Studie. Allerdings hatten 40% der in dieser Untersuchung erfassten Mütter eine In-vitro-Fertilisation (IVF) – was in der Studie nicht berücksichtigt wurde. IVF aber zeigt bekanntlich eine gewichtige Assoziation mit Zwillingsgeburten: Rund 20% der IVF-Schwangerschaften enden mit einer solchen. Demnach hatten die 40% IVF-Mütter eine rund zwanzigfache Zwillingschance – ob mit oder ohne Folsäure. Würde die Fehlklassifikation auf 5% reduziert, so persistierte noch immer der falsche Befund vermehrter Zwillingsgeburten! Trau, schau, wem! – *Berry RJ, et al. Impact of misclassification of in vitro fertilisation in studies of folic acid and twinning. BMJ 2005;330:815–8.* 

Mammographie – Positive Ansprüche in bezug auf Mortalität werden erhoben; die Information der Patientinnen ist indessen oft lückenhaft. Welches sind die Risiken, welches die Vorteile beim sogenannten «Markov modellung»? Zweijährliches Screening im Alter zwischen 60 und 70 Jahren reduziert das Auftreten eines Mammakarzinoms von 8 auf 5/1000. Wenn das Screening mit 50 begonnen und bis 70 fortgesetzt wird, sinkt

das Todesfallrisiko bis ins Alter von 80 Jahren von 8,3 auf 6/1000. So weit, so gut. Aber: Die Gesamtmortalität sinkt von 75,5 auf 75/1000 bei Frauen zwischen 60 und 70 sowie von 205,6 auf 204,1/1000 bei solchen zwischen 70 und 80 Jahren. Umgekehrt: Wenn 24,4 Malignome/1000 bzw. 38,8 bei den «gescreenten» Frauen gefunden werden, dann sind zwangsläufig ein Teil der zusätzlichen 13,6 Mammakarzinome falsch-positive Diagnosen. Und so weiter, und so fort. Vorteile und Risiken! – *Barrat A, et al. Model of outcomes of screening mammography. Information to support informed choices. BMJ 2005;330:936–8 (Taylor P. Making decisions about mammography [editorial]. BMJ 2005;330:915–6).*

Erklärte Absicht der **britischen Pharmaindustrie** ist es, «für die Patienten lebensverlängernde Medikamente zu entwickeln» – ein nobles Ziel! Das House of Commons hat die Umstände untersucht. Was die Kommission fand, ist eine Industrie, die sich Einfluss über Ärzte, Schwestern, wohltätige Einrichtungen, Patientengruppen, Journalisten und Politiker erkaufte. Das Gesundheitsdepartement entscheidet nicht nur über die 7,5 Milliarden Pfund, die pro Jahr für Medikamente ausgegeben werden, es ist auch zuständig für die Interessen der Pharmaindustrie, die jährlich für über 3 Milliarden Pfund exportiert und über ein Marketingbudget von 1,65 Milliarden Pfund verfügt. Meinungsmacher kassieren bis zu 5000 Pfund in der Stunde. – Das gilt für Grossbritannien. Und wie sieht es bei uns aus? – Da wird soviel Hirnwäsche betrieben, dass einem zwangsläufig die Tabakindustrie – sorry, auch die Pharmaindustrie in den Sinn kommt! – *Ferner RE. The influence of big Pharma. BMJ 2005;330:855–6.*

Direct-to-Consumer Advertising (DTCA), eine umstrittene «Spezialität» der USA. Sie erleichtert die Einführung neuer und teurerer Erzeugnisse. Die 50 am meisten mittels DTCA beworbenen Produkte haben ihren Marktanteil innerhalb eines Jahres um 32% gesteigert – im Vergleich zur durchschnittlichen Wachstumsrate von 13,6%. DTCA arbeitet meist mit einseitigen, auf die Vorteile konzentrierten und reduzierten Informationen. In den USA werden jährlich 8,5 Millionen Konsumenten mit Medikamenten-DTCA bedient und verlangen prompt vermehrt die betreffenden Präparate. Pfizer merkt an, dass ein – zu Recht oder zu Unrecht – vom Patienten

gefordertes Medikament mit doppelt so hoher Zuverlässigkeit eingenommen wird. Die intensiv durch DTCA vermarkteten COX-2-Hemmer konnten im Jahr 2000 ihren Anteil vervierfachen. Pfizers Budget für 2003 beinhaltetete allein 87,6 Millionen Dollar für Celecoxib-DTCA. DTCA mag gut sein für die Pharmaindustrie, aber wohl kaum für die Patienten. – *Hollon MF. Direct-to-consumer advertising. A haphazard approach to health promotion. JAMA 2005;293:2030–3. – Kravitz RL, et al. Influence of patients' requests for direct-to-customer advertised antidepressants. JAMA 2005;293:1995–2002.*

Bill Gates – der Robin Hood des 20. Jahrhunderts? Er spendet über 7,5 Milliarden Dollar den Armen, gibt 4,2 Milliarden für gesundheitsorientierte Projekte aus usw., gesamthaft über 28 Milliarden – und bleibt dennoch der reichste Mann auf Erden. Kürzlich wurde er von der Queen sogar zum Ehrenritter geschlagen. Die «Bill and Melinda Gates Foundation» ist mit 28,8 Milliarden Dollar Kapital die grösste wohltätige Stiftung weltweit. Die Foundation entfaltet «katalytische Aktivitäten»: Die 50 Millionen Dollar, die sie für einen Malariaimpfstoff einsetzte, haben die globalen Beiträge nahezu verdoppelt – und die Welt ist voller Leute, die Gates beraten, ein Stück des Kuchens abkriegen und alles besser machen möchten. – *Bill Gates: a 21st century Robin Hood? [editorial]. Lancet 2005;365:911.*

Assoziation? Ein 63jähriger Mann wird nach einem Kollaps in der Toilette per Ambulanz eingeliefert. Er ist blass, feuchtkalt, schläfrig und klagt über einen zermalmenden Thoraxschmerz. Der Blutdruck beträgt 85/40 mm Hg, der Puls liegt bei 50/min. Das EKG zeigt eine Hebung der ST-Strecke von 4 mm über allen Thoraxableitungen. Das Pflegepersonal bereitet schon die Thrombolyse vor. Die Herztöne sind unauffällig, der Puls dünn, aber überall palpabel und seiten- gleich. Der neurologische Status ist in Ordnung. Die Spritze zur Thrombolyse wird angeschlossen – da sagt der Patient, er spüre seine Beine nicht mehr und könne sie nicht bewegen. Tatsächlich sind Gefühl und Vibrationssinn weg, der Patellar- und Achillesreflex ebenso, der Mann vermag die untere Extremität kaum mehr zu regen. Der Blutdruck sinkt, der Mann erhält Metaraminol und Dobutamin, er erwacht, sagt, er fühle seine Beine wieder und bewegt sie. Thrombolyse oder nicht Thrombolyse, das ist hier die Frage ... (Lösung auf Seite 987)

Périscope

Au **marathon de Boston** 2002, une femme de 28 ans est décédée d'une hyponatrémie. Cas isolé? 488 coureurs ayant franchi la «finish line» ont donné un échantillon de sang. 13% avaient une hyponatrémie, dont 0,6% un sodium sérique en dessous de 120 mmol/L. A l'analyse «univariate», l'hyponatrémie a été associée à une prise de poids, un «apport liquidien» de plus de 3 litres par mile, une course de >4 heures, le sexe féminin et un BMI bas. A l'analyse «multivariate» sont restés avec une odds ratio de 4,2 la prise pondérale, de 7,3 la durée d'effort par rapport à <3,5 heures et de 2,2 le BMI bas. Aucune question: hyperhydratation. Il est difficile de donner des guidelines pour ce qu'il faut absorber de liquides: contrôles du poids occasionnels pendant la course? Expérience? Mais certainement pas uniquement «vigorous hydration»! – *Almond CSD, et al. Hyponatremia among runners in the Boston marathon. N Engl J Med 2005; 352:1550-6.*

La **mort cellulaire** contrôlée, l'apoptose dans le foie de patients ayant une hépatite C dont les transaminases sont souvent normales, donne lieu à des études intéressantes. Des enzymes hépatiques «normaux» ne sont pas nécessairement des enzymes hépatiques «sains». Le mécanisme de l'apoptose commence lentement et silencieusement par l'activation d'enzymes intracellulaires, les caspases, qui déclenchent une cascade de signaux: caspase → scission de protéines cellulaires → mort cellulaire. La cytokératine 18, produit de scission des protéines cellulaires, est un témoin de l'apoptose au niveau hépatique, même si les transaminases sont normales. Et quels sont les produits équivalents dans d'autres cellules et d'autres organes? Wait and see! – *Foster GR. Apoptotic cell death: the caspase cleavage "gold rush". Lancet 2005;365:1293-4.*

Chlamydia pneumoniae a été mise en évidence dans des plaques athérosclérotiques, et il a été démontré que le titre des anticorps anti-chlamydies était augmenté chez les coronariens. La cardiopathie coronaire, un terrain favorable pour les chlamydies? Dans deux études 4012 et 4163 patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu ont été traités soit par 600 mg d'azithromycine (ou 400 mg de gatifloxacine) soit par placebo pendant un et deux ans et analysés quant à leurs décès ou accidents coronaires. Résultat: contrairement à l'expérimentation animale, le résultat du traitement par antibiotiques contre les chlamydies a été exactement le même que celui du placebo dans ces deux études! Lasciate ogni speranza! – *Grayston JT, et al. Azithromycin for*

the secondary prevention of coronary events. N Engl J Med 2005;352:1637-45. – *Cannon CP, et al. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2005;352:1646-54.*

Lumière au bout du tunnel? Il s'agit du traitement du **carcinome de la prostate** (CP) cliniquement localisé. Une étude a examiné 767 hommes ayant entre 55 et 74 ans lors du diagnostic de leur CP, entre 1971 et 1984. Ces patients ont été soit simplement observés soit traités par anti-androgènes. Résultat: la mortalité du CP pendant les 15 premières années a été de 33/1000 années-patients (AP), et de 18/1000 AP pendant les 15 années suivantes. Les carcinomes dont le score de Gleason était de 2 à 4 ont eu une mortalité de 6/1000 AP. Les scores de 8 à 10 ont eu une mortalité de 121/1000 AP au cours des 10 premières années déjà. Les scores de Gleason intermédiaires ont eu un pronostic intermédiaire. La mortalité au-delà des 15 premières années après le diagnostic semble assez stable. Elle ne justifie aucun traitement agressif. Bien! – Mais l'éditorialiste trouve de nombreuses questions encore ouvertes – et attend les études en cours. – *Albertsen PC, et al. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA 2005;293: 2095-101.*

L'administration d'acide folique a donné plus du double de naissances gémellaires dizygotes (odds ratio 2,44) selon une étude suédoise. Mais 40% des grossesses de cette étude étaient le résultat d'une fertilisation *in vitro* (FIV) – et n'ont pas été identifiées comme telles. L'IVF est connue pour être étroitement associée aux grossesses gémellaires: car 20% de ces grossesses se sont terminées par la naissance de jumeaux. Donc 40% des mères FVI ont une chance d'avoir des jumeaux multipliée par 20 – avec ou sans acide folique. Si cette fausse classification était réduite à 5%, il y aurait toujours le faux résultat de naissances gémellaires plus nombreuses! La prudence est mère de toutes les vertus! – *Berry RJ, et al. Impact of misclassification of in vitro fertilisation in studies of folic acid and twinning. BMJ 2005;330:815-8.*

Mammographie – Des prétentions positives sur la mortalité sont émises; l'information des patientes est pourtant souvent lacunaire. Quels sont les risques et les avantages du «Markov modeling»? Un dépistage tous les deux ans entre 60 et 70 ans diminue le cancer du sein de 8 à 5/1000. Si le dépistage est commencé à 50 ans et poursuivi jusqu'à 70, le risque de décès jusqu'à 80 ans

baisse de 8,3 à 6/1000. C'est parfait, mais la mortalité globale baisse de 75,5 à 75/1000 chez les femmes de 60 à 70 ans et de 205,6 à 204,1/1000 chez celles de 70 à 80 ans. A l'inverse: si 24,4 malignomes/1000 et 38,8 sont découverts chez les femmes «dépistées», quelques-uns des 13,6 cancers du sein supplémentaires sont forcément des diagnostics faux positifs. Et ainsi de suite. Avantages et risques! – *Barrat A, et al. Model of outcomes of screening mammography. Information to support informed choices. BMJ 2005;330:936-8 (Taylor P. Making decisions about mammography [editorial]. BMJ 2005;330:915-6).*

Le but avoué de l'**industrie pharmaceutique du Royaume-Uni** est de «fournir aux patients des médicaments prolongeant leur existence» – un bien noble but. La House of Commons a examiné ce qu'il en était. Elle a trouvé une industrie qui paye le prix fort pour influencer les médecins, infirmières, institutions de bienfaisance, groupes de patients, journalistes et politiciens. Le département de la santé ne maîtrise pas que les 7,5 milliards de livres sterling dépensés chaque année en médicaments; il est également responsable des intérêts de l'industrie pharmaceutique, qui exporte chaque année plus de 3 milliards de livres et dont le budget marketing est de 1,65 milliards de livres par an. Les leaders d'opinion encaissent jusqu'à 5000 livres de l'heure. – Tout cela est vrai pour le Royaume-Uni. Et chez nous? – Il y a tellement de lavage de cerveaux que l'on pense forcément à l'industrie du tabac. Pardon! A l'industrie pharmaceutique. – *Ferner RE. The influence of big Pharma. BMJ 2005;330:855-6.*

Direct-to-Consumer Advertising (DTCA), une «spécialité» controversée des Etats-Unis. Elle facilite l'introduction de produits nouveaux et chers. Les 50 produits les plus commercialisés par DTCA ont augmenté leur part de marché de 32% en un an, contre 13,6% en moyenne. Le DTCA contient une information la plupart du temps unilatérale, concentrée sur les avantages. Chaque année aux Etats-Unis, 8,5 millions de consommateurs sont servis par DTCA, exigent et obtiennent le médicament qu'ils veulent. Pfizer remarque qu'un médicament exigé par le patient – à tort ou à raison – est pris deux fois plus sûrement (voir la campagne actuelle d'affiches sur la migraine chez nous!). Les inhibiteurs de la

COX-2 lourdement promus par DTCA ont quadruplé leur marché en l'an 2000. Le budget 2003 de Pfizer comportait 87,6 millions de dollars pour le DTCA du célécoxibe. Le DTCA peut être bon pour l'industrie pharmaceutique, mais pas autant pour les patients. – *Hollon MF. Direct-to-consumer advertising. A haphazard approach to health promotion. JAMA 2005;293:2030-3. – Kravitz RL, et al. Influence of patients' requests for direct-to-customer advertised antidepressants. JAMA 2005;293:1995-2002.*

Bill Gates – le Robin des Bois du 20^e siècle? Il donne plus de 7,5 milliards aux pauvres, 4,2 milliards pour des projets sanitaires, en tout plus de 28 milliards – et reste malgré cela l'homme le plus riche du monde. La Reine d'Angleterre lui a récemment octroyé le statut d'honorary knight. La «Bill and Melinda Gates Foundation», la fondation de bienfaisance la plus importante au monde, repose sur un capital de 28,8 milliards. Cette fondation a déployé une «activité catalytique»: les 50 millions qu'elle a consacré à un vaccin antimalarique ont été pratiquement doublés par les contributions totales – et le monde est plein de gens qui le conseillent, obtiennent une part du gâteau et voudraient tout faire mieux. – *Bill Gates: a 21st century Robin Hood? [editorial]. Lancet 2005;365:911.*

Existe-t-il une association? Un homme de 63 ans arrive en ambulance après un collapsus dans les toilettes. Il est livide et somnolent, il a des sueurs froides et se plaint d'une douleur thoracique écrasante. Sa tension artérielle est à 85/40 mm Hg, ses pulsations sont à 50/min. L'ECG montre une surélévation de 4 mm du segment ST sur toutes les dérivations thoraciques. Le personnel soignant prépare déjà la thrombolyse. Les bruits cardiaques sont sans particularité, le pouls est faible mais partout palpable et symétrique. Le status neurologique est en ordre. La seringue pour la thrombolyse est connectée – et le patient dit qu'il ne sent plus ses jambes et ne peut plus les mouvoir. La sensibilité et le sens vibratoire sont effectivement absents, tout comme les réflexes rotuliens et achilléens, et ce patient ne peut pratiquement plus bouger ses membres inférieurs. Sa TA baisse encore, il reçoit du métaraminol et de la dobutamine; il se réveille et dit qu'il sent de nouveau ses jambes et peut les bouger. Thrombolyse ou pas thrombolyse: telle est la question ... (Pour la solution voir page 988)