

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
21. Jahrgang · Heft 8
August 2003

Herausgegeben von

Prof. Dr. med.
Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c.
Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Paul Schölmerich, Mainz

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Alexandra Hennemann
Bettina Polk
Birkenwaldstraße 44
70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-
gesellschaft.de
Internet: <http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Helmut Helwig, Freiburg
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. J. Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht, Homburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

**Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart**

Editorial

Susanne Heinzl, Stuttgart
Neue Leitlinien zur Thromboembolie-Prophylaxe 225
Wie hilfreich sind sie?

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Christian Trautwein, Hannover
Adefovirdipivoxil bei chronischer Hepatitis-B-Infektion 226

Übersichten

Christian Lenz, Klaus F. Waschke und
Thomas Frietsch, Mannheim
Auf dem Weg zum künstlichen Blut? 233
Stand der Forschung bei sauerstofftragenden Blutersatzmitteln

Jürgen Schölmerich, Regensburg
**Gesundheitsökonomische Aspekte der Therapie von
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** 242

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien 248
GUSTO V: Kombinierte Reperfusionstherapie auch nach 1 Jahr ohne Überlebensvorteil
Koronarstennts: Folsäure unwirksam?
Bluthochdruck und KHK: Verapamil- und Atenolol-basierte Therapie vergleichbar wirksam
Sekundärprävention ischämischer Ereignisse: Clopidogrel bei Diabetikern besser
wirksam als Acetylsalicylsäure?
Schlaganfallprävention: Ximelagatran mindestens gleich wirksam wie Warfarin
Candesartan: Migräneprophylaxe mit einem Angiotensin-Rezeptorenblocker
NMDA-Antagonist: Memantin bei vaskulärer Demenz
Retrospektive Studie: Nichtsteroidale Antirheumatika und zerebrale Blutungen
Parkinson-Behandlung: Doch keine Neuroprotektion?

Therapiehinweise 254
LDL-Cholesteroll: Besser deutlich unter 100 mg/dl?
HIV-Therapie: Resistenzen von Anfang an vermeiden
Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten: Welche Indikationen bleiben übrig?

Impressum 256

Beilagenhinweis:

Arzneimitteltherapie express Nr. 68, 69 und 70.
Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Neue Leitlinien zur Thromboembolie-Prophylaxe

Wie hilfreich sind sie?

Anfang Mai 2003 wurde als S2-Leitlinie auf der Homepage der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (www.awmf.org) die neue Leitlinie „Stationäre und ambulante Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie“ veröffentlicht. Diese Leitlinie wurden gemeinsam von 21 Fachgesellschaften und Berufsverbänden erstellt. Bei einer S2-Leitlinie (Leitlinie der Stufe 2) werden vorhandene Leitlinien der Stufe 1 in einem der bewährten normalen Konsensus-Verfahren beraten und als Leitlinien der Stufe 2 verabschiedet.

Die Experten waren sich bei dieser Leitlinie darin einig, dass die Indikation zur perioperativen Thromboembolie-Prophylaxe in Abhängigkeit von expositionellen und dispositionellen Risikofaktoren geprüft werden muss und dass zusätzlich zu physikalischen und physiotherapeutischen Maßnahmen bei Patienten mit mittlerem und insbesondere bei Patienten mit hohem Thromboembolie-Risiko eine medikamentöse Thromboembolie-Prophylaxe angezeigt ist. Die bisherigen Leitlinien wurden in der Aufzählung der dafür geeigneten Arzneimittel um Fondaparinux ergänzt, das seit einiger Zeit für die Thromboembolie-Prophylaxe in der elektiven und nicht-elektiven Hochrisiko-Chirurgie zugelassen ist.

Jeder, der schon einmal an der Erstellung von Leitlinien oder Therapieempfehlungen beteiligt war, weiß, wie schwierig es ist, die Meinung von 21 verschiedenen Experten-Gruppierungen „unter einen Hut zu bekommen“. Nichtsdestotrotz sollte dies aber nicht dazu führen, dass letztendlich kaum noch konkrete Aussagen gemacht werden, denn genau diese erwartet der Anwender ja von Leitlinien. Gerade vor dem Hintergrund der alles erschlagenden Kostendiskussion benötigt man fachbezogene Argumente, um die eine oder andere Vorgehensweise begründen zu können.

Wer nun allerdings in diesen Thromboembolie-Prophylaxe-Leitlinien Hinweise sucht, wann welches Prophylaktikum besonders gut geeignet ist, tut sich schwer. Die in der Leitlinie enthaltenen

Ausführungen zu den geeigneten Substanzen gehen wenig über die Ausführungen in einem guten Pharmakologie-Lehrbuch hinaus. So heißt es beispielsweise im Unterkapitel der niedermolekularen Heparine: „Die niedermolekularen Heparine sind keine einheitliche Substanzgruppe. Sie haben unterschiedliche antithrombotische Wirksamkeiten und Dosierungsempfehlungen. Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit der verschiedenen niedermolekularen Heparine werden durch kontrollierte klinische Studien bei Patienten mit unterschiedlichen Thrombose-Risiken gewonnen. Eine Reihe von niedermolekularen Präparaten haben sich bei Patienten mit niedrigem, mittlerem bzw. hohem Risiko als wirksame und verträgliche Form der medikamentösen Thromboembolie-Prophylaxe erwiesen. Einzelne haben sich bei pauschalierter Dosierung im Hochrisikobereich als effizient erwiesen, andere werden hier gewichtsadaptiert verabreicht. Präparate-spezifische Unterschiede sind deshalb zu beachten.“ Mit dieser Aneinanderreihung von Allgemeinplätzen lässt sich in der Praxis leider wenig anfangen. Man hätte sich gerade von einer Leitlinie dezidierte Aussagen dazu erwünscht, wann welche Substanz sinnvoll ist.

Konkreter werden die Leitlinien nur im Kapitel über medikamentöse Thromboembolie-Prophylaxe und *rückenmarknahe Anästhesie*, hier werden die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin zu den Zeitintervallen zwischen Anästhesie-Einleitung und/oder Katheter-Entfernung einerseits sowie Applikation der medikamentösen Thrombose-Prophylaxe andererseits aufgelistet.

Immerhin: Es ist geplant, die vorliegenden Leitlinien als nächsten Schritt in eine so genannte S3-Leitlinie weiterzuentwickeln, von der man sich dann möglicherweise hilfreiche Inhalte versprechen darf.

Susanne Heinzl

sheinzl@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Adefovirdipivoxil bei chronischer Hepatitis-B-Infektion

Christian Trautwein, Hannover

Mit der Einführung von Adefovirdipivoxil im April 2003 steht zur Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion in Deutschland erstmalig ein Nucleotid-Analogon zur Verfügung. Klinische Studien zeigen, dass die Therapie mit Adefovirdipivoxil (Hepsera®) – analog zum Nucleosid-analogon Lamivudin (Zeffix®) – von den Patienten sehr gut vertragen wird und das Medikament schnell und wirksam die HBV-Replikation hemmt. Dadurch kommt es zu einer histologischen und biochemischen Hemmung der Progression der Lebererkrankung. Dies gilt für Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion mit und ohne Leberzirrhose und auch bei Vorliegen einer YMDD- (Lamivudin-Resistenz) oder preCore-Stop-Mutation (HBeAg-negativ) im HBV-Genom. Im Gegensatz zur Lamivudin-Therapie kommt es unter der Therapie mit Adefovirdipivoxil zu keiner Selektion von Mutanten im Bereich des YMDD-Motivs der HBV-Polymerase. Ein Nachteil: Adefovirdipivoxil ist im Vergleich zu Lamivudin fünfmal teurer. Daher sollte streng geprüft werden, welches der beiden Medikamente primär zum Einsatz kommt. Sollte jedoch unter einer Lamivudin-Therapie eine Resistenzmutante selektioniert werden, steht jetzt mit Adefovirdipivoxil eine potente Alternative zur Verfügung, um die Virusreplikation und damit die Progression der Lebererkrankung zu hemmen.

Arzneimitteltherapie 2003;21:226-31.

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist das am längsten bekannte der bisher fünf entdeckten Hepatitis-Viren. Nach Infektion kann es – abhängig von der Aktivität des Immunsystems – zu einem chronischen Verlauf der Virusinfektion kommen. Die chronische Hepatitis definiert sich über eine Nekrose und Entzündung mit oder ohne Zeichen von Fibrose in der Leber über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten. Während das Risiko eines chronischen Verlaufs bei perinataler Übertragung bei fast 100 % liegt, beträgt die Chronifizierungsrate bei einem immunkompetenten Erwachsenen nur etwa 5 %. Weltweit leiden etwa 350 Millionen Menschen an einer chronischen Hepatitis-B-Infektion.

Der chronische Krankheitsverlauf kann in etwa 30 % der Fälle zu einer Leberzirrhose mit Komplikationen wie portaler Hypertension oder Dekompensation der Leberfunktion sowie zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) führen. Allerdings existieren auch blande Verläufe mit sehr geringer Virusreplikation ohne nachweisba-

re biochemische entzündliche Aktivität (normwertige Transaminasen) – der so genannte „asymptomatische HBsAg-Trägerstatus“. Die Indikation zur Therapie der chronischen HBV-Infektion sollte daher anhand des klinischen, biochemischen, virologischen und möglichst des histologischen Befunds gestellt werden. Ansprechparameter auf eine Therapie sind der Nachweis von anti-HBe (teilweises Ansprechen, partial response) und anti-HBs (komplettes Ansprechen, complete response) bei Transaminasen-Normalisierung bzw. bei HBeAg-negativen Patienten der Abfall der HBV-DNS, die Normalisierung der Transaminasen und das Auftreten von anti-HBs (complete response). Zusätzlich kann der Erfolg durch die Leberhistologie dokumentiert werden.

Stand der HBV-Therapie vor Einführung von Adefovirdipivoxil

Bereits vor der Einführung von Adefovirdipivoxil standen zur Therapie der

chronischen Hepatitis B zwei prinzipielle Therapieoptionen zur Verfügung: *Interferon* und das orale Nucleosid-Analogon *Lamivudin*. Aufgrund der Erfahrung mit diesen beiden Medikamenten wurden *Prognosefaktoren* erarbeitet, mit denen die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens abgeschätzt werden kann und die somit bei der Entscheidung, welche Therapie primär sinnvoll ist, helfen.

Für eine primäre Therapie mit Interferon sprechen: kurzer Infektionsverlauf, hohe Transaminasen (> 5fach der Norm) bei mäßiger HBV-DNS (< 200 pg/ml), HBeAg-positiver Status und das Fehlen von Kontraindikationen für eine Interferon-Therapie. Die Erfolgchancen belaufen sich dann auf etwa 40 %, daher sollte bei diesen Patienten eine Interferon-Therapie disku-

Prof. Dr. med. C. Trautwein, Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie & Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, E-Mail: trautwein.christian@mh-hannover.de

tiert werden (Abb. 1). Liegen allerdings negative Interferon-Prognosekriterien wie ein langer Verlauf mit möglicherweise perinatal erworbener HBV-Infektion, eine fortgeschrittene Leberzirrhose (Child B oder C) oder eine hohe HBV-Viruskonzentration bei relativ niedrigen Transaminasen (< 2fach der Norm) vor, sollte in der Regel primär ein orales Nucleosid- oder Nucleotid-Analogon zum Einsatz kommen [19].

Bei der Mehrzahl der Patienten führt Lamivudin zu einer wirksamen Reduzierung der entzündlichen Aktivität (biochemisch und histologisch). Die Dauer der Behandlung ist noch nicht abschließend geklärt. Es gibt aber Hinweise dafür, dass versucht werden kann, die Therapie mit Nucleosid-Analoga bei Patienten mit nicht perinatal erworbener Infektion sechs Monate nach HBe-Serokonversion abzusetzen. Patienten mit preCore-Mutanten (HBeAg-negativ) oder fortgeschrittenem Leberumbau profitieren möglicherweise von einer langfristigen Behandlungsdauer [5, 20] (Abb. 1).

Ein entscheidender *Nachteil* der Lamivudin-Therapie ist die Resistenzentwicklung durch Selektion von Virusmutanten unter der Therapie. Hierfür ist eine Mutation im so genannten YMDD-Motiv des Polymerase-Gens verantwortlich. Innerhalb des ersten Jahres treten unter der Therapie bei etwa 10 bis 20 % der Patienten Lamivudin-resistente Stämme im Serum auf. Nach drei Jahren weisen etwa 50 % der behandelten Patienten einen gegen Lamivudin resistenten Virusstamm auf. Auch nach Selektion resistenter Stämme kann es unter Fortführung der Therapie noch zur Normalisierung der Transaminasen und zur Serokonversion kommen; es sind aber auch hochprogrediente Verläufe unter einer Lamivudin-Therapie (bei kombinierten Mutationen) beobachtet worden [3]. Ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von YMDD-Mutationen scheint bei Patienten mit erhöhten Transaminasen, hoher HBV-DNS, HBeAg-positivem Status und vorheriger Therapie mit einem anderen Nucleosid-Analogon (z. B. Famciclovir) oder Interferon zu bestehen [11].

Nachdem bereits Lamivudin zur Therapie der chronischen Hepatitis-Infektion zugelassen ist, stellt sich nach der Zulassung von Adefovirdipivoxil (Hepsera®) die Frage, welche möglichen Vorteile eine zweite Substanz aus einer ähnlichen Substanzgruppe bringt und wo die Indikationsgebiete der neuen Substanz liegen. Aus diesem Grund soll im Folgenden auf verschiedene Aspekte der Substanz Adefovirdipivoxil eingegangen werden.

Wirkungsprinzip und Pharmakokinetik

Adefovirdipivoxil (9-[2-(Bispivaloyloxymethyl-phosphonyl-methoxyethyl)-adenin]) ist ein zur oralen Einnahme konzipiertes Prodrug des aktiven Wirkstoffs Adefovir (PMEA) aus der Wirkstoffklasse der antiviral wirkenden Nucleotid-Analoga (Abb. 2). Nach Aufnahme von Adefovirdipivoxil über den Gastrointestinaltrakt wird es sehr schnell in Adefovir umgewandelt und von den Zellen aufgenommen. Knapp 60 % der eingenommenen Menge werden nahrungsunabhängig resorbiert. *Maximale Serumkonzentrationen* können in der Regel nach 1,75 Stunden (0,58–4,0 h) gemessen werden. Die *terminale Eliminationshalbwertszeit* im Serum beträgt 6 bis 7,5 Stunden. Allerdings liegt die *intrazelluläre Halbwertszeit* bei 12 bis 36 Stunden, daher ist eine tägliche Gabe von Adefovirdipivoxil ausreichend, um therapeutische Wirkspiegel aufzubauen [1].

Adefovir wird über einen aktiven Transportmechanismus in das Innere der Zellen aufgenommen. Da Adefovir in seiner Struktur eine Phosphorsäure besitzt, bedarf es in den Körperzellen der Patienten nur noch *zwei* weiterer Phosphorylierungsschritte zur Umwandlung in seine aktive Form Adefovirdiphosphat. Dies ist von potenziellem Vorteil, da bei Nucleosid-Analoga wie beispielsweise Lamivudin noch alle *drei* Phosphorylierungsschritte erforderlich sind. In der Zelle konkurriert Adefovirdiphosphat direkt mit dem natürlichen Substrat (Desoxyadenosintriphosphat, dATP) um die Bindung an die virale DNS-Polymerase. Nach seinem Einbau in den wachsenden DNS-Strang führt es zu einer *Blockade der Synthese* und zu einem *Strangabbruch* [18]. Adefovir wird praktisch vollständig und unverändert über die Nieren eliminiert, und zwar durch eine Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion. Eine Dosisanpassung ist erst ab einer Creatinin-Clearance von unter 50 ml/min notwendig. Alle Untersuchungen zeigen, dass Adefovir nicht in der Leber metabolisiert wird. Dies bedeutet, dass es zu keiner Interaktion von Adefovir mit dem Cytochrom-

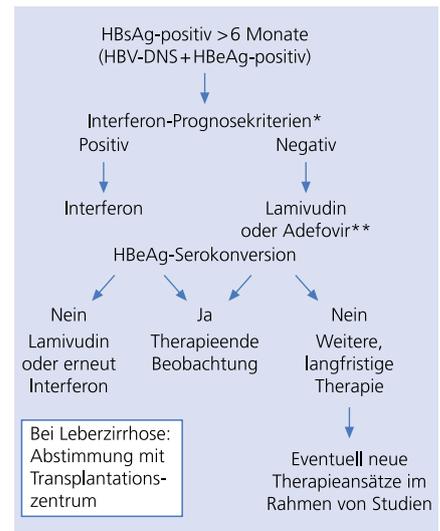


Abb. 1. Mögliches therapeutisches Vorgehen bei chronischer Hepatitis-B-Virus-Infektion

* positive Interferon-Prognosekriterien sind: hohe Transaminasen (> 5fach der Norm), niedrig-mäßige HBV-DNS (< 200 pg/ml), Infektion im Erwachsenenalter, kurzer Verlauf seit Infektion, weibliches Geschlecht

** Risikofaktoren für die Selektion resistenter YMDD-Mutanten unter Lamivudin-Therapie sind: hohe Transaminasen, hohe HBV-DNS im Serum, HBeAg positiv, vorherige Therapie (z. B. mit Famciclovir); Adefovir kann dann (ebenso wie bei nachgewiesener Lamivudin-Resistenz) als Mittel der ersten Wahl sinnvoll sein.

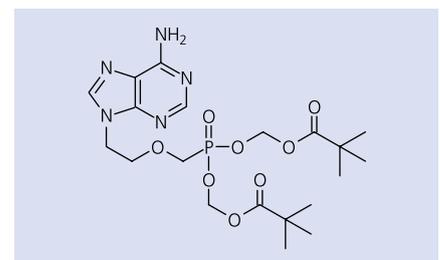


Abb. 2. Adefovirdipivoxil

rase. Nach seinem Einbau in den wachsenden DNS-Strang führt es zu einer *Blockade der Synthese* und zu einem *Strangabbruch* [18]. Adefovir wird praktisch vollständig und unverändert über die Nieren eliminiert, und zwar durch eine Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion. Eine Dosisanpassung ist erst ab einer Creatinin-Clearance von unter 50 ml/min notwendig. Alle Untersuchungen zeigen, dass Adefovir nicht in der Leber metabolisiert wird. Dies bedeutet, dass es zu keiner Interaktion von Adefovir mit dem Cytochrom-

Tab. 1. Gepoolte Ergebnisse therapiebedingter unerwünschter Nebenwirkungen (10 mg Adefovirdipivoxil versus Plazebo); die Unterschiede zwischen Adefovirdipivoxil und Plazebo sind nicht signifikant [6, 9].

Unerwünschtes Ereignis	Adefovirdipivoxil 10 mg (n = 294)	Plazebo (n = 228)
Asthenie	13 %	14 %
Kopfschmerzen	9 %	10 %
Bauchschmerzen	9 %	11 %
Übelkeit	5 %	8 %
Flatulenz	4 %	4 %
Diarrhö	3 %	4 %
Dyspepsie	3 %	2 %

Tab. 2. Einfluss von Adefovirdipivoxil auf die Nierenfunktion, gepoolte Ergebnisse (10 mg Adefovirdipivoxil [ADV] versus Plazebo [6, 9])

Parameter	ADV 10 mg (n = 294)	Plazebo (n = 228)
↑Serumcreatinin ≥ 0,3 mg/dl über dem Ausgangswert	4 %	2 %
↑Serumcreatinin ≥ 0,5 mg/dl über dem Ausgangswert	0 %	0 %
Serumphosphor < 2,0 mg/dl	0 %	0 %

P450-Enzymsystem der Leber kommt. Daher ist bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion auch keine Dosisanpassung notwendig [8].

Nebenwirkungsprofil

Adefovirdipivoxil wurde in mehreren großen Phase-II- und -III-Studien bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion eingesetzt. Hierbei wurden Patienten mit histologisch und biochemisch entzündlicher Aktivität ohne und mit preCore-Mutante eingeschlossen. Außerdem erfolgte die Therapie von Patienten mit Leberzirrhose vor und nach Lebertransplantation und Patienten mit YMDD-Mutante im Polymerase-Motiv sowie mit HIV-Koinfektion. Bei der zugelassenen Dosierung von 10 mg/Tag waren die häufigsten Nebenwirkungen Asthenie, Kopf- und Bauchschmerzen (Tab. 1). Allerdings traten die Nebenwirkungen im Vergleich zur Plazebo-Gruppe nicht vermehrt auf. Zusammenfassend wurde in allen Studien Adefovirdipivoxil *sehr gut vertragen* und auch bei den biochemischen Parametern gab es keine signifikanten

Unterschiede im Vergleich zur Plazebo-Gruppe [2, 6, 9].

Einer der wesentlichen Vorbehalte gegen Adefovirdipivoxil war seine mögliche *nephrotoxische Wirkung* (Tab. 2). Die Substanz wurde zur Therapie der HIV-Infektion initial in einer Dosierung 120 mg/Tag getestet. Darunter wurden teilweise Einschränkungen der Nierenfunktion beobachtet. Im Rahmen der Phase-III-Studie bei HBeAg-positiven Patienten wurde ein Therapiearm mit 30 mg/Tag eingeschlossen. Unter dieser Therapie – im Gegensatz zur 10 mg/Tag Dosierung – kam es im Vergleich zur Plazebo-Gruppe häufiger zu reversiblen Einschränkungen der Nierenfunktion. Unter der Dosierung von 10 mg Adefovirdipivoxil/Tag wurde bei insgesamt vier Patienten ein Anstieg der Serum-Creatinin-Werte beobachtet, der zum Absetzen der Therapie führte. Einer von 492 Patienten zeigte nach 96 Wochen Therapie eine längerfristige Erhöhung des Serum-Creatinin-Werts. Nach Absetzen von Adefovirdipivoxil war die Veränderung vollständig reversibel. Bei den übrigen drei Patienten (3 von 324) handelte es sich um den spe-

ziellen Einsatz von Adefovirdipivoxil vor und nach *Lebertransplantation*. Bei diesem Patientenkollektiv liegen meist mehrere kumulative Risikofaktoren für eine Einschränkung der Nierenfunktion vor. Daher sollte bei Patienten vor und nach Lebertransplantation bei einer Adefovirdipivoxil-Therapie der Einfluss auf die Nierenfunktion sorgfältig kontrolliert werden.

Wirksamkeit bei chronischer Hepatitis-B-Infektion

In zwei Phase-III-Studien wurde Adefovirdipivoxil bei Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion geprüft. Im Rahmen dieser beiden multizentrischen Studien (HBeAg-negative und

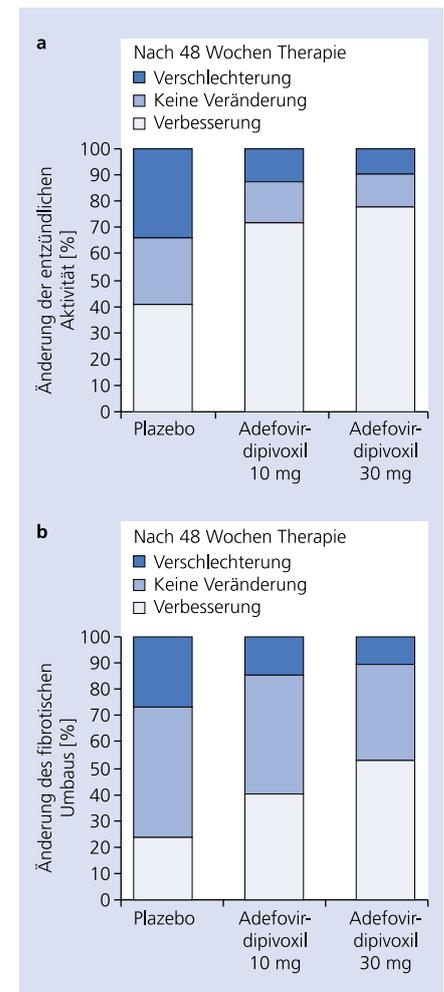


Abb. 3. Adefovirdipivoxil bei HBeAg-positiven Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Virus-Infektion: Einfluss der Adefovirdipivoxil-Therapie (10 bzw. 30 mg/Tag versus Plazebo) über 48 Wochen auf die Leberhistologie, a) entzündliche Aktivität, b) Fibrose [9]

HBeAg-positive Patienten) wurden insgesamt 700 Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion betreut [6, 9].

In die dreiarmlige Studie zur Therapie HBeAg-positiver Patienten wurden 515 Patienten eingeschlossen, die mit 30 mg Adefovirdipivoxil, 10 mg Adefovirdipivoxil oder Plazebo über 48 Wochen behandelt wurden [9]. Der primäre Endpunkt der Studie war der Einfluss von Adefovirdipivoxil auf die histologische Aktivität in der Leber. In beiden Adefovirdipivoxil-Armen kam es im Vergleich zur Plazebo-Gruppe zu einer signifikanten Hemmung der Entzündung und des Umbaus in der Leber. Die Unterschiede zwischen den beiden Adefovirdipivoxil-Gruppen waren nicht signifikant, wengleich die 30-mg-Gruppe insgesamt besser abschnitt (Abb. 3). Mit der histologischen Verbesserung ging eine signifikante Reduktion der HBV-DNS-Serumkonzentrationen und der Aminotransferasen einher.

Die zweite zweiarmige Studie (n = 185) diente der Untersuchung der Wirksamkeit von Adefovirdipivoxil bei HBeAg-negativen Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion. Die Patienten wurden für 48 Wochen mit 10 mg Adefovirdipivoxil/Tag oder Plazebo behandelt [6]. Die Studie wurde analog zur Studie der HBeAg-positiven Patienten durchgeführt. Es konnte ein signifikanter Einfluss von Adefovirdipivoxil im Vergleich zur Plazebo-Gruppe bezüglich der Reduktion der entzündlichen Aktivität und des Umbaus in der Leber dokumentiert werden (Abb. 4). In der Adefovirdipivoxil-Gruppe kam es zu einer Reduktion der HBV-DNS (Kopien/ml) im Serum um 3,9 log₁₀, und auch die Normalisierung der Serumtransaminasen war in der Adefovirdipivoxil-Gruppe im Vergleich mit der Plazebo-Gruppe signifikant höher.

Wirksamkeit bei chronischer Hepatitis-B-Infektion bei speziellen Patientenkollektiven

Neben den beiden Phase-III-Studien wurde Adefovirdipivoxil häufig bei Patienten eingesetzt, bei denen eine resistente Mutante im YMDD-Motiv des

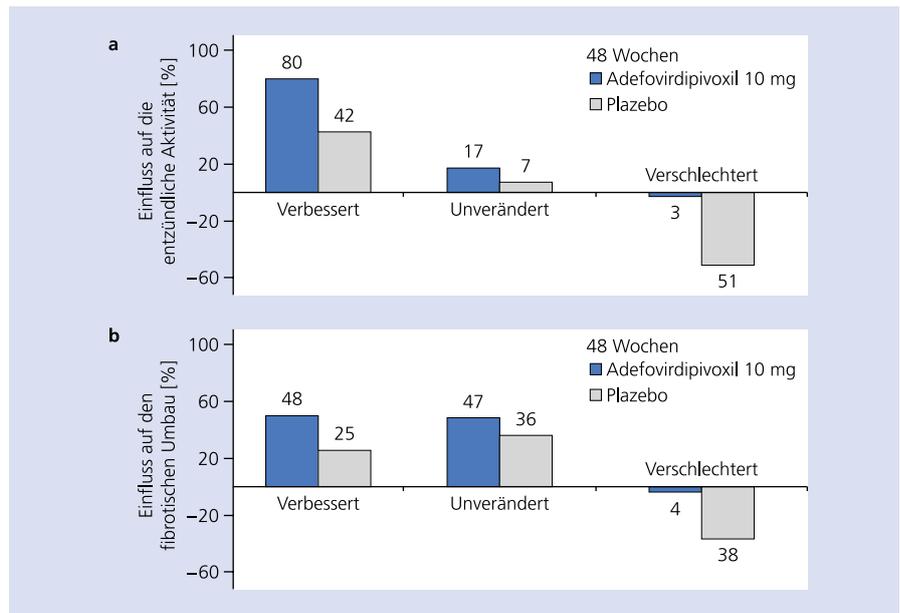


Abb. 4. Adefovirdipivoxil bei HBeAg-negativen Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Virus-Infektion: Erfolg der Adefovirdipivoxil-Therapie (10 mg/Tag versus Plazebo) über 48 Wochen auf die Leberhistologie, a) entzündliche Aktivität, b) Fibrose [6]

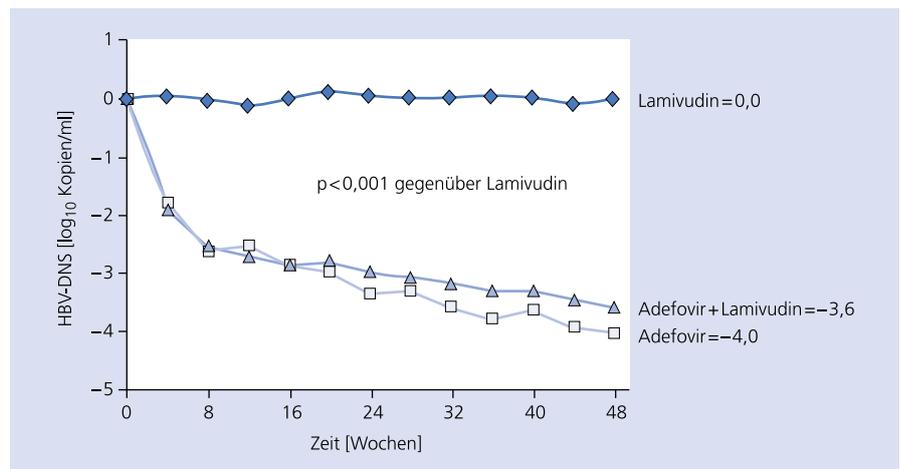


Abb. 5. Einfluss von Adefovir auf die HBV-DNS bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion, kompensierter Leberzirrhose und Lamivudin-Resistenz (LAM = Lamivudin, ADV = Adefovirdipivoxil)

Polymerase-Gens unter Lamivudin-Therapie selektioniert wurde. Hierbei wurden insbesondere Patienten analysiert, bei denen bereits eine kompensierte oder dekomensierte Leberzirrhose vorlag, eine Lebertransplantation geplant oder durchgeführt wurde oder eine Ko-Infektion mit dem HI-Virus vorlag.

Bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion, kompensierter Leberzirrhose und Lamivudin-Resistenz wurde eine dreiarmlige, randomisierte multizentrische Studie (n = 59) durchgeführt. Die

Patienten wurden entweder mit Lamivudin allein weiterbehandelt, oder erhielten zur laufenden Lamivudin-Medikation zusätzlich Adefovir oder aber nur Adefovir als Monotherapie [14, 15]. In der Adefovir- und der Adefovir-Lamivudin-Gruppe kam es zu einer ~4 log₁₀-Reduktion der HBV-DNS (Kopien/ml) im Serum (Abb. 5), die mit einer signifikanten Reduktion der Serumtransaminasen im Vergleich zur fortgesetzten Lamivudin-Monotherapie-Gruppe einherging (Tab. 3). Zusätzlich konnten in der Adefovir- oder Adefovir/

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Tab. 3. Adefovir bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion, kompensierter Leberzirrhose und Lamivudin-Resistenz (LAM = Lamivudin einmal täglich 100 mg, ADV = Adefovirdipivoxil einmal täglich 10 mg, ALT: Alanin-Aminotransferase, ULN: oberer Grenzwert des Referenzbereichs [upper limit of normal])

	ADV (n = 19)	ADV+LAM (n = 20)	LAM (n = 19)
Baseline			
Median der Viruskonzentration (HBV-DNS) [\log_{10} Kopien/ml]	8,4	7,9	8,2
Mediane ALT-Spiegel [xULN]	2,3	1,9	1,9
Vorangegangene Lamivudin-Therapie [Monate]	37	29,5	24
Woche 48			
Normalisierung des ALT-Spiegels	9 (47 %)	10 (53 %)	1 (5 %)
Median der Veränderung des ALT-Spiegels [IU/l]	- 51	- 25	0
Verschwinden von HBeAg	3 (16 %)	3 (17 %)	0 %
HBeAg-Serokonversion	2 (11 %)	1 (6 %)	0 %

Lamivudin-Gruppe signifikant mehr Patienten mit HBeAg-Serokonversion und Transaminasen-Normalisierung beobachtet werden als unter fortgesetzter Lamivudin-Monotherapie.

Ähnliche Studien wurden außerdem bei Patienten mit dekomensierter HBV-Zirrhose durchgeführt. Hier wurde analog Adefovirdipivoxil zusätzlich zu Lamivudin gegeben. Alle Patienten profitierten von der zusätzlichen Adefovirdipivoxil-Therapie (HBV-DNS, biochemische Werte, Child-Pugh-Klassifikation) [10, 13].

Im Rahmen einer großen offenen Studie wurden Patienten, bei denen eine Lamivudin-resistente chronische HBV-Infektion vorlag, vor (n = 126) und nach (n = 196) Lebertransplantation mit Adefovirdipivoxil behandelt [12, 16, 17]. Nach 96 Wochen Therapie kam es bei den Pa-

tienten vor und nach Lebertransplantation zu einer > 4 \log_{10} -Reduktion der HBV-DNS (Kopien/ml) (Abb. 6) und zu einem signifikanten Ansprechen der klinischen Parameter (Child-Pugh-Kriterien), sodass in der Patientengruppe vor Lebertransplantation bei einem Teil der Patienten die Transplantation sogar vermieden werden konnte.

Resistenzentwicklung unter der Therapie mit Adefovirdipivoxil

Im Gegensatz zu Lamivudin kam es im Rahmen der bisher bekannten Studien unter der Therapie mit Adefovirdipivoxil zu keiner häufigen Selektion bestimmter Mutanten im Bereich des HBV-Genoms, insbesondere der kodierenden Region des HBV-Polyme-

rase-Gens. Diese Beobachtung gilt für Patienten, die mit einem Wild-Typ-HBV-Virus, einem Virus mit einer pre-Core-Mutante oder einer Mutante im Bereich des YMDD-Motivs infiziert sind [4, 7, 10].

Allerdings sind zwei Einzelfälle bekannt, bei denen eine Mutation im Bereich des Polymerase-Gens selektioniert wurde, die mit einem Nicht-Ansprechen auf eine Therapie mit Adefovirdipivoxil assoziiert war. Dieser Effekt konnte durch komplementäre Zellkulturexperimente bestätigt werden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass in seltenen Fällen eine HBV-Mutante unter der Gabe von Adefovirdipivoxil selektioniert werden kann, dies jedoch im Vergleich zur Therapie mit Lamivudin deutlich seltener vorkommt. Zusätzlich zeigen die Einzelfallbeispiele ein Ansprechen bei Vorliegen der Adefovirdipivoxil-abhängigen Mutante auf Lamivudin. Abzuwarten bleibt, ob beide Resistenz-Mutanten parallel im HBV-Genom selektioniert werden können.

Bei den Patienten mit chronischer HBV-Infektion und Lamivudin-Resistenz wurde zusätzlich der Einfluss der Adefovirdipivoxil-Therapie auf die YMDD-Mutation untersucht. Bei etwa einem Viertel aller Patienten war nach einer 16-wöchigen Therapie mit Adefovirdipivoxil keine YMDD-Mutante im HBV-Polymerasegen mehr nachweisbar [15]. Dies deutet darauf hin, dass Adefovirdipivoxil zu einer Re-Selektion des Wild-Typ-HBV-Genoms bei diesen Patienten führt und damit die Replikation der Lamivudin-resistenten Stämme wirksam inhibiert.

Qual der Wahl: Adefovirdipivoxil versus Lamivudin

Adefovirdipivoxil ist seit 15. April 2003 in Deutschland zur Therapie der chronischen HBV-Infektion eingeführt. Die Therapiekosten belaufen sich auf etwa 780 €/Monat. Damit ist die Therapie mit Adefovirdipivoxil gegenüber Lamivudin (150 €/Monat) etwa fünfmal so teuer. Beide Medikamente haben ein vergleichbares, sehr günstiges Nebenwirkungsprofil.

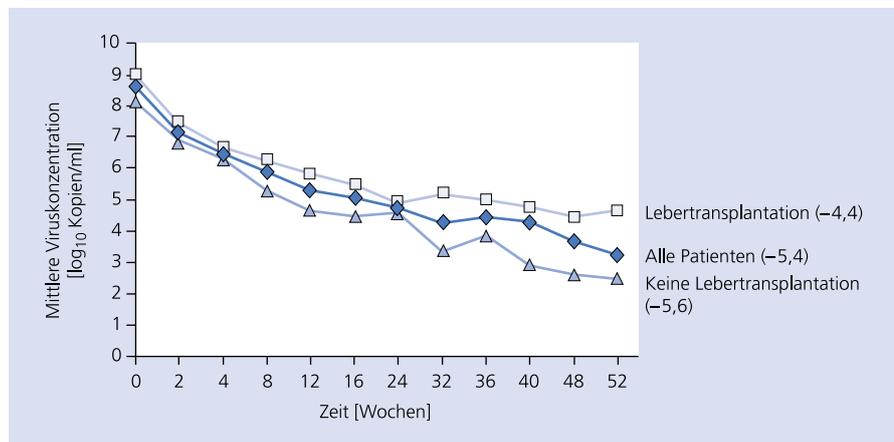


Abb. 6. HBV-DNS-Serumwerte bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion vor und nach Lebertransplantation unter einer Therapie mit 10 mg Adefovirdipivoxil/Tag.

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Der Nachteil von Lamivudin im Vergleich zu Adefovirdipivoxil ist, wie erwähnt, das hohe Risiko der Selektion einer Mutation im Bereich des YMDD-Motivs des HBV-Polymerasesgens. Allerdings kann die Selektion einer Mutation unter Lamivudin-Therapie durch regelmäßige Serumkontrollen einfach erkannt werden. Daher kann bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion überlegt werden, primär mit der preisgünstigeren Lamivudin-Therapie zu beginnen. Kommt es unter der Behandlung mit Lamivudin zu der Selektion einer YMDD-Mutation, die mit einem erneuten Anstieg der HBV-DNS und Transaminasen einhergeht, sollte die Indikation zum Wechsel auf die Therapie mit Adefovirdipivoxil gestellt werden.

Dieses Vorgehen kann bei Patienten mit HBV-induzierter Child-B- und -C-Zirrhose und absehbarer Indikation für eine Lebertransplantation problematisch sein. Hier kann die Selektion einer YMDD-Mutante unter einer möglichen Lamivudin-Therapie erneut zu einer Progression der Leberzirrhose führen. Daher sollte bei diesem Patientenkollektiv in Absprache mit einer Spezialambulanz die primäre Indikation für Lamivudin oder Adefovirdipivoxil gestellt werden.

Fazit

Die Einführung von Adefovirdipivoxil zur Therapie der chronischen Hepatitis-B-Infektion stellt eine entscheidende Bereicherung dar. Allerdings kann aufgrund der hohen Kosten das Medikament nicht als First-Line-Therapie bei allen Patienten empfohlen werden. Aus diesem Grunde sollte initial evaluiert werden, welches Konzept – Interferon versus Nucleosid(-tid)-Analogon – bei dem jeweiligen Patienten sinnvoll erscheint. Spricht die Situation für ein Nucleosid(-tid)-Analogon, kann überlegt werden, primär mit Lamivudin zu beginnen (Abb. 1). Entwickelt sich unter Lamivudin eine Resistenz (etwa 15%/Jahr Therapie), sollte bei Progredienz der Lebererkrankung unmittelbar auf Adefovirdipivoxil gewechselt werden. Eine Ausnahme stellen Patienten

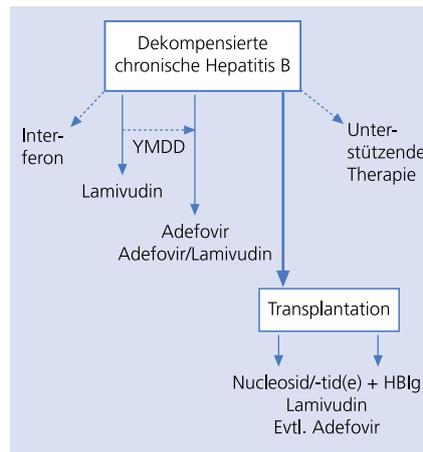


Abb. 7. Therapeutische Alternativen bei Patienten mit dekompensierter HBV-induzierter Lebererkrankung

mit HBV-bedingter Leberzirrhose und einem klinischen Stadium Child B und C dar, hier sollte in Spezialambulanzen überlegt werden, ob möglicherweise primär eine Therapie mit Adefovirdipivoxil zum Einsatz kommen kann (Abb. 7).

Literatur

- Balzarini J, Hao Z, Herdewijn P, Johns DG, et al. Intracellular metabolism and mechanism of anti-retrovirus action of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine, a potent anti-human immunodeficiency virus compound. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:1499–503.
- Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, et al. Safety and efficacy of adefovirdipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet* 2001;358:718–23.
- Bock CT, Tillmann HL, Torresi J, Klempnauer J, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutants with enhanced replication by lamivudine treatment after liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:264–73.
- Delaney WE 4th, Edwards R, Colledge D, Shaw T, et al. Cross-resistance testing of anti-hepadnaviral compounds using novel recombinant baculoviruses which encode drug-resistant strains of hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1705–13.
- Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105–17.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, et al. Adefovirdipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800–7.
- Heathcote EJ, Jeffers L, Perrillo R, Wright T, et al. Sustained antiviral response and lack of viral resistance with long term adefovirdipivoxil (ADV) therapy in chronic hepatitis B. *J Hepatology* 2002;61:110A.

- Kearney B, Knight W, Currie G, Beutelspacher D, et al. Adefovirdipivoxil safety and pharmacokinetics in subjects with chronic hepatitis B and in healthy subjects. *J Hepatol* 2002;61:100A.
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, et al. Adefovirdipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808–16.
- Multimer D, Hann HL, Buti M, Strasser S, et al. Significant clinical improvement following the addition of adefovirdipivoxil to lamivudine in decompensated chronic hepatitis B patients with YMDD variant HBV and reduced response to lamivudine – 1 year results. *Hepatology* 2002;36:625A.
- Nafa S, Ahmed S, Tavan D, Pichoud C, et al. Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:1078–88.
- Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, Statler A, et al. Adefovirdipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000;32:129–34.
- Perrillo R, Schiff E, Hann HL, Buti M, et al. The addition of adefovirdipivoxil to lamivudine in decompensated chronic hepatitis B patients with YMDD variant HBV and reduced response to lamivudine – Preliminary 24 week results. *Hepatology* 2001;34:349A.
- Peters M, Hann HW, Martin P, Heathcote E, et al. Adefovirdipivoxil alone or in combination with lamivudine (LAM) suppresses LAM-resistant hepatitis B virus (HBV) replication: 16 weeks interim analysis. *J Hepatology* 2002;36:6A.
- Peters M, Hann HW, Martin P, Heathcote E, et al. Adefovir dipivoxil alone and in combination with lamivudine suppresses YMDD mutant hepatitis B virus replication: 48 week preliminary analysis. *Hepatology* 2002;36:374A.
- Schiff ER, Neuhaus P, Tillmann H, Samuel D, et al. Safety and efficacy of adefovirdipivoxil for the treatment of lamivudine resistant HBV in patients post liver transplantation. *Hepatology* 2001;34:446A.
- Schiff E, Neuhaus P, Tillmann H, Samuel D, et al. Adefovirdipivoxil (ADV) for the treatment of lamivudine in post-liver transplant (OLT) patients. *J Hepatology* 2002;36:32A.
- Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. *Gastroenterology* 2000;118(2 Suppl 1):S83–103.
- Trautwein C, Manns MP. Antivirale Therapie der Virushepatitis. *Internist* 2001;42:913–23.
- Yang H, Westland CE, Delaney WE 4th, Heathcote EJ, et al. Resistance surveillance in chronic hepatitis B patients treated with adefovirdipivoxil for up to 60 weeks. *Hepatology* 2002;36:464–73.

Arzneimittelanwendungen in der Anästhesie

Klinische Pharmakologie und ärztliches Handeln. Von Derk Olthoff (Hrsg.). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2003. XVI, 576 Seiten, 120 Abbildungen, 101 Tabellen, 82 Formeln. Geb. € 99,-.

Erinnern Sie sich auch noch an die unvergleichliche Erbsensuppe Ihrer Großmutter, die von niemandem sonst auch nur annähernd nachgemacht werden konnte? Unter pharmakologisch interessierten Ärzten hält sich hartnäckig die Vorstellung, diese Einschätzung gelte auch für die moderne Anästhesie: Anästhesisten wissen, wie man es macht – aber nicht, warum.

Der Titel des neu erschienenen Buches von Professor Olthoff (Leipzig) und zahlreichen Koautoren hat mich gerade wieder an dieses Vorurteil erinnert. Es ist beileibe kein Kochbuch (vom „Handeln“ findet der Leser kaum etwas), sondern eine sorgfältig recherchierte, zumeist sehr präzise und übersichtliche Darstellung der Ingredienzien.

Es gab Zeiten, da reichte ein einziges Medikament (Äther) aus, eine Revolution in der Chirurgie zu bewirken. In der heutigen Anästhesie quellen die Ablagen und Schubfächer über von einer Vielzahl von Substanzen, Rezepturen und Vorschriften (Letztere unterscheiden sich oft erheblich von einer Abteilung zur anderen), und böartigen Prüfern in den Facharztgesprächen wird nachgesagt, mit pharmakologischen Themen könne jeder noch so gut vorbereitete Kandidat zur Strecke gebracht werden. Es ist demnach sehr zu begrüßen, dass mit dem vorliegenden Werk etwas mehr Klarheit in die pharmakologischen Grundlagen der Anästhesie gebracht wird. Das in zehn Kapitel gegliederte Buch behandelt zunächst die gegenwärtigen Vorstellungen zu den molekularen Mechanismen der Anästhetika-Wirkungen (wirklich Präzises wissen wir aber immer noch nicht ...), gefolgt von einer ausführlichen Zusammenfassung der Grund-

lagen der klinischen Pharmakologie, in denen insbesondere die Ausführungen zur Pharmakogenetik vielen Lesern neue Vorstellungen vermitteln können. Der Hauptteil des Buches befasst sich mit der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Lokal-, Inhalations- und Injektionsanästhetika, Benzodiazepinen, Opioiden und Nichtopioidanalgetika sowie von Muskelrelaxanzien, mit zwei abschließenden Kapiteln zur Anti-Emesis sowie zur Prophylaxe und Behandlung von anaphylaktoiden Reaktionen.

Mir hat die durchgehend klare Darstellung der chemischen Formeln imponiert, viele Abbildungen sind beeindruckend, und die große Zahl von Tabellen werde ich unverzüglich für die akademische Lehre in Anspruch nehmen. Das Buch wird somit einen wichtigen Platz in unserer Bibliothek bekommen – und es wird meine Kolleginnen und Kollegen, die sich auf die Facharztprüfung vorbereiten, verängstigen: Es gibt ja so viel zu lernen! Und doch: meine Großmutter hat immer eine wunderbare Erbsensuppe gekocht ...

*Prof. Dr. Dr. Klaus A. Lehmann,
Köln*

Taschenatlas Neurologie

Von Reinhard Rohkamm (Hrsg.). 2., neu bearb. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart 2003. 450 Seiten, 170 Abbildungen. Kart. € 32,95.

„Was des einen Leid, ist des anderen Freud!“ Dieses Sprichwort kann man auch auf die Neurologie beziehen, in dem Sinne, dass sie so manchen sehr erfreut, anderen jedoch für immer ein Buch mit sieben Siegeln bleiben wird. Für alle, die der zweiten Sorte angehören, gibt es jedoch etwas, das ihnen die Neurologie doch noch schmackhaft machen könnte. Der Taschenatlas von Reinhard Rohkamm eignet sich sehr gut für den ersten Einstieg in die Neurologie oder für alle diejenigen, die aufgrund der Komplexität des Fachgebiets gleich wieder ausgestiegen sind. Er gliedert sich insgesamt in fünf große

Abschnitte. Hierbei bilden die Grundlagen über das ZNS, dessen Gefäßversorgung und das PNS den Anfang, um für die Klinik unabdingbare anatomische und physiologische Kenntnisse zu vermitteln.

Darauf folgt ein Kapitel über Funktionen und Syndrome, in dem Bahn- und Funktionssysteme sowie Leitsyndrome und die jeweilige Pathophysiologie vorgestellt werden. Zum Geruchssinn findet man demnach beispielsweise zunächst eine Darstellung des Riechepithels und des zentralen Verlaufs der Riechbahn, worauf die Erklärungen verschiedener Riechstörungen, klinischer Riechprüfungen und verschiedener pathophysiologischer Aspekte folgen. Alles ist auf einer Seite zusammengefasst. Auf der gegenüberliegenden Seite ist zum besseren Verständnis eine schematische Abbildung hinzugefügt.

Der dritte Abschnitt behandelt verschiedene zerebrale und spinale Krankheiten sowie periphere Neuro- und Myopathien und neuromuskuläre Syndrome. Auch hier werden die Krankheitsbilder kurz und übersichtlich dargestellt durch Aufgliederung in die jeweiligen Symptome, Pathogenese und Therapiekonzepte.

Es folgt ein kurzer Abschnitt über neurologische Untersuchungsmethoden, an den sich ein großzügiger Tabellenanhang anschließt. Hier finden sich äußerst nützliche Tabellen verschiedener Hirnnervenmerkmale, Tremorphänomene, Ursachen einer Demenz und vieles mehr. Diese erlauben dem Leser einen schnellen Überblick über wichtige Fakten. Wer mehr als nur Tabellen möchte, der wird über die jeweiligen Seitenangaben wieder in den vorderen Teil des Buches gelotst, in dem er den entsprechenden Text findet.

Das Buch ermöglicht durch seinen typischen Taschenatlas-Charakter einen schnellen und leichten Einstieg in die Neurologie und überzeugt neben den kurzen, gut gegliederten Texten vor allem durch seine ausgezeichneten, zahlreichen farbigen Abbildungen, die selbst Tremor oder Hypochondrie darzustellen vermögen.

Christina Breitbach, Wankheim

Auf dem Weg zum künstlichen Blut?

Stand der Forschung bei sauerstofftragenden Blutersatzmitteln

Christian Lenz, Klaus F. Waschke und Thomas Frietsch, Mannheim

Vielfach unbemerkt sind in einigen Ländern sauerstofftragende Blutersatzmittel zugelassen worden. Sie gehören zwei Substanzgruppen an: Lösungen auf Hämoglobin-Basis, die einen guten Sauerstofftransport bei Raumlufatmung ermöglichen, und Emulsionen synthetischer Perfluorcarbone, bei denen die Atemluft mit Sauerstoff angereichert werden muss. Nachdem Probleme der Verträglichkeit gelöst sind, besteht der Hauptnachteil dieser Blutersatzmittel in der kurzen Plasmaverweildauer mit Halbwertszeiten unter zwei Tagen. Für elektive chirurgische Eingriffe liegen ausreichend Daten vor, dass beide Substanzgruppen Fremdblut sparen können. In tierexperimentellen Simulationen von Notfallsituationen wie Ischämie, hämorrhagischem Schock und zerebralen Notfällen zeigten künstliche Sauerstoffträger einen Nutzen. Bisher konnte dieser in klinischen Studien jedoch nicht belegt werden. Als therapiebegleitende Nebenwirkung von Hämoglobin-Lösungen gilt die starke Stickstoffmonoxidbindung von freiem Hämoglobin mit möglicher Vasokonstriktion und Minderdurchblutung peripherer Gewebe. Es gibt Vorschläge, das Problem durch technische Aufbereitung des Hämoglobins zu beseitigen. Einige künstliche Sauerstoffträger sind in der klinischen Erprobung bereits weit fortgeschritten und werden zusammen mit

den zugelassenen Produkten breite klinische Erfahrungen ermöglichen.

Arzneimitteltherapie 2003;21:233-41.

Nach mehr als dreißigjähriger Forschung wird seit dem Jahr 2002 zum ersten Mal eine national (in Südafrika) für den Routinegebrauch zugelassene Hämoglobin-Lösung zum perioperativen Blutersatz bei elektiven chirurgischen Eingriffen vertrieben. Es handelt sich um eine Lösung mit hochgereinigtem, polymerisiertem Rinder-Hämoglobin (Hemopure™, Biopure). Weniger bekannt ist, dass in Russland seit 1997 ein künstlicher Sauerstoffträger, allerdings auf Perfluorcarbon-Basis, zugelassen ist [1].

Aus diesem Anlass soll ein Überblick über den Stand der Forschung auf dem Gebiet der sauerstofftragenden Blutersatzmittel gegeben werden. Es handelt sich um zwei Substanzgruppen: Hämoglobin-Lösungen und Emulsionen synthetischer Perfluorcarbone.

Hämoglobin-Lösungen

Die *Hämoglobin-Lösungen* werden aus verfallenen menschlichen Blutkonserven oder Rinder-Hämoglobin gewonnen. In Zukunft wird auch gentechnisch hergestelltes Hämoglobin zum Einsatz kommen (Tab. 1). Die Charakteristik der Sauerstofftransportkapazität dieser Lösungen folgt der von menschlichem Blut, das heißt, die Hämoglobine weisen eine mehr oder weniger sigmoide Sauerstoffbindungskurve auf und können daher bei Atmung von Raumlufat erhebliche Mengen Sauerstoff binden

und transportieren (Abb. 1). Damit der Hämoglobinrohstoff als klinisch wirksamer und nebenwirkungsarmer sauerstofftragender Blutersatz dienen kann, bedarf es erheblicher Aufbereitungsmaßnahmen: Quaternäre Hämoglobinmoleküle, wie sie in Erythrozyten vorliegen, zerfallen ohne den Schutz der erythrozytären Membran rasch in Dimeren und Monomeren, die von der Niere gefiltert und ausgeschieden werden (Abb. 2a). Das führt zu einer *kurzen Verweildauer* in der Blutzirkulation. Der Verlust des intraerythrozytären 2,3-Diphosphoglycerats führt zu einer *erhöhten Sauerstoff-Affinität*, welche die Abgabe von Sauerstoff im peripheren Gewebe erschwert. Die Vielzahl freier Hämoglobinmoleküle erhöht den *onkotischen Druck* im Blutplasma. Unter isoonkotischen Bedingungen kann die Hämoglobinkonzentration infundierbarer Lösungen deshalb maximal 5 bis 7 g/dl betragen. Auch wenn die infundierte Hämoglobin-Lösung hyperonkotisch ist, ist eine Reduktion des intravasalen Hämoglobingehalts durch Plasmaeinstrom aus dem Interstitium zu erwarten. Weiter können Nierenfunktionsstörungen und Störungen der Blutgerinnung durch *Reste von Erythrozytenmembranen* induziert werden.

Folgende *Aufbereitungsmaßnahmen* kommen daher zum Einsatz (Abb. 2b): Quaternäre Hämoglobinmoleküle können durch *intramolekulare kovalente*

Für die Verfasser:

Dr. med. Christian Lenz, Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68163 Mannheim

Tab. 1. Hämoglobin-Lösungen (Hb: Hämoglobin, Met-Hb: Methämoglobin, P ₅₀ : Halbsättigungsdruck, KOD: kolloidosmotischer Druck)				
	Hemolink™ (HBOC-201)	Hemopure™	PolyHeme™	HemAssist™
Hersteller	Hemosol Inc., Toronto, Canada	BioPure Corp., Cambridge, USA	Northfield Laboratories Inc., Evanston, USA	Baxter Healthcare Corp., Deerfield, USA
Vertriebspartner	Fresenius	Pharmacia Upjohn, Braun	Pharmacia	–
Rohstoffquelle	Human	Bovin	Human	Human
Chem. Modifikation	o-Raffinose polymerisiert	Polymerisiert mit Glutaraldehyd	Pyridoxyliert und polymerisiert mit Glutaraldehyd	Vernetzt mit Diaspirin
Status	Phase III, Zulassung bei FDA beantragt	Phase III, zugelassen in Südafrika	Phase III	Produktion und Erforschung eingestellt
Indikation	Perioperativ für orthopädische und herzchirurgische Eingriffe, renale Anämie	Chirurgischer Blutverlust, hämorrhagischer Schock, Herzstillstand	Traumatischer und chirurgischer Blutverlust	Traumatischer und chirurgischer Blutverlust
Hb-Gehalt	10 ± 0,5 g/dl	13 g/dl	10 g/dl	10 g/dl
Met-Hb	< 10 %	< 10 %	< 3 %	7 %
pH	7,5	7,6–7,9	–	7,36–7,4
Intravaskuläre Verweildauer	Dosisabhängig 15–18 h	24 h	24 h	Dosisabhängig 4–16 h
P ₅₀ [mm Hg]	34 ± 10	38	28–30	32
KOD [mm Hg]	26 ± 4	18	28–30	40 ± 3
Viskosität [cst]	1,15 ± 0,15	1,3	–	1,3
Lagerung	> 12 Monate	Bei Raumtemperatur 24 Monate	Bei 4 °C > 12 Monate	Gefroren 9 Monate, bei 4 °C wenige Wochen
Unerwünschte Wirkungen	Völlegefühl und Ösophagus-spasmen > 500 mg/kg	Milde Immunisierung (Endotoxin < 0,5 EU/ml)	–	Blutdruckanstieg, Ikterus, Hämoglobinurie, Serumamylase-Erhö-hung
Besonderheiten	Geringe Vasokonstriktion in hohen Dosen	Keine Vasokonstriktion	–	Massive Vasokonstriktion, NO-Scavenging

Bindungen wenigstens zeitweise vor dem Zerfall in filtrierbare Di- und Monomere geschützt werden.

Die Sauerstoff-Affinität kann durch *chemische Modifikation* oder Verwendung von *Rinder-Hämoglobin*, das als freies

Hämoglobin eine ähnliche Sauerstoff-Affinität aufweist wie das menschliche Blut, an dessen Sauerstoff-Affinität angeglichen werden.

Eine *Polymerisation* der Hämoglobin-Tetramere vermindert den onkotischen Druck, wenn diese in Lösung gegeben werden.

Schädigungen durch Reste von Erythrozytenmembranen können bereits seit längerer Zeit durch die Herstellung *hochgereinigter Hämoglobin-Produkte* als überwunden angesehen werden.

Eine Kombination dieser Maßnahmen ermöglicht mittlerweile die Herstellung körperverträglicher und effizienter sauerstofftragender Blutersatzmittel auf Hämoglobin-Basis.

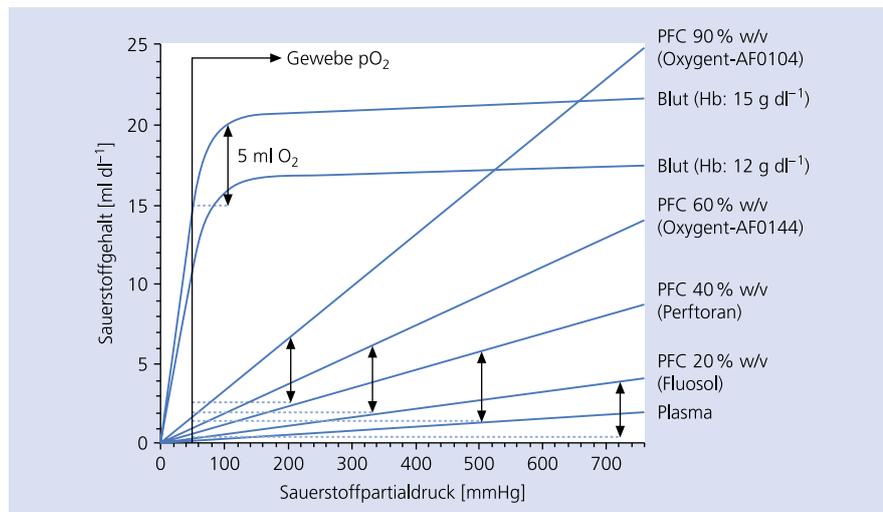


Abb. 1. Sauerstoffbindungskurven und Löslichkeit von Sauerstoff für Blutplasma, Hämoglobin und Perfluorcarbone in Abhängigkeit vom arteriellen Sauerstoffpartialdruck. Die Pfeile zeigen den Sauerstoffpartialdruck im Blut an (gestrichelt), bei dem die Perfluorcarbon-Emulsionen bei normalem Gewebepartialdruck von Sauerstoff (senkrechte Linie links) genausoviel Sauerstoff abgeben wie menschliches Blut bei einer Hämoglobinkonzentration von 15 g x dl⁻¹ (5 ml, Pfeil). PFC: Perfluorcarbon

Perfluorcarbon-Emulsionen

Die zweite Form sauerstofftragender Blutersatzmittel, die *Perfluorcarbone* (Tab. 2), stehen vom chemischen Auf-

bau her den volatilen Inhalationsanästhetika unter den klinisch angewandten Pharmaka am nächsten. Perfluorcarbon zeichnen sich dadurch aus, dass sie ein hohes Lösungsvermögen für Gase – nicht nur für Sauerstoff – aufweisen ($\text{CO}_2 > \text{O}_2 > \text{N}_2$). Deshalb können Emulsionen dieser nicht wasserlöslichen Substanzen zum Transport von Sauerstoff in die Körpergewebe benutzt werden. Während das in den 80er Jahren zugelassene Fluosol-DATM nur einen Gewichtsanteil von 20 % Perfluorcarbon mit einer vernachlässigbaren Sauerstoff-Transportkapazität aufwies, besitzen die heute in der westlichen Welt klinisch getesteten Perfluorcarbon-Emulsionen einen Gewichtsanteil von bis zu 90 % Perfluorcarbonen und sind entsprechend bessere Sauerstoffträger [2, 3].

Da der Sauerstoff gelöst transportiert wird, ist der Sauerstoffgehalt der Perfluorcarbonen linear von dem der Atemluft abhängig. Um mit infundierten Perfluorcarbonen eine hohe Sauerstoff-Transportkapazität zu erzielen, müssen die Patienten möglichst 100 % reinen Sauerstoff atmen (Abb. 1).

Perfluorcarbonen sind chemisch nahezu inert. Dies gilt jedoch nicht für die *Emulgatoren*. Der in Fluosol-DATM

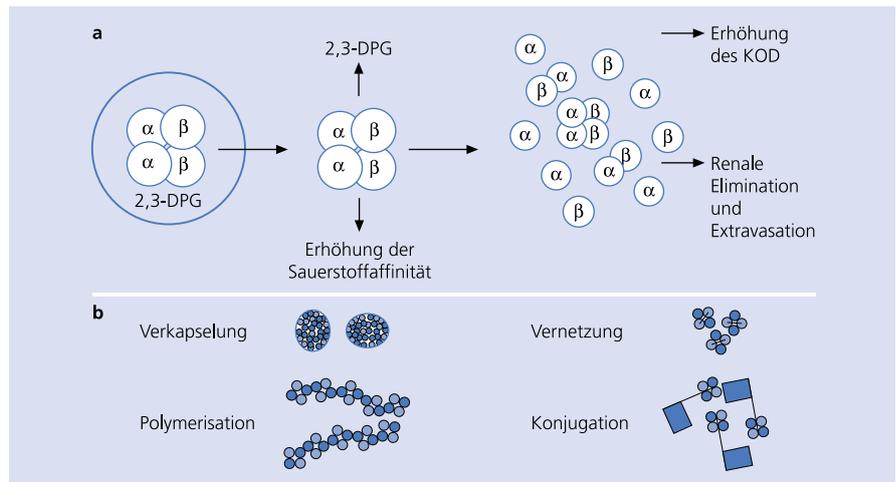


Abb. 2. a) Reaktionen von freiem Hämoglobin im Blut, b) Verhinderung durch technische Behandlung (2,3-DPG: 2,3-Diphosphoglycerat, KOD: kolloidosmotischer Druck)

verwendete Emulgator (ein Polyoxyethylen-Polypropylen-Polymer) konnte anaphylaktische Reaktionen auslösen, das Komplementsystem aktivieren und die Thrombozytenaggregation aktivieren. Diese Nebenwirkungen konnten durch die Verwendung von Eidotter-Lecithinen bei den neueren Perfluorcarbon-Emulsionen reduziert werden, dosisabhängig findet sich jedoch nach wie vor eine geringfügige Verminderung der Thrombozytenzahl, eine Erhöhung der Fibrinogen-Spaltprodukte, eine verlängerte Prothrombinzeit

und eine verlängerte Blutungszeit. Der Clearanceprozess von Perfluorcarbonen aus der Zirkulation führt zu einer Erhöhung von Leberenzymen und febrilen Reaktionen. Um diese Reaktionen zu vermeiden, sind *Dosis einschränkungen* bei Perfluorcarbon-Emulsionen notwendig [3].

Die Einsatzmöglichkeiten von Hämoglobin-Lösungen und Perfluorcarbon-Emulsionen sind nach wie vor zeitlich beschränkt: Die *Plasmaverweildauer* aller bisher in Studien am Menschen eingesetzten sauerstofftragenden Blut-

Tab. 2. Perfluorcarbon-Emulsionen						
	Echogen®	Imagent TM	Fluosol-DA TM 20 und -35	Perftoran	Oxygent TM	Oxyfluor TM
Hersteller	Sonus Pharmaceuticals, Bothell, USA	Alliance Corp., San Diego, USA	Green Cross Corp., Osaka, Japan	Perftoran, Moskau, Russland	Alliance Corp., San Diego, USA	HemaGen/PFC, St. Louis, USA
Perfluorcarbon (PFC)	Dodeca-Perfluor-pentan (DDFP)	Mischung aus Perfluorhexan, -propan, -butan, -pentan und -heptan	Perfluorodecalin (PFD) und Perfluortripropylamin (PFTP)	Perfluormethylcyclohexylpiperidin (PFMCP) 2 : 1	Perfluoroctylbromid (PFOB) 98 %, Perfluor 2 %, AF0144	Perfluordichloroctan (PFDCO)
Formel	C ₅ F ₁₂	C ₃₋₇ F ₈₋₁₆	C ₁₀ F ₁₈ + C ₉ NF ₂₁	C ₁₀ F ₁₈ + C ₁₂ NF ₂₃	C ₈ F ₁₇ Br	C ₈ F ₁₆ Cl ₂
Status	Zugelassen	Zugelassen	Vertrieb und Produktion eingestellt	Zugelassen	Phase III	Phase I–II
Indikation	Kontrastmittel	Kontrastmittel für Echokardiographie	Koronarangioplastie bei Risikopatienten	Als sauerstofftransportierender Plasmaersatz	Traumatischer und chirurgischer Blutverlust	Reduktion von Luftembolien bei der Herzchirurgie
Emulgator	Peg Telomer B	DMPC mit Poloxamer 188 und HAES	Pluronic F68	Proxanol 268	Eiweiß-Phospholipid	Eiweiß-Phospholipid
Verhältnis PFC/Emulgator	2 % w/v	?	20 %/35 % w/v	40 % w/v	60 % w/v	60 % w/v

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

substitute ist kurz. Das in Südafrika zugelassene Hämoglobin-Präparat besitzt eine Plasmahalbwertszeit von etwa 20 bis 24 Stunden [4]. Perfluorcarbone werden bereits nach etwa 8 Stunden intravasaler Verweildauer vom retikulo-histiozytären System aufgenommen, im Verlauf der nächsten Wochen in kleinen Mengen wieder an das Blut zurückgegeben und in der Lunge abgeatmet [3]. Deshalb können beide Substanzgruppen derzeit kein dauerhafter Blutersatz sein.

Im Folgenden soll zunächst der Stand der klinischen Untersuchungen zum Einsatz von Hämoglobin-Lösungen und Perfluorcarbon-Emulsionen im elektiven, perioperativen Umfeld vorgestellt werden, im Anschluss daran deren Eignung zur Therapie in Notfall- und anderen Situationen.

Einsatz bei elektiven Operationen

Derzeit liegen aus klinischen Studien reichliche und in der Regel gute Erfahrungen für den Blutersatz mit künstlichen Sauerstoffträgern bei geplanten chirurgischen Eingriffen vor. Bei diesen Untersuchungen wird in der Regel ein bestimmter *Transfusionstrigger* definiert. Dies kann ein bestimmter Hämoglobingehalt des Bluts sein oder auch physiologische Parameter wie Abfall des Blutdrucks oder Ansteigen der Herzfrequenz. Bei Erreichen dieses Transfusionstriggers während des laufenden Eingriffs werden die Patienten randomisiert in eine Gruppe, der Fremdblut transfundiert wird oder die das sauerstofftragende Blutersatzmittel erhält. Je nach Studiendesign kann die Gabe des sauerstofftragenden Blutersatzmittels nach Bedarf noch einige Male fortgesetzt werden, ab einem bestimmten Punkt wird aber in allen Gruppen Fremdblut substituiert. Das primäre Ziel dieser Untersuchungen ist es, zu prüfen, ob der *Zeitpunkt der Fremdblutgabe* hinausgeschoben werden kann. Sekundäre, aber für den zukünftigen Einsatz wichtigere Ziele sind es, zu überprüfen, bei welcher Anzahl

von Patienten eine Fremdblutgabe ganz *vermieden* werden kann, und ob der *Transfusionsbedarf* an Fremdblut mit Hämoglobin-Lösung oder Perfluorcarbon-Emulsion niedriger war.

Hämoglobin-Lösungen

Die Hämoglobin-Lösung, deren Weg in die Klinik am weitesten fortgeschritten ist, ist die Rinder-Hämoglobin-Lösung von Biopure: Sie besitzt bereits eine Zulassung in Südafrika. Über diese Substanz liegen drei publizierte Studien an Patienten aus der Herzchirurgie [5], der Aortenchirurgie [6] und der Allgemeinchirurgie [7] mit jeweils etwa 70 bis 160 Patienten vor. Wesentliches Ergebnis ist, dass bei 30 bis 40% der Patienten eine Fremdblutgabe vermieden werden konnte [8]. Der Fremdblutverbrauch in den Gesamtkollektiven unterschied sich dagegen nicht signifikant; wahrscheinlich weil jeweils einige Patienten in beiden Gruppen einen sehr hohen Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten hatten.

Die neueste Studie mit etwa 700 orthopädischen Patienten ist bisher nur als Abstract sowie in Vorträgen veröffentlicht worden [8]. Nach den zur Zeit bekannten Angaben konnte bei 60 % der Patienten die Fremdblutgabe vermieden werden. Der Transfusionsbedarf der Patienten, die Hämoglobin-Lösung erhalten hatten, war signifikant niedriger [8].

Es gibt weitere Produkte, die mit dieser Rinder-Hämoglobin-Lösung konkurrieren (Tab. 1). Die Studienergebnisse sind hier ähnlich, die Patientenzahlen aber niedriger [9–12]. Außerdem ist zu erwarten, dass diese Substanzen in Zukunft eine geringere Rolle spielen werden, weil das Hämoglobin aus verfallenen menschlichen Blutkonserven gewonnen wird. Die Ressourcen dieses Rohstoffs sind verhältnismäßig gering. So verfallen von den in der Blutbank eines typischen Klinikums der Maximalversorgung hergestellten Blutkonserven lediglich 2 % [persönliche Mitteilung Fritz Fiedler, Transfusionsbeauftragter am Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim]. Um auch nur

geringe Teile des Blutbedarfs mit solchen Hämoglobin-Lösungen abzudecken, wäre kaum Rohmaterial für die Produktion vorhanden. So werden diese Präparate wahrscheinlich nur für den Einsatz bei speziellen Zwecken in Frage kommen.

Perfluorcarbone

Anders ist die Situation bei den Perfluorcarbonen: Diese können unbegrenzt synthetisiert werden. Aus den Studien mit Oxygent™ (Perfluorocetyl bromid 98%) bei orthopädischen und herzchirurgischen Patienten liegen ähnliche Ergebnisse vor wie aus Studien mit Hämoglobin-Lösungen. Wegen der *geringeren intravasalen Verweildauer* waren die Ergebnisse jedoch etwas weniger günstig. In einer größeren Studie mit 147 orthopädischen Patienten konnte nur der Zeitpunkt der Fremdbluttransfusion hinausgeschoben werden [13]. Die neuesten Untersuchungen hatten jedoch günstigere Ergebnisse. Es handelt sich dabei um eine Studie mit 36 herzchirurgischen Patienten [14] und eine weitere mit 330 nicht-herzchirurgischen Patienten mit Blutverlusten > 20 ml/kg KG [15]. In beiden Studien wird von einer verminderten Anzahl transfusionspflichtiger Patienten berichtet, und darüber hinaus von einer Verminderung der Fremdbluttransfusionen im Gesamtkollektiv.

Perftoran™ ist eine 2:1-Mischung aus Perfluordecalin und Perfluormethylcyclohexylpiperidin, die bisher ausschließlich in Russland eingesetzt wird. Obwohl diese Perfluorcarbon-Emulsion dort bereits seit 1997 zugelassen ist, liegen international nur wenig Informationen zu ihren Einsatzmöglichkeiten vor [1]. Nach den verfügbaren Informationen scheint die Sauerstoff-Transportfähigkeit dieser Emulsion zwischen der von Fluosol™ und Oxygent™ zu liegen (Abb. 1, Tab. 2). In der internationalen Literatur sind die Angaben zu dieser Aufbereitung von Perfluorcarbonen jedoch entweder relativ alt oder liegen nur in russischer Sprache vor [1]. Nach neueren Informationen scheint jedoch auch in Russland Interesse zu bestehen, diese Emulsion international zu vermarkten [1].

Augmentierte akute normovolämische Hämodilution (A-ANH™)

Zur Einsparung weiterer Fremdbluttransfusionen kann bei der Verwendung von sauerstofftragenden Blutersatzmitteln die Technik der augmentierten akuten normovolämischen Hämodilution (A-ANH™) angewendet werden [16]. Dabei werden dem Patienten unmittelbar präoperativ *Eigenblutkonserven* abgenommen und das Volumen durch Hämoglobin-Lösung oder Perfluorcarbon-Emulsion ersetzt. Da die zur Hämodilution verwendeten Substanzen die Sauerstoff-Transportkapazität des entnommenen Bluts ersetzen, ist es möglich, eine größere Menge Eigenblut zu gewinnen als bei herkömmlichen Hämodilutionsverfahren. Der intraoperative Blutverlust besteht dann zu einer gewissen Menge aus Hämoglobin-Lösung oder Perfluorcarbon-Emulsion mit kurzer Plasmahalbwertszeit, während gegen Ende des Eingriffs das durch die Hämodilution eingesparte Eigenblut zurückgegeben werden kann. Insgesamt ist auf der Basis der aktuellen Studienergebnisse zu erwarten, dass sauerstofftragende Blutersatzmittel in Zukunft bei einer Reihe operativer Eingriffe die Anzahl transfusionspflichtiger Patienten senken und die Notwendigkeit der Transfusion von Fremdblut vermindern können.

Einsatz in Notfällen

Sauerstofftragende Blutersatzmittel haben darüber hinaus noch andere Eigenschaften, die sie von normalem Blut unterscheiden. Insbesondere von Bedeutung ist, dass der Transport von Sauerstoff *nicht an korpuskuläre Bestandteile gebunden* ist. Das heißt, die *Viskosität* dieser Substanzen und die Viskosität damit diluierten Bluts ist niedriger als bei normalem Blut. Man könnte deshalb erwarten, dass der Blutfluss in den peripheren Gefäßen schneller ist und die Gewebe besser mit Sauerstoff versorgt werden. Ebenfalls könnten Orte mit Sauerstoff versorgt werden, die ein Erythrozyt nicht erreicht, zum Beispiel Kapillaren mit geschwollenem Endothel oder adhätierenden Leukozyten,

wie sie in ischämischen Geweben vorliegen [17].

Sauerstofftragende Blutersatzmittel kämen hier eher einem *Pharmakon* gleich, das zur Therapie von Gewebe-Ischämien eingesetzt werden könnte.

Tierexperimentelle Studien

In den letzten 10 Jahren konnten insbesondere bei der Therapie der zerebralen Ischämie in Tierversuchen beachtliche Erfolge erzielt werden. So hatten Ratten mit *Schlaganfall* seltener Hirnödeme, ein geringeres Infarktvolume und weniger neurologische Folgeschäden, wenn ihr Blut während oder *bis zu einer Stunde* nach Beginn des Insults mit einer Lösung von Diaspirin-stabilisiertem Hämoglobin hämodiluiert wurde. Ähnliche Erfolge fanden sich bei *Subarachnoidalblutungen*. Nach Hämodilution mit Hämoglobin-Lösung waren Gefäßspasmen geringer ausgeprägt. Ratten, Katzen, Hunde und Affen konnten nach *hämorrhagischem Schock* erfolgreich wiederbelebt werden. Sie überstanden auch *globale Ischämien* besser nach Transfusion von Hämoglobin-Lösung. Bereits Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre fanden sich ähnlich gute Resultate im Tierversuch mit Perfluorcarbon-Emulsionen bei zerebraler Ischämie [2, 18].

Klinische Studien

Es stellt sich deshalb die Frage, ob Menschen in vergleichbaren Notfallsituationen von einer derartigen Therapie profitieren. In einer Multicenterstudie erhielten *Schlaganfallpatienten*, bei denen der Beginn der Symptomatik nicht mehr als *18 Stunden* zurücklag, wiederholt bis zu 72 Stunden lang eine Lösung von Diaspirin-stabilisiertem Hämoglobin (Hemassist™, Baxter) [19]. Das Ergebnis dieser Studie war aber negativ: Die Patienten, die Hämoglobin-Lösung erhalten hatten, hatten einen *höheren* Grad an neurologischen Folgeschäden als die Kontrollgruppe. Als einer der unabhängigen Parameter hierfür wurde die Gabe von Hämoglobin-Lösung eruiert.

Etwa zur selben Zeit wurde eine Studie eingestellt, bei der die gleiche Hämoglobin-Lösung zum temporären Blut-

ersatz bei *Traumapatienten* vorgesehen war. Ursprünglich sollten hier über 800 Patienten einbezogen werden. Nach Therapie der ersten 98 Patienten zeigte sich aber, dass die Letalität in der Gruppe, die Hämoglobin-Lösung erhalten hatte, signifikant höher war als in der Kontrollgruppe [20].

Bei der Studie mit Schlaganfallpatienten ist offensichtlich, was bereits Tierversuche gezeigt hatten, dass nämlich bei Therapiebeginn 18 Stunden nach Beginn der Symptomatik zu viel Zeit verstrichen ist, als dass eine Sauerstofftherapie noch eine positive Wirkung hätte. Gleichzeitig ergab eine akribische Untersuchung der Todesfälle aus der Traumastudie, dass nahezu alle Todesfälle in der Gruppe mit Hämoglobin-Lösung klinisch unvermeidlich gewesen seien [21]. Die Entwicklung von Hämoglobin-Lösungen für die Anwendung bei Menschen geriet in eine Krise und Diaspirin-stabilisiertes Hämoglobin wurde vom Hersteller vom Markt zurückgezogen mit dem Hinweis, man werde sich in Zukunft auf gentechnisch hergestellte Hämoglobine konzentrieren.

Ursachen der Fehlschläge klinischer Studien mit Hämoglobin-Lösungen

Die Entwicklung sauerstofftragender Blutersatzmittel geriet dadurch in eine vorübergehende Krise. Es wurde über die Ursachen des Scheiterns nachgedacht und es fanden sich einige Hinweise dafür in Untersuchungen aus den 90er Jahren, die wenig beachtet worden waren. Eine Reihe möglicher Ursachen für die negativen Ergebnisse wurden benannt [22]:

- Freies Hämoglobin wirkt neurotoxisch auf Hirnzellkulturen von Ratten und Mäusen [23].
- Freies Hämoglobin kann durch Oxidation zur Bildung von freien Radikalen führen [24].
- Freies Hämoglobin kann die Infektanfälligkeit steigern. Septische Mäuse wiesen nach Gabe von Hämoglobin-Lösung eine erhöhte Letalität auf [25].
- Die Viskositätsverminderung nach Hämodilution mit Hämoglobin-Lö-

sung kann sich auch ungünstig auswirken. Nicht im Gehirn, wohl aber im peripheren Gewebe scheint die Interaktion der Scherkräfte des Bluts mit dem Gefäßendothel ein Regulationsfaktor für die Durchblutung zu sein. Eine verminderte Blutviskosität kann hier zu Vasokonstriktion und zur Verminderung der Durchblutung führen [26].

- Die Lösung von Diaspirin-stabilisiertem Hämoglobin ist ein schlechter Plasmaexpander. Durch Extravasation von Hämoglobin sinkt der onkotische Druck im Plasma, sodass es zu einer Volumenverschiebung ins interstitielle Gewebe kommt und damit zu einer intravasalen Volumenkontraktion, die im Volumenmangelschock gerade vermieden werden muss [27].
- Als wahrscheinlichster Grund für die möglichen schädlichen Auswirkungen von Diaspirin-stabilisiertem Hämoglobin wird das vasokonstriktorische Potential in der peripheren Zirkulation diskutiert [22], und zwar durch Bindung von Stickstoffmonoxid, Freisetzung von Endothelin und Sensibilisierung adrenerger Rezeptoren.

In einer Reihe tierexperimenteller Studien wurde belegt, dass Diaspirin-stabilisiertes Hämoglobin zwar zu einer Erhöhung der Sauerstoff-Transportkapazität des Bluts führt, gleichzeitig aber der periphere Gefäßwiderstand steigt und damit die periphere Sauerstoffversorgung durch Verminderung des Herzzeitvolumens in einigen Geweben nicht verbessert oder sogar reduziert wird [22].

Beherrschung der Nebenwirkungen von Hämoglobin-Blutersatzmitteln

Mittlerweile existieren eine Reihe von Handlungsmöglichkeiten, bei den genannten Problemen Abhilfe zu schaffen:

- Polymerisierung
- Verwendung von Rinder-Hämoglobin
- Chemische Aufbereitung
- Gentechnische Herstellung
- Mikroverkapselung

Einige sind bereits bei den derzeit klinisch geprüften Hämoglobin-Lösungen verwirklicht.

Polymerisierung

Untersuchungen in Baltimore haben gezeigt, dass die Vasokonstriktion dann erfolgt, wenn Hämoglobin *vom interstitiellen Raum her* an die Blutgefäße gebracht wird, nicht jedoch wenn es sich intravasal aufhält [28, 29]. Das heißt, die beobachteten Vasokonstriktionen wurden wahrscheinlich durch Hämoglobinmoleküle verursacht, die durch Endothelporen in den interstitiellen Raum diffundiert waren. Eine Abhilfemöglichkeit besteht darin, die Hämoglobinmoleküle zu polymerisieren. Durch die Größe der Polymerisate sind sie dann weniger in der Lage, in das Interstitium zu diffundieren.

Ebenfalls in Baltimore ist ein experimentelles Hämoglobin-Polymer von 21 Megadalton (etwa 300-mal größer als ein einzelnes Hämoglobinmolekül) synthetisiert worden, das nicht extravasiert und nicht zu Vasokonstriktion führt [29].

Alle Hämoglobine, die derzeit kommerziell im Rennen sind, sind polymerisiert.

Eines dieser Hämoglobine ist PolyHeme™ von Northfield Laboratories. Es ist mit Glutaraldehyd polymerisiert und pyridoxyliert um eine ähnliche Sauerstoffbindungskapazität wie im menschlichen Blut herzustellen. Diese Substanz ist bisher als einzige erfolgreich bei Traumapatienten getestet worden [11, 12], allerdings in einer vergleichenden Studie bei nur 44 Patienten [11]. Die Untersucher hatten während des gesamten Krankheitsverlaufs einzelnen Patientengruppen bis zu 3 l Hämoglobin-Lösung pro Patient infundiert, ohne dass Nebenwirkungen auftraten [11]. Außerdem ist dokumentiert, dass Vasopressoreffekte fast vollständig zu fehlen scheinen. Die klinische Prüfung dieser Substanz ist weit fortgeschritten. Bei einzelnen Patienten wird von Infusionsmengen bis zu 10 l berichtet. PolyHeme™ könnte sich damit zum speziellen Einsatz in der Notfallmedizin eignen.

Verwendung von Rinder-Hämoglobin oder chemischen Aufbereitungen

Nach der intravenösen Infusion einer Lösung von bovinem, Fumaryl-beta-beta-stabilisiertem Hämoglobin bei Katzen konnte gezeigt werden, dass die Vasokonstriktion durch Stickstoffmonoxidbindung auf das Intestinum, die Niere und Nebenniere begrenzt ist, dagegen Hirn, Herz und Skelettmuskel davon ausgenommen sind [30, 31]. Bei Hunden wurde nach einem nahezu vollständigen Austausch des Bluts gegen eine Lösung von bovinem Hämoglobin im Skelettmuskel eine höhere Sauerstoffspannung gefunden als vor dem Austausch [32].

Bei der Verwendung von *Rinder-Hämoglobin* für die humane Anwendung, wie bei Hemopure™ (Biopure) stellt sich die Frage nach dem Risiko der Übertragung der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE). Der Hersteller Biopure gibt dazu an, dass das Hämoglobin für ihr Produkt, zusätzlich zur Verwendung spezieller Reinigungstechniken, von speziell zu diesem Zweck gezüchteten, in separaten Herden gehaltenen Rindern aus den USA, einem BSE-freien Land, gewonnen wurde. Herkunft, Gesundheitszustand, Ernährung (kein Säugetierprotein) und jungendliches Alter der Rinder seien wohldokumentiert. Das Risiko einer Übertragung sei kleiner als 1 : 100 Mio.

Weiter besteht die Möglichkeit, das Hämoglobinmolekül zielgerichtet chemisch zu manipulieren. So wurde ein *Antioxidans* in Form eines kovalent gebundenen *Nitroxids* in ein Hämoglobinmolekül eingefügt, das den Stickstoffmonoxid-bindenden Effekt hemmt. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass ein solches Hämoglobin die Erhöhung des peripheren Widerstands in der Zirkulation hemmt und die Überlebensrate bei Resuscitation nach Schock steigert [33].

Kürzlich wurde ein Hämoglobin vorgestellt, das mit *Superoxiddismutase und Katalase* vernetzt ist und im Tierversuch Reperfusionsschäden in ischämischem Hirngewebe vermeidet [34].

Gentechnische Verfahren

Einen Schritt weiter geht die Ankündigung von Baxter, in Zukunft auf Hämoglobine der zweiten Generation, das heißt auf gentechnisch hergestellte Hämoglobine, zu setzen. Hier lassen sich möglicherweise die Eigenschaften der Hämoglobine im Voraus bestimmen.

Mit gentechnischen Methoden ist vor einigen Jahren ein einzigartiger allosterischer Effekt des Krokodil-Hämoglobins erfolgreich in menschliches Hämoglobin überführt worden. Nach Ersatz von nicht mehr als 12 Aminosäuren konnte der so genannte Hydrogencarbonat-Effekt des Krokodil-Hämoglobins im menschlichen Hämoglobin reproduziert werden („Hb Scuba“). Dieser Effekt ermöglicht es Alligatoren, Kaimanen und Krokodilen, lange Zeit unter Wasser zu verweilen. Der *metabolische Stimulus von CO₂* führt beim Krokodil-Hämoglobin zur Abgabe großer Mengen von Sauerstoff an das Gewebe. Wenn Hydrogencarbonat dagegen fehlt, ist die Sauerstoff-Affinität von Krokodil-Hämoglobin zu hoch, um Sauerstoff abzugeben [35]. „Hb Scuba“ könnte so die Oxygenierung in den Körpergeweben verbessern, die Sauerstoff am nötigsten brauchen und eine hohe CO₂-Produktion aufweisen. Klinische Vorteile würden in einer besseren Oxygenierung ischämischer Gewebe bestehen, zum Beispiel bei Transplantaten, nach koronarer Angioplastie oder während der Kardioplegie beim kardiopulmonalen Bypass.

Mikroverkapselung

Schließlich wird seit langem daran gearbeitet, in einer dritten Generation von Hämoglobinen wieder zum Ausgangspunkt zurückzukehren, nämlich das Hämoglobin, möglicherweise zusammen mit einigen nützlichen Enzymen, in *künstliche Erythrozyten* einzuschließen. In solchen Systemen ist das Hämoglobin nicht der intravaskulären Umgebung ausgesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass das vasoaktive Potential von Hämoglobin unter diesen Bedingungen reduziert ist [36–40]. Zusätzlich ermöglicht die Mikroverkapselung den *Einschluss von Antioxidanzien, En-*

zymen und Medikamenten [41, 42]. Die Entwicklung dieser Mikrokapseln leidet derzeit allerdings an ihrer raschen Entfernung aus dem Blut durch das reticuloendotheliale System und an immunologischen Problemen.

Perfluorcarbone beim Notfalleinsatz in klinischen Studien

Bei sauerstofftragenden Perfluorcarbonen sind dagegen die weitere Entwicklung der Studien und eventuelle Zulassungen abzuwarten. Anfang 2001 wurde eine klinische Studie begonnen, bei der Patienten mit schweren *Schlaganfällen* durch eine Perfusion der Liquorräume mit einer sauerstofftragenden Perfluorcarbon-Lösung behandelt werden sollen. Im Tierversuch konnten mit einer solchen Behandlung gute Erfolge erzielt werden. Ergebnisse dieser klinischen Untersuchung liegen derzeit noch nicht vor.

Einsatz künstlicher Sauerstoffträger als Pharmaka

Aufgrund ihrer speziellen Eigenschaften können künstliche Sauerstoffträger neben der Behandlung von Blutverlusten auch für Zwecke eingesetzt werden, die durch die Transfusion von Erythrozyten nicht zu erreichen sind. Nachfolgend werden Einsatzgebiete, in denen derzeit klinische Studien durchgeführt werden, genannt.

Transplantationsmedizin

Transplantatorgane konnten durch Perfusion mit künstlichen Sauerstoffträgern erfolgreich *konserviert* [43, 44] und auch nach prolongierter Perfusion erfolgreich transplantiert werden [45].

Renale Anämie

Nach der Infusion von Diaspirin-stabilisiertem Hämoglobin bei Dialysepatienten wurden keine Spuren von Hämoglobin im Dialysat gefunden [46]. Diese Applikation scheint demnach sicher zu sein. Weitere Studien mit *Rafinose*-stabilisiertem, polymerisiertem menschlichem Hämoglobin (Hemo-LinkTM, Hemosol) bei chronischer re-

naler Anämie werden derzeit durchgeführt.

Sichelzellenerkrankung

Hämoglobin-Lösungen sind bereits Patienten mit latenter Sichelzellenanämie ohne größere Nebenwirkungen infundiert worden [47]. Der beobachtete Anstieg der Herzfrequenz war dabei geringer als nach Infusion von Kochsalz-Lösung. Weiter wurde in diesen Untersuchungen postuliert, dass die Infusion von Hämoglobin-Lösungen auch eine effiziente therapeutische Maßnahme bei *vasooklusiven Perioden* der Sichelzellenkrankheit sein könnte [47].

Therapie des septischen Schocks

Während im Allgemeinen Wege gesucht werden, die Stickstoffmonoxid-bindenden Eigenschaften von Sauerstoffträgern auf Hämoglobin-Basis und die damit verbundene *Vasokonstriktion* zu reduzieren, nützen einige klinische Untersuchungen gerade diese Effekte zur Therapie des septischen Schocks [48, 49]. Mit Diaspirin-stabilisiertem Hämoglobin war es möglich, den *Noradrenalin-Bedarf* von Patienten mit septischem Schock oder SIRS (systemic inflammatory response syndrome) um die Hälfte zu reduzieren [50].

Chemotherapie von Karzinomen

Hypoxische Tumorzellen sind sehr resistent gegen Radio- und Chemotherapie. Die Infusion künstlicher Sauerstoffträger erhöht die Sauerstoffversorgung solider Tumoren und damit ihre *Radio-sensitivität*. Sowohl im Tierversuch als auch in klinischen Studien konnte dies nach Infusion von Perfluorcarbonen gezeigt werden [51]. Derzeit haben Phase-II-Studien mit Polyoxyethylenglycol-konjugiertem bovinem Hämoglobin (PEG-Hb, Enzon) dasselbe Ziel.

Reduktion von Luftembolien beim kardiopulmonalen Bypass

Nach kardiopulmonalem Bypass sind neurologische und neuropsychologische Schäden als Folge von Mikroembolien, entstanden durch Kanülierung, Hypothermie und extrakorporale Oxygenierung, eine erhebliche Quelle post-

Tab. 3. Vor- und Nachteile sauerstofftragender Blutersatzmittel gegenüber der Bluttransfusion**Vorteile**

- Unbeschränkte Verfügbarkeit (Ausnahme: Hämoglobin-Produkte aus verfallenen menschlichen Blutkonserven)
- Blutgruppentestung entfällt; deshalb ubiquitäre Anwendbarkeit, auch bei Notfällen vor Ort
- Längere Lagerungsdauer (1 bis 2 Jahre)
- Lagerung bei Raumtemperatur möglich; deshalb Entfall der Kühlkette und einfachere Handhabung
- Übertragung von Bakterien und Viren (Hepatitis, HIV) ausgeschlossen (allerdings auch bei Bluttransfusion mittlerweile extrem selten)
- Keine Transfusionsreaktionen
- Preis?

Nachteile

- Geringe Plasmaverweildauer
- Neue Nebenwirkungen möglich durch die Hämoglobin-Präparation selbst oder durch den Emulgator bei Perfluorcarbonen
- Dosisbegrenzung bei Perfluorcarbonen
- Immunologische Reaktionen bei Hämoglobinen möglich
- Freisetzung von halogenierten Kohlenwasserstoffen in die Atmosphäre bei Perfluorcarbonen
- Übertragung von BSE bei Rinder-Hämoglobin theoretisch denkbar
- Preis?

operativer Morbidität. Im Tierversuch konnten Perfluorcarbone durch ihre Fähigkeit, Gas zu lösen, solche *Mikroembolien reduzieren*. Selbst massive Luftembolien hatten keinen Hirninfarkt zur Folge, wenn das *Priming des Bypass mit Perfluorcarbon* statt einer kristalloiden Lösung durchgeführt worden war [52, 53]. Derzeit wird in klinischen Studien eine Emulsion von Perfluorodichloroctan (OxyfluorTM, HemaGen) für diesen Zweck geprüft.

In der *Grundlagenforschung* können künstliche Sauerstoffträger als Werkzeuge für vereinfachte Versuchsabläufe benutzt werden, die das Verständnis von Sauerstofftransport und -verbrauch, Gefäßfunktionen und Regulation der Gewebepfusion unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen erweitern [54–57].

Schlussfolgerungen

Sauerstofftragende Blutersatzmittel besitzen zwar die wichtigste Eigenschaft des normalen Bluts, Sauerstoff in die peripheren Gewebe zu transportieren, es wäre jedoch zu gewagt, sie bereits als „künstliches Blut“ zu bezeichnen (Tab. 3). Es fehlen ihnen nahezu alle anderen Eigenschaften des natürlichen Bluts.

Diese bestehen unter anderem in den immunologischen und hämostatischen Funktionen der korpuskulären Blutbestandteile und des Blutplasmas, den Enzym- und Transportfunktionen der Plasmaproteine, der Trägerkapazität für diverse organische Moleküle und den metabolischen und Pufferfunktionen der Erythrozyten.

Sauerstofftragende Blutersatzmittel eignen sich dagegen als *temporärer perioperativer Blutersatz* bei elektiven chirurgischen Eingriffen, verringern die Transfusion von Fremdblut und vermeiden sie in vielen Fällen ganz. Auf diesem Feld werden sie in Zukunft sicher eine Rolle spielen.

Bei den im Tierexperiment simulierten Notfallsituationen von Gewebe-Ischämien zeigen sich ebenfalls therapeutische Möglichkeiten.

Um jedoch sauerstofftragende Blutersatzmittel erfolgreich als Pharmaka für Notfälle mit drohender oder bestehender Gewebe-Ischämie beim Menschen einzusetzen, sind noch weitere klinische Studien, wahrscheinlich auch mit neueren Blutersatzstoffen, nötig. Die Erfahrung zeigt, dass die Entwicklung sauerstofftragender Blutersatzmittel einen derartigen finanziellen, organisatorischen und zeitlichen Aufwand

beinhaltet, dass nicht jede im Labor synthetisierte Substanz den Weg in die klinische Prüfung findet, auch wenn sie interessante theoretische Eigenschaften aufweist.

Die ersten internationalen Zulassungen für sauerstofftragende Blutersatzmittel zum Routinegebrauch werden ein breites Feld für klinische Beobachtungen und Erfahrungen liefern.

Literatur

1. „Perfortan“ Scientific-Production Company. Perfortan-Blood substitute with gas-transporting function. Moscow, Russian Academy of Sciences, “Perfortan” Scientific-Production Company (o. J.).
2. Rebel A, Frietsch T, Quintel M, Lenz C, et al. Zerebrale Effekte von Perfluorcarbonen. *Nervenarzt* 1999;70:679–87.
3. Frietsch T, Lenz C, Waschke KF. Artificial blood. Recent advances in anaesthesia and analgesia 2000;21:103–26.
4. Hughes GS Jr, Antal EJ, Locker PK, Francom SF, et al. Physiology and pharmacokinetics of a novel hemoglobin-based oxygen carrier in humans. *Crit Care Med* 1996;24:756–64.
5. Levy JH, Goodnough LT, Greilich PE, Parr GV, et al. Polymerized bovine hemoglobin solution as a replacement for allogeneic red blood cell transfusion after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:35–42.
6. LaMuraglia GM, O’Hara PJ, Baker WH, Naslund TC, et al. The reduction of the allogeneic transfusion requirement in aortic surgery with a hemoglobin-based solution. *J Vasc Surg* 2000; 31:299–308.
7. Sprung J, Kindscher JD, Wahr JA, Levy JH, et al. The use of bovine hemoglobin glutamer-250 (Hemopure) in surgical patients: results of a multicenter, randomized, single-blinded trial. *Anaesth Analg* 2002;94:799–808.
8. Jacobs E. Clinical update: HemopureTM – a room temperature stable hemoglobin oxygen carrier. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36(Suppl 2):S121–2.
9. Cheng D, Martineau R, MacAdams C, Cain J, et al. Safety of HemolinkTM as an oxygen therapeutic in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Anaesth Analg* 2001;92:SCA3.
10. Hill SE, Gottschalk L, Chelly J, Carmichael L, et al. Safety and efficacy of o-raffinose cross-linked human hemoglobin in patients undergoing coronary bypass grafting. *Anaesth Analg* 2001;92:SCA4.
11. Gould SA, Moore EE, Hoyt DB, Burch JM, et al. The first randomized trial of human polymerized hemoglobin as a blood substitute in acute trauma and emergent surgery. *J Am Coll Surg* 1998;187:113–20.
12. Gould SA, Moore EE, Moore FA, Haenel JB, et al. Clinical utility of human polymerized hemoglobin as a blood substitute after acute trauma and urgent surgery. *J Trauma* 1997;43: 325–31.

13. Spahn DR, van Brempt R, Theilmeier G, Reibold JP, et al. Perflubron emulsion delays blood transfusions in orthopedic surgery. European Perflubron Emulsion Study Group. *Anesthesiology* 1999;91:1195–208.
14. Hill SE, Leone BJ, Faithfull NS, Flaim KE, et al. Perflubron emulsion (AF0144) augments harvesting of autologous blood: A phase II study in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:555–60.
15. Spahn DR, Waschke KF, Standl T, Motsch J, et al. Use of perflubron emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in high-blood-loss non-cardiac surgery: results of an European phase 3 study. *Anesthesiology* 2002;97:1338–49.
16. Kemming G, Habler O, Zwissler B. Augmented acute normovolemic hemodilution (A-ANHTM) in cardiac and non-cardiac patients. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36(Suppl 2):S107–9.
17. Garcia JH, Liu KF, Yoshida Y, et al. Brain microvessels: factors altering their patency after the occlusion of a middle cerebral artery (Wistar rat). *Am J Pathol* 1994;145:728–40.
18. Lenz C, Waschke KF. Artificial oxygen carriers and the cerebral circulation. *ains* 2001;36:S110–3.
19. Saxena R, Wijnhoud AD, Carton H, Hacke W, et al. Controlled safety study of a hemoglobin-based oxygen carrier, DCLHb, in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:993–6.
20. Sloan EP, Koenigsberg M, Gens D, Cipolle M, et al. Diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock: a randomized controlled efficacy trial. *JAMA* 1999;282:1857–64.
21. Sloan EP, Koenigsberg M, Brunett PH, Bynoe RP, et al. Post hoc mortality analysis of the efficacy trial of diaspirin cross-linked hemoglobin in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock. *J Trauma* 2002;52:887–95.
22. Winslow RM. alpha-alpha-crosslinked hemoglobin: was failure predicted by preclinical testing? *Vox Sang* 2000;79:1–20.
23. Panter SS, Vandegriff KD, Yan PO, Regan RF. Assessment of hemoglobin-dependent neurotoxicity: alpha-alpha crosslinked hemoglobin. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1994;22:399–413.
24. Alayash AI, Fratantoni JC, Bonaventura C, Bonaventura J, et al. Nitric oxide binding to human ferrihemoglobins cross-linked between either alpha or beta subunits. *Arch Biochem Biophys* 1999;303:332–8.
25. Griffiths E, Cortes A, Gilbert N, Stevenson P, et al. Haemoglobin-based blood substitutes and sepsis. *Lancet* 1995;345:158–60.
26. Tsai AG, Friesenecker B, McCarthy M, Sakai H, et al. Plasma viscosity regulates capillary perfusion during extreme hemodilution in hamster skinfold model. *Am J Physiol* 1998;275:H2170–80.
27. Migita R, Gonzales A, Gonzales ML, Vandegriff KD, et al. Blood volume and cardiac index in rats after exchange transfusion with hemoglobin-based oxygen carriers. *J Appl Physiol* 1997;82:1995–2002.
28. Asano Y, Koehler RC, Ulatowski JA, Traystman RJ, et al. Effect of cross-linked hemoglobin transfusion on endothelial-dependent dilation in cat pial arterioles. *Am J Physiol* 1998;275:H1313–21.
29. Bucci E, Watts TL, Kwansa HE, Fasano A, et al. Cell-free hemoglobin, oxygen off-load and vasoconstriction. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36(Suppl 2):S123–4.
30. Ulatowski JA, Nishikawa T, Matheson-Urbaitis B, Bucci E, et al. Regional blood flow alterations after bovine fumaryl beta beta-crosslinked hemoglobin transfusion and nitric oxide synthase inhibition. *Crit Care Med* 1996;24:558–65.
31. Ulatowski JA, Bucci E, Nishikawa T, Razynska A, et al. Cerebral O₂ transport with hematocrit reduced by cross-linked hemoglobin transfusion. *Am J Physiol* 1996;270:H466–75.
32. Standl TG, Reeker W, Redmann G, Kochs E, et al. Haemodynamic changes and skeletal muscle oxygen tension during complete blood exchange with ultrapurified polymerized bovine haemoglobin. *Intensive Care Med* 1997;23:865–72.
33. Buehler PW, Mehendale S, Wang H, Xie J, et al. Resuscitative effects of polynitroxylated alpha alpha-cross-linked hemoglobin following severe hemorrhage in the rat. *Free Radic Biol Med* 2000;29:764–74.
34. Powanda DD, Chang TM. Cross-linked polyhemoglobin-superoxide dismutase-catalase supplies oxygen without causing blood-brain barrier disruption or brain edema in a rat model of transient global brain ischemia-reperfusion. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2002;30:23–37.
35. Komiyama NH, Miyazaki G, Tame J, Nagai K. Transplanting a unique allosteric effect from crocodile into human hemoglobin. *Nature* 1995;373:244–6.
36. Rabinovici R, Rudolph AS, Vernick J, Feuerstein G. Lyophilized liposome encapsulated hemoglobine: evaluation of hemodynamic, biochemical, and hematologic responses. *Crit Care Med* 1994;22:480–5.
37. Rabinovici R, Neville LF, Rudolph AS, Feuerstein G. Hemoglobin-based oxygen-carrying resuscitation fluids. *Crit Care Med* 1995;23:801–4.
38. Rudolph AS. Biomaterial biotechnology using self-assembled lipid microstructures. *J Cell Biochem* 1994;56:460–8.
39. Yu WP, Chang TM. Submicron biodegradable polymer membrane hemoglobin nanocapsules as potential blood substitutes: a preliminary report. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1994;22:889–93.
40. Yu WP, Chang TM. Submicron polymer membrane haemoglobin nanocapsules as potential blood substitutes: preparation and characterization. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1996;24:169–83.
41. Takeoka S, Ohgushi T, Sakai H, Kose T, et al. Construction of artificial methaemoglobin reduction systems in Hb vesicles. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1997;25:31–41.
42. D'Agnillo F, Chang TM. Polyhemoglobin-superoxide dismutase-catalase as a blood substitute with antioxidant properties. *Nat Biotechnol* 1998;16:667–71.
43. Skibba JL, Sonsalla J, Petroff RJ Jr, Denor P. Canine liver isolation-perfusion at normo- and hyperthermic temperatures with perfluorochemical emulsion (Fluosol-43). *Eur Surg Res* 1985;17:301–9.
44. Funakoshi Y, Fujita S, Fuchinoue S, Agishi T, et al. Neo red cell as an organ preservation solution. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1997;25:407–16.
45. Fuchinoue S, Takahashi K, Toma H, Ashishi T, et al. Clinical experience in kidney preservation with a new fluorocarbon emulsion perfusate. *Transplant Proc* 1986;18:566–70.
46. Swan SK, Halstenson CE, Collins AJ, Colburn WA, et al. Pharmacologic profile of diaspirin cross-linked hemoglobin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995;26:918–23.
47. Gonzalez P, Hackney AC, Jones S, Strayhorn D, et al. A phase I/II study of polymerized bovine hemoglobin in adult patients with sickle cell disease not in crisis at the time of study. *J Investig Med* 1997;45:258–64.
48. Privalle C, Talarico T, Keng T, DeAngelo J. Pyridoxalated hemoglobin polyoxyethylene: a nitric oxide scavenger with antioxidant activity for the treatment of nitric oxide-induced shock. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1507–17.
49. Bone HG. Hemoglobin-based oxygen carriers in sepsis. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36(Suppl 2):S114–6.
50. Reah G, Bodenham AR, Mallick A, Daily EK, et al. Initial evaluation of diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) as a vasopressor in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997;25:1480–8.
51. Teicher BA. Use of perfluorochemical emulsions in cancer therapy. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1992;20:875–82.
52. Spiess BD, Cochran RP. Perfluorocarbon emulsions and cardiopulmonary bypass: a technique for the future. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:83–9.
53. Briceno JC, Rincon IE, Velez JF, Castro I, et al. Oxygen transport and consumption during experimental cardiopulmonary bypass using oxyfluor. *ASAIO J* 1999;45:322–7.
54. Waschke KF, Krieter H, Hagen G, Albrecht DM, et al. Lack of dependence of cerebral blood flow on blood viscosity after blood exchange with a Newtonian O₂ carrier. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:871–6.
55. Waschke K, Schröck H, Albrecht DM, van Ackern K, et al. Local cerebral blood flow and glucose utilization after blood exchange with a hemoglobin-based O₂ carrier in conscious rats. *Am J Physiol* 1993;265:H1243–8.
56. Vogel J, Waschke KF, Kuschinsky W. Flow-independent heterogeneity of brain capillary plasma perfusion after blood exchange with a Newtonian fluid. *Am J Physiol* 1997;272:H1833–7.
57. Lenz C, Rebel A, Bucci E, van Ackern K, et al. Lack of hypercapnic increase in cerebral blood flow at high blood viscosity in conscious blood-exchanged rats. *Anesthesiology* 2001;95:408–15.

Gesundheitsökonomische Aspekte der Therapie von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Jürgen Schölmerich, Regensburg*

Nicht nur das Beispiel der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zeigt, dass in Deutschland Untersuchungen zu gesundheitsökonomischen Aspekten gastrointestinaler Erkrankungen nach wie vor Mangelware sind, obwohl solche Analysen gerade angesichts der laufenden Diskussion um die Weiterentwicklung des Gesundheitssystems wesentliche Grundlage für eine längerfristige Konzeption wären. Die oft geäußerte Meinung, dass das deutsche System eine optimale Versorgung der Bevölkerung garantiert, lässt sich ohne solche Analysen schlecht aufrechterhalten, wie am Beispiel verschiedener chronischer Erkrankungen kürzlich deutlich wurde. Gerade das Beispiel des kolorektalen Karzinoms und des Missverhältnisses zwischen Früherkennung und Nachsorge zeigt dies ebenfalls sehr deutlich. Analysen bezüglich optimaler medikamentöser Therapie sind insbesondere angesichts der Entwicklung neuer und auch sehr teurer Therapieverfahren zwingend erforderlich und müssten von den Kostenträgern gefördert werden.

Arzneimitteltherapie 2003;21:242-7.

In vielen Bereichen des Gesundheitswesens wird mehr über die Kosten als über die Effekte der Diagnostik und Therapie gesprochen. Ärzte sind zunehmend gezwungen, ihre klinische Praxis und ihre Maßnahmen als kosteneffektiv zu rechtfertigen [18]. Eine Anzahl von Arbeiten der nationalen und internationalen Literatur befasst sich mit den ökonomischen Aspekten von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und der Leber [16, 20]. Um Therapie-Empfehlungen zu bewerten, ist es erforderlich, einige Grundbegriffe der Gesundheitsökonomie ebenso wie wichtige Analysen bezüglich einzelner Krankheitsbilder zu kennen. Im Folgenden soll hierzu ein kurzer Überblick gegeben werden.

Definitionen und Begriffe

Unter Gesundheitsökonomie wird die systematische Anwendung ökonomischer Analysenkonzepte auf die Probleme der Aufteilung von knappen Mitteln und Produktionsfaktoren innerhalb des Gesundheitswesens verstanden. Der normative Aspekt der Gesundheits-

ökonomie befasst sich mit Fragen der Bewertung von Leben, Lebensqualität und Gesundheit und versucht, diese ökonomisch zu bewerten und zu erfassen. Der positive Aspekt befasst sich mit dem Gesundheitsverhalten, beispielsweise Anreizwirkungen auf „Leistungserbringer“ und „Nutzer“ [25].

Direkte und indirekte Kosten, Preis

Kosten reflektieren die sächlichen und personellen Ressourcen, die erforderlich sind, um eine Leistung zu erbringen, und demzufolge nicht für etwas anderes verwandt werden können, da sie „verbraucht“ werden. *Direkte Kosten* beinhalten dabei zum Beispiel Krankenhauspflegesatz, Arzneimittel und Laborkosten, während *indirekte Kosten* beispielsweise den Verlust an Lebenszeit oder -qualität, Arbeitsausfall oder Reduktion des Einkommens reflektieren. Letztere sind schwieriger zu messen.

Im Gegensatz zu den Kosten steht der *Preis*, der durch den Markt und zum Beispiel die Produktionsgröße/Zeitinvestition reguliert oder definiert wird und nicht unbedingt die wahren Kosten widerspiegelt.



*Nachdruck aus Schölmerich J, Sewing KF (Hrsg). Arzneimitteltherapie in der Gastroenterologie. Pharmakologische Grundlagen – Organerkrankungen – Tumoren – Pädiatrische und geriatrische Besonderheiten – Gesundheitsökonomische Aspekte. Stuttgart 2003. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.

Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Klinikum der Universität, 93042 Regensburg

Kosten-Effektivitäts-Analyse

Die *Kosten-Effektivitäts-Analyse* versucht, die Nettokosten einer Dienstleistung und das Ergebnis (z. B. Kosten pro gewonnenes Lebensjahr oder Kosten pro gefundene Erkrankung) zu analysieren. Die beobachteten „Quotienten“ können für verschiedene Erkrankungen verglichen werden.

Kosten-Nutzwert-Analyse

Diese Form der Analyse erweitert das Konstrukt, in dem sie die „Outcomes“ nach ihrer Bedeutung, zum Beispiel für das Individuum oder auch für die Gesellschaft, gewichtet. Hier ergibt sich dann zum Beispiel ein Verhältnis von Kosten zu Qualitäts-adjustiertem gewonnenem Lebensjahr.

Es werden also Quantität und Qualität des „Ergebnisses“ berücksichtigt. Der Begriff des „Qualitäts-adjustierten Lebensjahres“ entspricht hierbei einem Lebensjahr bei vollständiger Gesundheit [25]. Somit lassen sich unterschiedliche Interventionen – oder medizinische Leistungen – vergleichen.

Kosten-Nutzen-Analyse

Hier wird explizit analysiert, ob die Kosten einer Maßnahme den dabei erhaltenen Nutzen „wert sind“. Dies wird dadurch erreicht, dass auch dem Nutzen die gleichen (meist finanziellen) Einheiten zugeordnet werden wie den Kosten, zum Beispiel ein gewonnenes Lebensjahr in Euro oder US-Dollar ausgedrückt wird. Auf diese Weise lassen sich verschiedene Gesundheitsprogramme miteinander vergleichen. Eine Übersicht sowie Anwendungsbeispiele zu diesem Themenbereich finden sich in der Literatur [25, 29].

Daten zu einzelnen Erkrankungen/Organsystemen in der Gastroenterologie**Reizdarm und Reizmagen**

Funktionelle Magen-Darm-Störungen, allen voran die funktionelle Dyspepsie und das Reizdarmsyndrom, zählen in der Allgemeinpraxis mit 12 % und in der gastroenterologischen Praxis mit

bis zu 30 % zu den häufigsten Problemen der ambulanten Medizin. Bei ungewöhnlich hohem Leidensdruck der Patienten bedingen die relativ aufwändige apparative Diagnosesicherung mit Labor, Abdomensonographie und Endoskopie sowie die notwendige intensive ärztliche Zuwendung einschließlich medikamentöser Maßnahmen einen relativ hohen Kostenaufwand. Deutlich, um das 5- bis 10fache höher, schlagen jedoch bei der volkswirtschaftlichen Belastung die indirekten Kosten durch Arbeitsausfall und Berentung zu Buche [20]. Nach Angaben des Bundesverbands der Betriebskrankenkassen fielen 1996 in Deutschland allein auf die Diagnose „Gastroduodenitis“ knapp 1 Mio. Arbeitsunfähigkeitstage pro Jahr. Für das Jahr 1991 wurden für die funktionelle Dyspepsie 50 Mio. DM (ca. 25 Mio. Euro) für die stationäre, 943 Mio. DM (ca. 471,5 Mio. Euro) für die ambulante Betreuung und 290 Mio. DM (ca. 145 Mio. Euro) für Arzneimittel geschätzt.

Die indirekten Kosten ergaben für den Arbeitsausfall 11 Mrd. DM (ca. 5,5 Mrd. Euro) und für Berentung 100 Mio. DM (ca. 50 Mio. Euro). Ähnliche Zahlen finden sich in Schweden. Es liegen einzelne Untersuchungen zur Diagnostik, deutlich weniger zur therapeutischen Strategie vor. So ergab eine Studie, dass eine initiale Endoskopie eine Kosteneffektivität aufwies [4]. Eine weitere Untersuchung ergab im Gegensatz dazu, dass beim irritablen Darmsyndrom endoskopische Prozeduren nicht am Anfang der Diagnostik stehen sollten [40].

Refluxerkrankung

Zur gastroösophagealen Refluxerkrankung liegen etliche Untersuchungen vor, die hier nur auszugsweise referiert werden sollen. Eine generelle Analyse zeigte, dass eine empirische Therapie kostengünstiger ist als eine Diagnostik, solange therapeutisch weder operative Verfahren noch eine mehr als 10-jährige antisekretorische Behandlung erwogen werden [38]. Eine Kosten-Nutzen-Analyse aus England zeigte, dass ein „Step-up“-Vorgehen, das mit Prokinetika oder H₂-Rezeptor-Antagonisten

beginnt, dem Allgemeinarzt den kostengünstigsten therapeutischen Ansatz bei Patienten mit Erstdiagnose einer unkomplizierten Refluxerkrankung bietet [6]. Eine randomisierte Studie verglich die Gabe von Protonenpumpenhemmern mit der offenen Antirefluxchirurgie. Es ergab sich, dass die direkten 5-Jahres-Kosten für die Gabe von Omeprazol in Dänemark, Norwegen und Schweden signifikant niedriger lagen als für das operative Vorgehen, während in Finnland das Gegenteil der Fall war. Wenn auch indirekte Kosten berücksichtigt wurden, war das operative Vorgehen in allen Ländern deutlich aufwändiger als die medikamentöse Therapie [22]. Eine Kosten-Nutzwert-Analyse ergab, dass sowohl die Gabe von Protonenpumpenhemmern als auch die laparoskopische Fundoplicatio ähnlich effektiv waren (4,33 Qualitäts-adjustierte Lebensjahre/Patient), dass aber die Kosten für Omeprazol nur zwei Drittel des operativen Vorgehens betragen. Nach zehn Jahren ergab sich ein Kostengleichstand. Eine ganz wesentliche Einflussgröße war die Lebensqualität in Abhängigkeit von postoperativen Symptomen und der Langzeitmedikation.

Die Autoren folgerten, dass Personen mit einer langen Lebenserwartung Vorteile von einer operativen Behandlung haben, wenn die postoperative Morbidität niedrig und die Effizienz der Operation hoch ist [14] (Abb. 1). Mehrere Untersuchungen wiesen darauf hin, dass die indirekten Kosten für die Refluxerkrankung ähnlich hoch liegen wie die direkten Kosten, wobei eine reduzierte

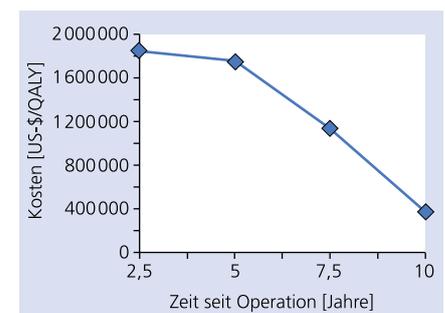


Abb. 1. Kosten für zusätzliches QALY (Qualitäts-adjustiertes Lebensjahr) bei operativer versus medikamentöser Therapie der Refluxösophagitis [nach 14]

Produktivität während der Arbeit und reduzierte Arbeitszeit wegen der Erkrankung die wesentlichen Einflussgrößen waren [13]. Schließlich hat eine neuere Untersuchung gezeigt, dass die Gabe von rezeptfrei erhältlichen H₂-Rezeptor-Antagonisten nur selten vollständige Beschwerdefreiheit ergab und dass die Verfügbarkeit dieser Substanzen die Häufigkeit der Arztbesuche wegen entsprechender Beschwerden nicht reduzierte [36]. Eine kürzliche Übersicht referiert zahlreiche weitere Studien zu diesem Gebiet [26].

Ulkerkrankung/*Helicobacter pylori*

Die Behandlung der *Helicobacter pylori*-Infektion bei Patienten mit Ulkerkrankung hat inzwischen einen unbestrittenen Durchbruch erzielt. Angesichts der weiten Verbreitung des Erregers wird die Eradikationsindikation insbesondere auch unter ökonomischen Gesichtspunkten weiter intensiv diskutiert [43].

Verschiedene Studien befassen sich sowohl mit dem Screening bezüglich *Helicobacter pylori* bei dyspeptischen Patienten unter dem Aspekt der Karzinomprävention als auch mit der gesundheitsökonomischen Analyse der unterschiedlichen Therapieansätze bei der Ulkerkrankung bei Läsionen, die mit der Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika assoziiert sind, sowie schließlich bei der resultierenden oberen gastrointestinalen Blutung.

Eine Untersuchung aus England analysierte Patienten unter 45 Jahren, die sich beim Allgemeinarzt mit Dyspepsie-Symptomen vorstellten. Wenn die erwarteten kumulativen Kosten über die nächsten 10 Jahre berechnet wurden, ergab sich, dass eine Eradikationsbehandlung entsprechend dem Ausgang eines serologischen Tests, der bei positivem Befund durch eine Endoskopie ergänzt wurde, kostengünstiger war als eine Therapie mit H₂-Rezeptor-Antagonisten. Wenn die initialen Kosten der Diagnostik addiert wurden, ergab sich allerdings, dass es acht Jahre dauern würde, bis dieser Spareffekt realisiert wird [3]. Ein Screening mit dem Ziel der Verhinderung von Magenkarzinomen ein-

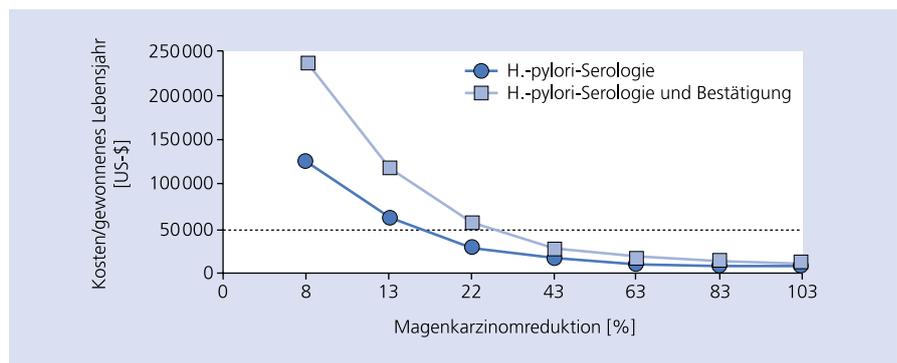


Abb. 2. Risikoreduktion für das Magenkarzinom in Abhängigkeit von der *Helicobacter pylori*-Eradikation und dem Testverfahren [nach 10]

schließlich unterschiedlicher Folgemaßnahmen erwies sich als kosteneffektiv in einem Simulationsmodell, die Kosteneffektivität variierte weit in Abhängigkeit von der angenommenen Reduktion des Karzinomrisikos [10] (Abb. 2). Der geschätzte Effekt lag bei einer Population im Alter von 40 Jahren bei 12 Jahren Lebensverlängerung/1 000 gescreenten Personen. Zahlreiche weitere entsprechende Analysen wurden kürzlich zusammengefasst [43].

Eine randomisierte Multicenterstudie bei Patienten mit *Ulcer duodeni* ergab, dass eine Eradikationstherapie im Vergleich zu säurehemmenden Therapien deutlich kostengünstiger war und dass zudem das klinische Ergebnis besser war [39]. Die Kosteneffektivität der unterschiedlichen Eradikationsregime wurde ebenfalls mehrfach verglichen, es liegen jedoch keine für Deutschland anwendbaren Analysen vor [43].

Die Analyse von zwei Studien bei Patienten mit NSAID-assoziierten Läsionen ergab, dass Omeprazol im Vergleich zu Ranitidin beim Magenulkus günstiger abschneidet, während Misoprostol gegenüber Omeprazol bei der Behandlung von Erosionen Vorteile ergab. Da die entsprechenden Studien aber nicht auf die Kosten-Effektivitäts-Analyse ausgerichtet waren, können diese Ergebnisse nicht unmittelbar in den Alltag übertragen werden [17].

Schließlich wurde gezeigt, dass zumindest unter nordamerikanischen Bedingungen eine frühe Endoskopie bis zu 46 % von Patienten mit nicht Varizen-bedingter oberer Gastrointestinalblutung einer ambulanten Behandlung

zuordnen kann, was zu erheblichen Kosteneinsparungen führt [19].

Pankreatitis

Obwohl die akute Pankreatitis nicht unerhebliche Krankenhauskosten mit sich bringt, die größtenteils durch die intensivmedizinische Behandlung bedingt sind, und die chronische Pankreatitis durch ihren langzeitlichen Verlauf und die dadurch bedingten hohen indirekten Kosten ebenfalls erheblich ökonomische Bedeutung haben dürfte, liegen diesbezüglich kaum valide Analysen vor [Übersicht bei 23].

Lebererkrankungen

Erwartungsgemäß liegen für die chronischen Virushepatitiden zahlreiche gesundheitsökonomische Analysen vor, wie dies bei den meisten Erkrankungen, für die aufwändige teure Medikamente verfügbar sind, der Fall ist. So wurde errechnet, dass ein Screeningprogramm für die Hepatitis-C-Infektion eine dreimal bessere Kosteneffektivität aufwies als beispielsweise die Untersuchung eines Zervix-Abstrichs, hingegen viermal weniger kosteneffektiv war als das Screening bezüglich der Hypertonie (Tab. 1). Als Konsequenz wurde vorgeschlagen, dass Screening-Programme auf bekannte Risikogruppen und zusätzlich neu definierte Risikofaktoren (Piercing, Tätowierungen, Gefängnisaufenthalte, Cocain-Gebrauch) fokussiert werden [12]. Pharmakoökonomische Studien haben die Kosteneffektivität der Interferon-Behandlung für die chronische Hepatitis C untersucht und gezeigt, dass diese kostengünsti-

ger ist als beispielsweise die Pneumokokken-Impfung nach Milz-Exstirpation oder das Mammographie-Screening, hingegen weniger kosteneffektiv als das Hämo-cult-Screening bezüglich des kolorektalen Karzinoms [46]. Die Analyse der Daten einer randomisierten Studie an 354 Patienten mit Rezidiv nach Interferon-Therapie ergab, dass eine erneute Behandlung mit der Kombination von Interferon und Ribavirin einen Gewinn von zwei Qualitäts-adjustierten Lebensjahren gegenüber einer erneuten Monotherapie ergab, während die Kosten nur mäßig anstiegen [47]. Die entsprechende Therapie wurde daher aus gesundheitsökonomischer Sicht empfohlen. Entsprechende Konsensusstatements wurden veröffentlicht [5]. Ebenfalls zahlreiche Untersuchungen liegen für die Komplikationen der Leberzirrhose vor. Eine Analyse an 153 Patienten ergab, dass ein Drittel der gesamten Kosten bei Patienten mit Lebererkrankungen im späten Stadium für solche Patienten aufgewendet wurden, die im Mittel innerhalb eines Monats verstarben [45], was einerseits auf die schlechte Prognose dieser Erkrankung und andererseits auf die hohen Kosten der Behandlung verweist. Mehrere Arbeiten haben sich mit gesundheitsökonomischen Aspekten der Varizen-Blutung befasst. So ergab sich, dass die Kosten im Vergleich zwischen Sklerotherapie und Ligaturbehandlung nicht wesentlich unterschiedlich waren [11]. Bezüglich der Rezidivprophylaxe ergab sich, dass der transjuguläre intra-

hepatische portosystemische Shunt (TIPS) kurzfristig kostengünstiger war als die endoskopischen Verfahren, von denen wiederum die Bandligatur günstiger abschnitt als die Sklerotherapie [32]. Zur Primärprophylaxe zeigte sich in einer Modellrechnung, dass die Gabe von Propranolol Einsparungen zwischen 450 und 14 600 US-Dollar über eine 5-Jahres-Periode bewirkt, wobei das Ausmaß der Einsparungen vom individuellen Blutungsrisiko abhängt. Die Sklerotherapie war deutlich unterlegen, die Shunt-Chirurgie war nicht kosteneffektiv [41].

Kosten-Nutzen-Analysen bezüglich der spontanen bakteriellen Peritonitis mithilfe von Markow-Modellen und einer Sensitivitätsanalyse haben ergeben, dass unter US-amerikanischen Bedingungen eine Prophylaxe ganz erhebliche Kosteneinsparungen mit sich bringt [15, 50] (Tab. 2). Schließlich wurde gezeigt, dass ein Überwachungsprogramm bezüglich hepatozellulärem Karzinom bei Patienten mit Leberzirrhose wenig kosteneffektiv war und die Kosten-Effektivitäts-Analyse Kosten von 17 934 US-Dollar pro behandelbarem Karzinom und 113 000 US-Dollar für ein gewonnenes Lebensjahr ergab. Die Studie konnte allerdings keine Aussagen zum Kosten-Nutzen-Verhältnis machen, das angesichts der Grunderkrankung möglicherweise begrenzt sein könnte [2].

Schließlich wurde die Kosteneffektivität von Ursodeoxycholsäure bei primär biliärer Zirrhose analysiert [28] wobei publizierte, kontrollierte Studien benutzt wurden. Da das relative Risiko einer späteren Transplantation oder der Entwicklung von Varizen in der Plaze-

bo-Gruppe deutlich höher lag, errechnete sich eine jährliche Kosteneinsparung von 1 372 US-Dollar pro Patient.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Das Beispiel der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, für deren Behandlung ebenfalls sehr teure Medikamente aus dem Bereich der „Biologics“ entwickelt werden, zeigt, dass in Deutschland wenig verlässliche Zahlen sowohl zur Gesamtzahl der Patienten als auch zu den durch sie verursachten direkten oder gar indirekte Kosten vorliegen.

In den USA werden die entsprechenden Zahlen für den Morbus Crohn auf 1,0 bis 1,2 Mrd. Dollar, für die Colitis ulcerosa auf 0,4 bis 0,6 Mrd. Dollar (direkt) geschätzt, die indirekten Kosten sollen sich auf 1,8 bis 2,6 Mrd. Dollar belaufen. Der Großteil der direkten Kosten wird durch Hospitalaufenthalte und chirurgische Maßnahmen verursacht, die Aufwendungen für Medikamente werden derzeit auf 10 % der Kosten geschätzt. Einzelne Studien lassen annehmen, dass 75 % der Patienten mit Morbus Crohn und 90 % der Patienten mit Colitis ulcerosa bei adäquater Behandlung und Überwachung voll arbeitsfähig sind [42]. Neuere Analysen zeigen, dass 25 % der Patienten 80 % der Kosten verursachen [9] (Tab. 3). Die Gesamtzahl der Krankenhausaufnahmen von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen war deutlich größer für nicht dem Verdauungstrakt zuzuordnende Diagnosegruppen als für solche mit durch die Darmerkrankung begründeten Aufenthalten [1]. Longitudinale Untersuchungen haben gezeigt, dass die

Tab. 1. Kostenanalyse unterschiedlicher Screeningprogramme [nach 12]

Programm	Kosten pro entdecktem Fall (US-\$)
Hochdruck	308
Hypercholesterolämie	418
Hepatitis-C-Infektion	1 246
Zervix-Abstrich	4 000
Hämo-cult-Test (KRK)	5 000
Hepatitis-B-Infektion	7 082
Sigmoidoskopie (KRK)	75 000
Mammakarzinom	127 900

Tab. 2. Kosten-Nutzen-Analyse der Antibiose zur Prophylaxe der spontanen bakteriellen Peritonitis (SBP) [nach 15]

Patientengruppe	Spareffekt (US-\$/Patientenjahr)	
	Norfloxacin	Co-trimoxazol
Aszites, keine SBP in Anamnese	2 216	2 934
Aszitesprotein < 1,0 g/dl	3 980	4 692
SBP in Anamnese	8 545	9 251

Tab. 3. Jährliche direkte Gesundheitskosten bei Morbus Crohn [nach 9]

1994/95, USA, 607 Patienten aus Versicherungsgruppe	Jährliche Kosten (US-\$)	
	Mittelwert	Median
Patienten mit Klinikaufenthalt (n = 117)	37135	21671
Patienten mit Steroiden/Immunsuppression (n = 31)	10033	5581
Alle anderen (n = 459)	6277	2703
Alle Patienten	12417	3668
25 % der Patienten → \$ 80 % der Kosten		

operative Therapie zwar initial deutlich kostenträchtiger ist, längerfristig aber die Remissionsdauer positiv beeinflusst und somit auch aus ökonomischer Sicht von Nutzen ist [37].

Aus Deutschland liegen neue Zahlen vor, die darauf hinweisen, dass beispielsweise für die Diagnostik von Fisteln und Abszessen die Magnetresonanztomographie durchaus kosteneffektiv sein kann [31].

Im Rahmen des Kompetenznetzwerks CED werden derzeit zahlreiche Untersuchungen zu gesundheitsökonomischen Aspekten von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen durchgeführt, die Ergebnisse bleiben abzuwarten. Dass solche Daten vonnöten sind, ergibt sich zwangsläufig aus der derzeit laufenden Diskussion um die Neuordnung des Gesundheitssystems [33].

Gastrointestinale Tumoren

Zur Diagnostik und Therapie gastrointestinaler Tumoren liegen einige Untersuchungen vor, selten jedoch aus dem deutschen Sprachraum. Hier wurde mehrfach betont, dass klare gesundheitsökonomische Analysen bezüglich der Prävention und Früherkennung vonnöten sind [30]. Vergleichende Untersuchungen verschiedener europäischer Länder haben gezeigt, dass sich erhebliche Unterschiede innerhalb Europas bezüglich der Ressourcen-Nutzung und der Behandlung von Patienten mit kolorektalem Karzinom finden [24]. Amerikanische Analysen zeigen, dass Screening-Strategien kosteneffektiv sind, aber nicht zu Einsparungen führen.

Die chirurgische Therapie ist ebenfalls kosteneffektiv. Sekundäroperationen sind diesbezüglich nicht eindeutig untersucht. Die adjuvante Chemotherapie mit Fluorouracil (5-FU) und Levamisol ergab bei Kosten von 2 000 US-Dollar pro gewonnenem Lebensjahr ebenfalls positive Aspekte. Vergleiche zwischen verschiedenen Regimen liegen nicht vor. Zur palliativen Therapie fehlen relevante Daten. Bezüglich der Nachsorge sind die Studien ebenfalls uneinheitlich, eine endoskopische Nachsorge scheint nicht kosteneffektiv zu sein [34, 35]. Eine theoretische Analyse bezüglich des postoperativen Managements ergab, dass die derzeit am meisten angewandte Strategie mit adjuvanter Chemotherapie für das Tumorstadium III und Nachsorge für Stadium II und III beim Kolonkarzinom nicht kosteneffektiv ist, hier sind jedoch sicherlich weitere Untersuchungen an realen Patientengruppen erforderlich [21]. Schließlich hat eine Analyse gezeigt, dass eine Positronen-Emissionstomographie (PET) die Kosteneffektivität beim Management von Rezidiven kolorektaler Karzinome steigert [27].

Deutlich weniger Untersuchungen liegen bezüglich der anderen gastrointestinalen Tumoren vor. So wurde beispielsweise errechnet, dass ein Screeningprogramm bezüglich des Barrett-Karzinoms enorme Kosten verursacht und nur begrenzten Wert hat. Interessanterweise war das Verfahren für Männer sehr viel günstiger als für Frauen [48]. Bezüglich der Behandlung des Ösophaguskarzinoms erwies sich die Resektion initial als wesentlich kostenträchtiger, eine Kosten-

Nutzen-Analyse ergab aber deutliche Vorteile einer Resektion gegenüber palliativen Optionen [8].

Zum Magen- und Pankreaskarzinom liegen ebenfalls relativ wenig Daten vor [7, 44]. Dies steht im Kontrast zu der Tatsache, dass das Pankreaskarzinom bei Männern bzw. Frauen an vierter bzw. fünfter Stelle der Krebstodesfälle steht. Bei den Kosten dominieren die Hospitalkosten die direkten Kosten; die indirekten Kosten sind um den Faktor 4 höher als die direkten Kosten. Die vorliegenden Analysen zeigen, dass eine palliative Chemotherapie mit 5-FU und Leucovorin das Überleben um 22 Tage verlängerte, aber 50 % höhere Kosten verursachte. So ergab sich eine Kosteneffektivität von 114 000 US-Dollar pro gewonnenem Lebensjahr. Beim Magenkarzinom wurden das FAM- und das ELF-Schema analysiert, wobei Letzteres deutlich kostenträchtiger ist. Hier ergab sich im Vergleich zu „best supportive care“ ein Quotient von 19 000 US-Dollar pro gewonnenem Lebensjahr [7].

Bezüglich des Gallengangkarzinoms zeigte eine theoretische Analyse, dass die initiale Anlage eines Plastikstents und dann bei der ersten Okklusion die Anlage eines Metallstents bei den offenbar länger Überlebenden ökonomisch sinnvoll ist. Diese Berechnungen sind jedoch extrem abhängig von den lokalen Kosten der unterschiedlichen Stents sowie der ERCP [49].

Literatur

- Bernstein CN, Papineau N, Uzajczkowski J, Rawsthorne P, et al. Direct hospital costs for patients with inflammatory bowel disease in a Canadian tertiary care university hospital. *Am J Gastroenterol* 2000;95:677–83.
- Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251–9.
- Briggs AH, Sculpher MJ, Logan RPH, Aldous J, et al. Cost effectiveness of screening for an eradication of *Helicobacter pylori* in management of dyspeptic patients under 45 years of age. *BMJ* 1996;312:1321–5.
- Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, Roberts L, et al. Cost effectiveness of initial endoscopy for dyspepsia in patients over age 50 years: a randomised controlled trial in primary care. *Lancet* 2000;356:1965–9.

5. Dusheiko G, Barnes E, Webster G, Whalley S. The science, economics, and effectiveness of combination therapy for hepatitis C. *Gut* 2000;47:159–61.
6. Eggleston A, Wigerinck A, Huijghebaert S, Dubois D. Cost effectiveness of treatment for gastro-oesophageal reflux disease in clinical practice: a clinical database analysis. *Gut* 1998;42:13–6.
7. Elixhauser A, Halpern MT. Economic evaluations of gastric and pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterology* 1999;46:1206–13.
8. Farndon MA, Wayman J, Clague MB, Griffin SM. Cost-effectiveness in the management of patients with oesophageal cancer. *Br J Surg* 1998;85:1394–8.
9. Feagan BG, Vreeland MG, Larson LR, Bala MV. Annual cost of care for Crohn's disease: A payor perspective. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1955–60.
10. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, Bloom BS. Clinical and economic effects of population-based *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer. *Arch Intern Med* 1999;159:142–8.
11. Gralnek IM, Jensen DM, Kovacs TOG, Jutabha R, et al. The economic impact of esophageal variceal hemorrhage: Cost-effectiveness implications of endoscopic therapy. *Hepatology* 1999;29:44–50.
12. Gordon FD. Cost-effectiveness of screening patients for hepatitis C. *Am J Med* 1999;107:36S–40S.
13. Henke CJ, Levin TR, Henning JM, Potter LP. Work loss costs due to peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease in a health maintenance organization. *Am J Gastroenterol* 2000;95:788–92.
14. Heudebert GR, Marks R, Wilcox CM, Centor RM. Choice of longterm strategy for the management of patients with severe esophagitis: a cost-utility analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1078–86.
15. Inadomi J, Sonnenberg A. Cost-analysis of prophylactic antibiotics in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1997;113:1289–94.
16. Jönsson B, Karlsson G. Economic evaluation in gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(Suppl 220):44–51.
17. Jönsson B, Wahlqvist P. Management of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated lesions: A cost-effectiveness perspective. *Am J Med* 1998;104:81S–8S.
18. Lauterbach K. Nutzen und Gerechtigkeit. *Forschung & Lehre* 2001;4:174–5.
19. Lee JG, Turnipseed S, Romano PS, Vigil H, et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999;50:755–61.
20. Madisch A, Hotz J. Gesundheitsökonomische Aspekte der funktionellen Dyspepsie und des Reizdarmsyndroms. *Gesundh ökon Qual manag* 2000;5:32–5.
21. Michel P, Merle V, Chiron A, Ducrotte P, et al. Postoperative management of stage II/III colon cancer: A decision analysis. *Gastroenterology* 1999;117:784–93.
22. Myrvold HE, Lundell L, Miettinen P, Pedersen SA, et al. and the Nordic Gord Study Group. The cost of long term therapy for gastro-oesophageal reflux disease: a randomised trial comparing omeprazole and open antireflux surgery. *Gut* 2001;49:488–94.
23. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut* 1998;42:886–91.
24. Neymark N, Adriaenssen I. The cost of managing patients with advanced colorectal cancer in 10 different european centres. *Eur J Cancer* 1999;35:1789–95.
25. Oberender P, Heissel A. Die Gesundheitsökonomie im Jahre 2001 am Beispiel des *Helicobacter pylori*. *Internist* 2001;42:465–72.
26. O'Connor JB, Provenzale D, Brazer S. Economic considerations in the treatment of gastroesophageal reflux disease: A review. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3356–64.
27. Park KC, Schwimmer J, Shepherd JE, Phelps ME, et al. Decision analysis for the cost-effective management of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* 2001;233:310–9.
28. Pasha T, Heathcote J, Gabriel S, Couch-Dudek K, et al. Cost-effectiveness of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:21–6.
29. Provenzale D. Economic considerations for the hepatologist. *Hepatology* 1999;29(Suppl 6):13S–7S.
30. Ransohoff DF. Economic impact of surveillance. *Gastrointest Endosc* 1999;49:S67–S71.
31. Rösch M, Rieber A, Leidl R. Radiologische Diagnostik von Fisteln und Abszessen bei Morbus Crohn: Kosten-Effektivitäts-Analyse zweier bildgebender Verfahren. *Fortschr Röntgenstr* 2001;173:739–48.
32. Russo MW, Zacks SL, Sandler RS, Brown RS. Cost-effectiveness analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic therapy for the prevention of recurrent esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2000;31:358–63.
33. Schölmerich J. Es fehlt die Basis für Strukturänderungen – Beispiel chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. *Gesundh ökon Qual manag* 1999;4:A121.
34. Schölmerich J. Anspruch und Wirklichkeit der Versorgungsqualität – Beispiel kolorektalen Karzinom. *Gesundh ökon Qual manag* 2000;5:A55.
35. Schrag D, Weeks J. Costs and cost-effectiveness of colorectal cancer prevention and therapy. *Semin Oncol* 1999;26:561–8.
36. Shaw MJ, Fendrick AM, Kane RL, Adlis SA, et al. Self-reported effectiveness and physician consultation rate in users of over-the-counter histamine-2 receptor antagonists. *Am J Gastroenterol* 2001;96:673–5.
37. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: A Markov model analysis of a population based cohort. *Gastroenterology* 1999;117:49–57.
38. Sonnenberg A, Delcò F, Hashem BES. Empirical therapy versus diagnostic tests in gastroesophageal reflux disease. A medical decision analysis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1001–8.
39. Sonnenberg A, Schwartz JS, Cutler AF, Vakili N, et al. Cost savings in duodenal ulcer therapy through *Helicobacter pylori* eradication compared with conventional therapies. Results of a randomized, doubleblind, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1998;158:852–60.
40. Suleiman S, Sonnenberg A. Cost-effectiveness of endoscopy in irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:369–75.
41. Teran JC, Imperiale TF, Mullen KD, Tavill AS, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis: A cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 1997;112:473–82.
42. Timmer A. Gesundheitsökonomische Aspekte bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Gesundh ökon Qual manag* 2000;5:54–66.
43. Treiber G, Malferteiner P. Ökonomische Aspekte der *Helicobacter-pylori*-Eradikation – Eine Standortbestimmung. *Gesundh ökon Qual manag* 2001;6:145–51.
44. Wilson LS, Lightwood JM. Pancreatic cancer: Total costs and utilization of health services. *J Surg Oncol* 1999;71:171–81.
45. Wong L, McFall P, Wong F. The cost of dying of end-stage liver disease. *Arch Intern Med* 1997;157:1429–32.
46. Wong JB. Cost-effectiveness of treatments for chronic hepatitis C. *Am J Med* 1999;107:74S–8S.
47. Wong JB, Davis GL, Pauker SG. Cost effectiveness of ribavirin/interferon alfa-2b after interferon relapse in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2000;108:366–73.
48. Wright TA, Gray MR, Morris AI, Gilmore IT, et al. Cost effectiveness of detecting Barrett's cancer. *Gut* 1996;39:574–9.
49. Yeoh KG, Zimmerman MJ, Cunningham JT, Cotton PB. Comparative costs of metal versus plastic biliary stent strategies for malignant obstructive jaundice by decision analysis. *Gastrointest Endosc* 1999;49:466–71.
50. Younossi ZM, McHutchison JB, Ganiats TG. An economic analysis of norfloxacin prophylaxis against bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1997;27:295–8.

Die Arzneimitteltherapie im Internet:
<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Klinische Studien

GUSTO V

Kombinierte Reperfusionstherapie auch nach einem Jahr ohne Überlebensvorteil

In der GUSTO-V-Studie senkte die Kombination Reteplase/Abciximab bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt die Rate nicht tödlicher ischämischer Ereignisse im Vergleich zu einer Monotherapie mit Reteplase zwar signifikant. Dies wirkte sich aber nicht auf die Langzeit-Mortalität aus, wie die Ein-Jahres-Analyse der Studie jetzt ergab.

GUSTO V (The global use of strategies to open coronary arteries) war die erste groß angelegte Studie, in der eine alternative Strategie zur herkömmlichen Reperfusion mit einem fibrinolytischen Agens bei frischem Myokardinfarkt untersucht wurde. Dabei wurde das *Fibrinolytikum* in herabgesetzter Dosierung mit einem *Thrombozytenfunktionshemmer* kombiniert: Die Patienten erhielten entweder Reteplase (Rapilysin®) in Standarddosierung (zweimal 10-U-Bolus im Abstand von 30 Minuten, n = 8260) oder die Kombination Abciximab (ReoPro®, 0,25-mg/kg-Bolus, dann 0,125 µg/kg pro Minute Infusion) plus halbe Dosis Reteplase (zweimal 5-U-Bolus im Abstand von 30 Minuten; n = 8328).

Das neue Therapieregime brachte den Patienten nach 30 Tagen *keinen Überlebensvorteil*, jedoch traten in diesem Zeitraum *seltener* erneute Infarkte und andere nichttödliche ischämische Komplikationen auf (siehe Arzneimitteltherapie 2001;19:365).

Da ischämische Komplikationen nach Herzinfarkt, insbesondere Reinfarkte, mit einem erhöhten Langzeit-Sterberisiko einhergehen, sollte überprüft werden, ob der positive Einfluss von Abciximab und Reteplase auf ischämische Komplikationen das Sterberisiko nach einem Jahr verringerte. Deshalb schloss sich an die randomisierte, kontrollierte GUSTO-V-Studie eine einjährige Nachbeobachtungsphase an. Endpunkt

war die Gesamtsterblichkeit nach einem Jahr. Es handelte sich um einen vorab definierten sekundären Endpunkt.

In der mit der Kombinations-Therapie behandelten Gruppe waren nach einem Jahr ebenso viele Patienten gestorben wie in der Reteplase-Gruppe (8,4 %). Auch Subgruppenanalysen von Patienten unter 75 Jahren, Patienten mit Diabetes mellitus, Patienten, die erst nach mehr als vier Stunden behandelt worden waren, sowie Patienten, die schon zuvor einen Herzinfarkt erlitten hatten, ergaben keinen signifikanten Vorteil der neuen Therapie.

Bei Patienten mit *Reinfarkt* – innerhalb der ersten sieben Tage hatten in der Reteplase-Gruppe 3,5 % und in der Kombinationstherapie-Gruppe 2,3 % der Patienten einen erneuten Infarkt erlitten ($p < 0,001$) – lag die Sterblichkeit nach einem Jahr signifikant höher als bei Patienten, die keinen Reinfarkt erlitten hatten (22,6 versus 8,0 % [$p < 0,001$]). Der Effekt war jedoch zu gering, als dass er sich signifikant auf die gesamte Ein-Jahres-Sterblichkeit ausgewirkt hätte.

Positiv ausgedrückt lautet das Ergebnis von GUSTO V: Das kombinierte Behandlungsregime Reteplase/Abciximab hat sich in der Akutbehandlung des Myokardinfarkts als gleichermaßen wirksam erwiesen wie eine Monotherapie mit Reteplase: Sowohl Kurzzeit- als auch Langzeitsterblichkeit unterschieden sich nicht. Jedoch waren unter einer Kombinationstherapie weniger

nichttödliche ischämische Ereignisse zu verzeichnen. Das kann im Einzelfall wünschenswert sein. Wird jedoch in der Klinik eine Kombinationstherapie in Betracht gezogen, muss individuell stets zwischen weniger ischämischen Komplikationen und einem erhöhten Blutungsrisiko abgewogen werden.

Quelle

Lincoff AM, et al. Mortality at 1 year with combination platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition and reduced-dose fibrinolytic therapy vs conventional fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. GUSTO V randomised trial. JAMA 2002;288:2130-5.

Dr. Annette Kloboucek, München

Koronarstents

Folsäure unwirksam?

Die Gabe von Folsäure, Vitamin B₆ und B₁₂ nach erfolgreicher Stentimplantation war nach 6 Monaten überraschend mit einem *signifikant geringeren* Lumen-durchmesser verbunden, wie die FACIT-Studie (Folate after coronary intervention trial) mit 636 Patienten ergab. Mit der Vitamin-Gabe traten außerdem häufiger Restenosen und schwere unerwünschte kardiale Ereignisse auf. Der Homocystein-Spiegel – ein Risikofaktor für Herzerkrankungen – wurde jedoch gesenkt.

Dieses Ergebnis widerspricht früheren Ergebnissen der Swiss Heart Study, in der ein Nutzen der Folsäure-Supplementierung aufgetreten war.

Pressemitteilung „Studies highlight strength, challenges of coronary interventions“. 52nd Annual Scientific Session des American College of Cardiology, Chicago, 30. März 2003.

ah

Bluthochdruck und KHK

Verapamil- und Atenolol-basierte Therapie vergleichbar wirksam

Eine Therapie mit Verapamil (z. B. Isoptin®) oder Atenolol (z. B. Tenormin®) in Kombination mit dem ACE-Hemmer Trandolapril (z. B. Gopten®) und dem Diuretikum Hydrochlorothiazid war vergleichbar wirksam zur Blutdruckkontrolle und zur Verringerung von Tod, nicht tödlichen Herzinfarkten und Schlaganfällen. Dies ergab die über zwei Jahre dauernde INVEST-Studie.

In der randomisierten offenen INVEST-Studie (International verapamil SR-trandolapril study) wurde die blutdrucksenkende Therapie mit dem Calciumantagonisten Verapamil oder dem Betablocker Atenolol bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verglichen. Primärer Endpunkt in der auf Gleichwertigkeit angelegten Studie mit 22 576 Patienten ab 50 Jahren war die Kombination aus Tod, nicht tödlichem Schlaganfall und nicht tödlichem Herzinfarkt. Sekundäre Endpunkte waren kardiovaskulärer Tod, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall oder Herzinfarkt, kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung, Lebensqualität und Blutdruckkontrolle.

Die Patienten erhielten im Calciumantagonisten-Arm zunächst nur Verapamil (Tab. 1), in der nächsten Stufe zusätzlich den ACE-Hemmer Trandolapril. In der dritten Stufe wurden die Verapamil- und die Trandolapril-Dosis erhöht. In der letzten Stufe wurde zusätzlich das Diuretikum Hydrochlorothiazid gegeben.

Weitere Dosiserhöhungen waren möglich. Diabetiker und Patienten mit renaler Dysfunktion oder Herzinsuffizienz erhielten direkt die Kombination der zweiten Stufe. Im Betablocker-Arm wurden zunächst Atenolol gegeben, das dann mit Hydrochlorothiazid kombiniert wurde. In Stufe 3 wurde die Dosis von Atenolol und Hydrochlorothiazid erhöht. In der vierten Stufe kam Trandolapril dazu. Auch hier waren höhere Dosierungen möglich. Risikopatienten erhielten hier direkt die Dreifach-Kombination.

Erwartungsgemäß benötigte die Mehrheit der Patienten eine Kombinations-therapie (Tab. 2). 43 % der Patienten in jeder Gruppe erhielten Wirkstoffe, die nicht ihrem Stufenschema vorgesehen waren. Ein Cross-over-Therapie-wechsel wurde bei 11,6 % der Patienten mit Verapamil und 16,5 % mit Atenolol durchgeführt (p < 0,0001).

Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck wurden vergleichbar stark gesenkt (Tab. 2). Die

angestrebte Blutdruckeinstellung auf Werte < 140/90 mm Hg (für Diabetiker und bei Niereninsuffizienz < 130/85 mm Hg) gelang insgesamt gut und ebenfalls vergleichbar häufig. Auch ein Ereignis-freies Überleben wurde bei einer Nachbeobachtung von 2,7 Jahren vergleichbar häufig erreicht, die jährliche Ereignisrate lag bei 3,6 %. Mit Verapamil traten 9,62 % primäre Endpunkte auf und mit Atenolol 9,83 %. Nicht signifikant unterschiedlich war auch die Häufigkeit von Tod und Hospitalisierung aus kardiovaskulärer Ursache.

In einer Subgruppenanalyse der Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes mellitus waren Tod und neu aufgetretener Diabetes mellitus mit Verapamil seltener.

Fazit ist, dass beide Regime den Blutdruck bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit vergleichbar senken und das klinische Ergebnis vergleichbar verbessern. Bei den meisten Patienten war dazu die Gabe von mehreren Antihypertonika (+ ACE-Hemmer ± Hydrochlorothiazid) erforderlich.

Quelle

Pepine CJ. International Verapamil-Trandolapril Study. 52nd Annual Scientific Session des American College of Cardiology, Chicago, 2. April 2003.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

Tab. 1. Therapieschemata in der INVEST-Studie (SR: sustained release)

Stufe	Calciumantagonisten-Arm	Betablocker-Arm
1	Verapamil SR 240 mg	Atenolol 50 mg
2	Verapamil SR 240 mg + Trandolapril 2 mg	Atenolol 50 mg Hydrochlorothiazid 25 mg
3	Verapamil SR 180 mg 2 x tgl. + Trandolapril 2 mg 2 x tgl.	Atenolol 50 mg 2 x tgl. Hydrochlorothiazid 25 mg 2 x tgl.
4	Verapamil SR 180 mg 2 x tgl. + Trandolapril 2 mg 2 x tgl. + Hydrochlorothiazid 25 mg	Atenolol 50 mg 2 x tgl. Hydrochlorothiazid 25 mg 2 x tgl. + Trandolapril 2 mg

Tab. 2. Ergebnisse der INVEST-Studie, die Unterschiede sind jeweils nicht signifikant

	Verapamil n = 11 267	Atenolol n = 11 309
Therapie		
Keine	2 %	2 %
Monotherapie	16 %	15 %
Zweifachkombination	31 %	31 %
Mindestens Dreifachkomb.	51 %	52 %
Andere Wirkstoffe	43 %	43 %
Blutdrucksenkung		
Im Mittel [mm Hg]	18,6/8,9	18,9/10,2
Ausreichend systolisch	64,9 %	64,3 %
diastolisch	90,7 %	90,7 %
Primärer Endpunkt	9,62 %	9,83 %
Tod	7,53 %	7,62 %
Nicht tödlicher Herzinfarkt	1,27 %	1,34 %
Nicht tödlicher Schlaganfall	1,12 %	1,25 %

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Sekundärprävention ischämischer Ereignisse

Clopidogrel bei Diabetikern besser wirksam als Acetylsalicylsäure?

Bei der Untergruppe der Patienten mit Diabetes mellitus sind 75 mg Clopidogrel in der Sekundärprävention von vaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Rehospitalisierung besser wirksam als Acetylsalicylsäure allein. Dies wird nicht mit einer erhöhten Blutungsrate erkauft.

Die CAPRIE-Studie (Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events) war eine randomisierte Studie mit 19 185 Patienten mit ischämischem Insult, Myokardinfarkt oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit, die entweder mit 75 mg Clopidogrel (Plavix[®], Iscover[®]) oder mit 325 mg Acetylsalicylsäure (Aspirin[®]) behandelt wurden. Die Studie ergab über alle Risikogruppen und Endpunkte hinweg eine relative Risikoreduktion von 8,7% zugunsten von Clopidogrel. Für die Untergruppen der Patienten mit Schlaganfall und Myokardinfarkt ergab sich kein Unterschied. Nur die Gruppe der Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit profitierte signifikant von Clopidogrel.

Für den klinischen Alltag ist es wichtig, ob es Untergruppen von Patienten gibt, die von Clopidogrel mehr profitieren als andere. Die hier durchgeführte Analyse bezog sich auf 3 866 Patienten mit *Diabetes mellitus*, die in die CAPRIE-Studie eingeschlossen worden waren. Insgesamt wurden 1 914 Diabetes-Patienten mit Clopidogrel und 1 952 mit Acetylsalicylsäure behandelt. Bei den

übrigen Risikofaktoren waren beide Populationen vergleichbar. Die Ereignisraten (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod sowie erneute stationäre Aufnahme wegen Ischämie oder Blutungskomplikationen) betrug 12,7% (Acetylsalicylsäure) gegenüber 11,8% (Clopidogrel) für Patienten ohne Diabetes mellitus. Bei Patienten mit Diabetes mellitus betrugen die Ereignisraten 17,7% unter Clopidogrel und 15,6% unter Acetylsalicylsäure, bei Patienten mit Insulin-pflichtigem Diabetes mellitus betrugen sie 21,5% (Clopidogrel) gegenüber 17,7% (Acetylsalicylsäure). Die relative Risikoreduktion durch Clopidogrel für alle ischämischen Ereignisse betrug 12,9%, der p-Wert ergab allerdings keine statistische Signifikanz. Demzufolge könnten 11 ischämische Ereignisse pro 1 000 Patienten ohne Diabetes mellitus pro Jahr verhindert werden, wenn Patienten mit Clopidogrel anstelle von Acetylsalicylsäure behandelt werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus könnten 21 und bei Patienten mit Insulin-pflichtigem Diabetes mellitus könnten 38 ischämische Ereignisse pro 1 000 Patienten pro Jahr verhindert

werden. Blutungsereignisse traten bei Diabetikern bei 1,8% unter Clopidogrel und 2,8% unter Acetylsalicylsäure auf.

Aus der CAPRIE-Studie allein lässt sich keine Empfehlung ableiten, bei Patienten mit Schlaganfall Acetylsalicylsäure durch Clopidogrel zu ersetzen. Ursprünglich lautete die Empfehlung, Clopidogrel bei den Patienten einzusetzen, die Acetylsalicylsäure nicht tolerieren oder bei denen Kontraindikationen bestehen. In der Zwischenzeit wurde eine Reihe von ursprünglich in Protokollen nicht spezifizierten Subgruppenanalysen durchgeführt, um die Risikopatienten zu identifizieren, die besonders von einer Gabe von Clopidogrel profitieren. Dazu gehören nach den Ergebnissen der hier vorliegenden Analyse Patienten mit Diabetes mellitus. Wie zu erwarten, sind die Ereignisraten bei Diabetikern deutlich höher als bei Nichtdiabetikern. Je höher die Ereignisrate an ischämischen Ereignissen, desto höher ist auch der therapeutische Nutzen von Clopidogrel im Vergleich zu Acetylsalicylsäure. Wichtig ist, dass der zusätzliche therapeutische Nutzen von Clopidogrel nicht mit einer erhöhten Blutungsrate erkauft wird.

Quelle

Bhatt DL, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625-8.

*Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen*

Schlaganfallprävention

Ximelagatran mindestens gleich wirksam wie Warfarin

Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die ein hohes Risiko für Schlaganfall haben, ist der orale Thrombin-Inhibitor Ximelagatran vergleichbar wirksam wie Warfarin, wie die SPORTIF-III-Studie ergab. Größere unerwünschte Ereignisse traten mit Ximelagatran seltener auf. Blutungen waren insgesamt seltener, bei den größeren Blutungen war der Unterschied jedoch nicht signifikant. Ximelagatran kann ohne engmaschiges Monitoring in fester Dosierung gegeben werden.

Das jährliche Risiko für einen Schlaganfall bei Patienten mit Vorhofflimmern liegt altersabhängig zwischen etwa 5% bei Patienten unter 65 Jahren bis etwa 9% bei Patienten über 75 Jahren. Eine Antikoagulation mit Warfarin wird bei etwa 55% der Patienten eingesetzt, dabei seltener bei jüngeren Patienten unter 55 Jahren und bei sehr alten Patienten über 85 Jahren. Eingeschränkt wird die Therapie mit Warfarin durch die geringe therapeutische Breite, die ein regelmäßiges Monitoring und eine gute Compli-

ance des Patienten erfordert. Der erste orale direkte Thrombin-Inhibitor Ximelagatran hat eine größere therapeutische Breite als Warfarin, erfordert weder eine Dosisanpassung noch ein Monitoring der Gerinnungsparameter und hat ein geringeres Potential für Interaktionen mit Arzneimitteln und Nahrung.

3407 Patienten mit Vorhofflimmern ohne Herzklappenbeteiligung und weiteren Risikofaktoren für einen Schlaganfall erhielten in der SPORTIF-III-Studie (Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with nonvalvular atrial fibrillation III) entweder Warfarin (Ziel-INR 2–3) oder zweimal täglich 36 mg Ximelagatran. In die offene Studie wurden Patienten mit Vorhofflimmern und mehr als einem weiteren Risikofaktor für einen Schlaganfall aufgenommen und randomisiert über etwa 1 bis 2 Jahre behandelt. Der verblindet ausgewertete primäre Endpunkt war die Verringerung ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfälle sowie von systemischen embolischen Ereignissen. Drei Viertel der Patienten waren älter als 65 Jahre, etwa ebenso viele Männer und Hypertoniker. Mit Ximelagatran traten nach 21 Monaten weniger primäre End-

Tab. 1. Ergebnisse der SPORTIF-III-Studie

	Ximelagatran (n = 1703)	Warfarin (n = 1704)	p-Wert
Primäre Endpunkte	1,6 %/Jahr	2,3 %/Jahr	
Gesamtsterblichkeit	3,2 %	3,2 %	
Alle Blutungen	29,5 %	25,5 %	0,007
Schwere Blutungen	1,8 %	1,3 %	
Intrazerebral	0,5 %	0,2 %	
Schwere unerwünschte Ereignisse	6,1 %	4,6 %	0,022

punkte auf als mit Warfarin (Tab. 1). Die Nicht-Unterlegenheit von Ximelagatran konnte belegt werden, ein Nachweis der Überlegenheit wurde verfehlt.

Unerwünschte Ereignisse traten mit Warfarin häufiger auf: Blutungen insgesamt waren mit Warfarin signifikant häufiger (Tab. 1). Bei den größeren Blutungen, war der Unterschied jedoch nicht signifikant. Ein Trend zugunsten von Ximelagatran ergab sich auch bei den intrazerebralen Blutungen. Eine chronische Herzinsuffizienz war mit Warfarin tendenziell häufiger (3,9 % vs. 2,9 %), Herzinfarkte mit Ximelagatran (0,5 % vs. 1,0 %). Mit Ximelagatran trat

auch signifikant häufiger eine asymptotische Erhöhung der Leberenzyme auf (0,7 % vs. 6,5 %, $p < 0,001$). Insgesamt gab es mit der Warfarin-Therapie signifikant weniger schwere unerwünschte Ereignisse (Schlaganfälle, größere Blutungen, Tod). Die Gesamtsterblichkeit unterschied sich nicht.

Quelle

Halperin JL. SPORTIF III: A long-term randomized trial comparing ximelagatran with warfarin for prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. 52nd Annual Scientific Session des American College of Cardiology, Chicago, 2. April 2003.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

Candesartan

Migräneprophylaxe mit einem Angiotensin-Rezeptorenblocker

In einer Plazebo-kontrollierten Cross-over-Studie war der Angiotensin-Rezeptorantagonist Candesartan (Atacand®, Blopress®) wirksam zur Migräneprophylaxe.

Bei fast allen Arzneimitteln, die zur Migräne-Prophylaxe eingesetzt werden, wurde die Wirkung zufällig entdeckt, weil Patienten, die diese Medikamente in einer anderen Indikation bekamen, berichteten, dass es bei Einnahme der Substanz zu einer Besserung der Migräne kam. Nachdem einige Patienten über eine Besserung der Migräne berichteten, wenn sie zur Behandlung ihrer Hypertonie einen Angiotensin-Rezeptorantagonisten einnahmen, wur-

de untersucht, ob eine migräneprophylaktische Wirkung von Candesartan nachweisbar ist.

In eine randomisierte doppelblinde Plazebo-kontrollierte Cross-over-Studie in Norwegen wurden 60 Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit 2 bis 6 Migräneattacken/Monat eingeschlossen. Zunächst wurden alle Patienten über 4 Wochen mit Plazebo behandelt und dann jeweils über 12 Wochen mit Candesartan oder Plazebo mit einer 4-

wöchigen Plazebo „Wash-out-Phase“. Die Candesartan-Dosis betrug 16 mg am Tag. Der primäre Endpunkt war Tage mit Kopfschmerzen, sekundäre Endpunkte waren Stunden mit Kopfschmerzen, Migränetage, Stunden mit Migräne und ein Kopfschmerz-Intensitätsindex. Zusätzlich wurde die Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung akuter Migräneattacken erfasst. Von den 60 randomisierten Patienten schlossen 57 die erste Behandlungsphase und 52 die zweite Behandlungsphase ab.

In der 12-wöchigen Behandlungsphase mit Candesartan wurden 13,6 Kopfschmerztage gemessen, mit Plazebo 18,5 Tage. Dies entspricht einer Reduktion um 26 %, der Unterschied war signifikant. Signifikante Vorteile von Verum fanden sich auch für Stunden mit Kopfschmerzen, Migränetage (9

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

vs. 12,6) sowie Stunden mit Migräne. Die Zahl der eingenommenen 5-HT_{1B/1D}-Agonisten oder Analgetika war allerdings in der Verum-Gruppe nicht signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe. Untersucht wurde auch, bei welchem Anteil der Patienten es zu einer mindestens 50%igen Reduktion der einzelnen gemessenen Kopfschmerzparameter kam (Ansprechrate). Für die Migränetage betrug die Ansprechrate unter Candesartan 40%, in der Placebo-Gruppe 3,5%. Candesartan wurde gut vertragen. Bei den unerwünschten Wirkungen gab es keinen Unterschied zwischen Verum und Placebo.

Die vorliegende Studie kann durchaus belegen, dass ein Angiotensin-Rezeptorantagonist in der Migräneprophylaxe möglicherweise wirksam ist. Leider wurde die Studie mit einer relativ geringen Patientenzahl durchgeführt. Auffällig ist, dass die Ansprechrate in der Placebo-Gruppe zwischen 0 und 3% schwankte, während für fast alle anderen Studien mit ähnlichem Design, Ansprechraten zwischen 15 und 30% bei Placebo beobachtet wurden. Ob dies nun an der untersuchten Population, nämlich Norwegern, liegt, die üblicherweise ei-

ne geringere Ansprechrate haben als Südländer, oder ob es sich um einen Zufallsbefund handelt, kann erst er-messen werden, wenn der Versuch unternommen wird, dieses Ergebnis in einer Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Studie zu reproduzieren.

Quelle

Tronvik E, et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker. A randomized controlled trial. JAMA 2003;289: 65-9.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen

NMDA-Antagonist

Memantin bei vaskulärer Demenz

Memantin (z. B. Ebixa®) verlangsamt im Vergleich zu Placebo die Abnahme kognitiver Funktionen bei Patienten mit vaskulärer Demenz.

Die vaskuläre Demenz ist nach der Alzheimer-Erkrankung die zweithäufigste Ursache einer Demenz. Die meisten therapeutischen Studien, die bisher bei dieser Form der Demenz durchgeführt wurden, erfüllen nicht die Kriterien eines modernen Studiendesigns. Belegt ist bisher in größeren Studien nur die Wirksamkeit von *Cholinesterase-Hemmern*. In der vorliegenden Studie wurde erstmals mit einem *modernen Studiendesign* die Wirkung des NMDA-Antagonisten Memantin bei Patienten mit vaskulärer Demenz untersucht.

In der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie erhielten die Patienten entweder 20 mg Memantin oder Placebo über 28 Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten mit wahrscheinlich vaskulärer Demenz und Werten auf der Mini-Mental-Skala zwischen 10 und 22. Der primäre Endpunkt waren Werte auf der Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog) und der Clinical Global Impression of Change (CGI-C). 579 Patienten wurden randomisiert und von 548 Patienten waren mindestens einmalig Messwerte nach der Randomisierung verfügbar.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 77 Jahre und der Mini-Mental-Wert zu Beginn der Behandlung lag in beiden Gruppen bei 17,6.

Über 28 Wochen hinweg verschlechterte sich der ADAS-cog-Wert in der Placebo-Gruppe um 2,28 Punkte und in der Memantin-Gruppe um 0,53. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Beim klinischen Gesamteindruck (CGI-C-Skala) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Memantin wurde gut vertragen. Die einzige Nebenwirkung, die unter Memantin etwas häufiger war, war Schwindel.

Es gibt zwei Studien, in denen Memantin bei Patienten mit wahrscheinlicher vaskulärer Demenz untersucht wurde. In beiden Studien wurden die kognitiven Einschränkungen durch Memantin besser beeinflusst als die Alltagskompetenz. Eine Schwierigkeit dieser Studien mag daran liegen, dass dieselben Messinstrumente verwendet werden wie für Studien bei Alzheimer-Demenz, obwohl die neuropsychologischen Defizite nicht identisch sind mit denen bei Alzheimer-Krankheit. Leider fehlen bisher noch spezifi-

sche Instrumente für Patienten mit vaskulärer Demenz.

Memantin wird sehr gut vertragen und hat weniger Nebenwirkungen als Cholinesterase-Hemmer. Für Patienten mit Alzheimer-Demenz liegt in der Zwischenzeit auch eine Zulassung vor.

Quelle

Wilcock G, et al. on behalf of the MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). Int Clin Psychopharmacol 2002;17:297-305.

Prof. Dr. med. H. C. Diener, Essen

CSE-Hemmer

Weniger Depressionen bei älteren Menschen

Ältere Menschen, die CSE-Hemmer einnahmen, zeigten etwa ein Drittel weniger Depressionen, Angst und Feindseligkeit. Dies ergab eine Studie mit 600 Teilnehmern über 67 Jahre, die im Mittel über 4 Jahre beobachtet wurden. Der psychische Effekt war unabhängig vom Ausmaß der Cholesteroll-Senkung und nahm bei längerer CSE-Hemmer-Einnahme zu. Der Mechanismus dieser Wirkung ist unklar.

Charles M. Blatt. Long term statin use and psychological well-being. Pressekonferenz im Rahmen der 52nd Annual Scientific Session des American College of Cardiology, Chicago, 1. April 2003.

ah

Retrospektive Studie

Nichtsteroidale Antirheumatika und zerebrale Blutungen

Die Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika führt nicht zu einem erhöhten Risiko intrazerebraler Blutungen.

Nichtsteroidale Antirheumatika werden häufig zur Behandlung von Rückenschmerzen und Gelenkschmerzen eingenommen. Die wichtigste Nebenwirkung sind gastrointestinale Blutungen. Diese entstehen durch die reduzierte Synthese von Prostaglandinen in der gastrointestinalen Mukosa und durch eine Hemmung der Plättchenaggregation. Daher wäre es theoretisch möglich, dass nichtsteroidale Antirheumatika auch zu einem erhöhten Risiko zerebraler Blutungen führen. Dänische Autoren nutzten für eine Analyse das Krankenhausregister des Landkreises Nordjütland in Dänemark. Im Zeitraum zwischen 1991 und 1999 wurden 912 Fälle einer ersten zerebralen Blutung identifiziert. Als Kontrolle dienten 9059 geschlechts- und altersgematchte Personen ohne eine solche Blutung. Da in Dänemark alle Rezepte zentral gespeichert werden, war es möglich, für Patienten und Kontrollen zu ermitteln, ob und welche nichtsteroidale Antirheumatika eingenommen worden waren. Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen konnten, wie Hypertonie, chronischer Alkoholmissbrauch, Leberzirrhose, Diabetes mellitus, die Einnahme von Acetylsalicylsäure oder oralen Antikoagulanzen, wurden erfasst und korrigiert. Der Einnahmezeitraum der nichtsteroidalen Antirheumatika wurde in Perioden von 30, 60 oder 90 Tagen vor der Blutung berechnet. Ein Vergleich der 912 Patienten mit zerebralen Blutungen und der 9059 Kontrollen zeigte bei den Patienten mit Blutungen häufiger das Vorhandensein einer Hypertonie, eines Diabetes mellitus, eines Alkoholmissbrauchs und einer Leberzirrhose. Patienten mit zerebralen Blutungen nahmen auch häufiger Acetylsalicylsäure oder orale Antikoagulanzen ein. Die um die anderen Faktoren korrigierten Odds-Ratios für die Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika in den 30, 60 oder 90 Tagen vor der Blutung

ergaben aber kein signifikant höheres Risiko für eine zerebrale Blutung nach Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika. Dies galt über alle Altersstufen hinweg für beide Geschlechter sowie für das Vorhandensein oder Fehlen einer arteriellen Hypertonie oder bei Einnahme von Antihypertonika.

In vielen europäischen Ländern, so in Großbritannien, Schweden oder Dänemark, können wichtige medizinische Sachverhalte anhand populationsbezogener Daten und Krankenhausregister oder Verschreibungsdaten geklärt werden. Im vorliegenden Fall war es möglich, bei Patienten mit zerebralen Blutungen und Kontrollpersonen die vorherige Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika zu erfassen und mit dem Risiko einer zerebralen Blutung zu korrelieren. Die Untersuchung zeigt eindeutig, dass die regelmäßige Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika nicht zu einem erhöhten Risiko für zerebrale Blutungen führt.

Quelle
Johnsen SP, et al. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hospitalization for intracerebral hemorrhage. A population-based case-control Study. Stroke 2003;34:387-91.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen

Parkinson-Behandlung

Doch keine Neuroprotektion?

Die Symptome der Parkinson-Krankheit beruhen auf einem fortschreitenden Abbau dopaminerger Neuronen. Diesen Untergang der Neuronen zu verlangsamem oder gar aufzuhalten wäre also der optimale Therapieansatz. Ob die bisher verfügbaren Substanzen neuroprotektive Eigenschaften haben, ist allerdings fraglich.

Studien mit den Dopaminagonisten Ropinirol (Requip®) und Pramipexol (Sifrol®) und auch dem Monoaminoxidase-(MAO-)B-Hemmer Selegilin (z. B. Xilopar®) legten neuroprotektive Eigenschaften dieser Substanzen im Vergleich zu Levodopa nahe:

- In der REAL-PET-Studie (Requip as early therapy versus L-Dopa-PET)

hatten jeweils 93 Patienten Levodopa (200–1000 mg Levodopa) beziehungsweise Ropinirol (3–24 mg) über 2 Jahre bekommen. Die PET-Scans, die zentral ausgewertet wurden, ergaben eine nicht signifikante Abnahme des ¹⁸F-Fluorodopa-PET-Signals um 20,3 % unter Levodopa und um 13,4 % unter Ropinirol (p = 0,22).

- In einer anderen Studie ergab ein Vergleich Pramipexol versus Levodopa bei Parkinson-Patienten eine Abnahme der [¹²³I]β-CIT-Aufnahme von 16,0 % unter Pramipexol gegenüber 25,5 % unter Levodopa nach 46 Monaten (p=0,01).

- Für Selegilin legen einige Tierversuche eine neuroprotektive Wirkung nahe. In klinischen Studien konnten außerdem Levodopa-einsparende Effekte gezeigt werden, die nicht allein durch die symptomatische Wirkung erklärt werden können.

Dennoch muss man den Begriff „Neuroprotektion“ nach derzeitigem Kenntnisstand extrem vorsichtig verwenden. Die eingesetzten bildgebenden Verfahren sind PET (Positronen-Emissions-Tomographie) und SPECT (Single-Pho-

ton-Emissions-Computertomographie). Sie nutzen geeignete radioaktiv markierte Tracer, um Gewebsdurchblutung und Stoffwechselverhalten darzustellen. Aber bei kritischer Betrachtung reichen Reproduzierbarkeit und Sensitivität dieser Verfahren nicht, um von Neuroprotektion zu sprechen. Die Verfahren lassen außerdem keine Aussage über die Anzahl der Neuronen zu, sondern nur über das Ausmaß des stattfindenden Stoffwechsels – ein Einfluss der Therapeutika auf den komplexen Metabolismus im ZNS kann keinesfalls ausgeschlossen werden. Dennoch sollte man den bildgebenden Verfahren ihren Nutzen nicht völlig absprechen, denn es

existieren keine besseren Surrogatmarker. Aber aufgrund der mit diesen Verfahren erhobenen Befunde kann nicht auf neuroprotektive Eigenschaften geschlossen werden. Auch durch klinische Unterschiede im Krankheitsverlauf konnte bislang kein Hinweis auf neuroprotektive Eigenschaften im Vergleich zu Levodopa gefunden werden.

Zum Zeitpunkt der Diagnose eines Parkinson-Syndroms sind darüber hinaus bereits 60% der dopaminergen Neuronen verschwunden. Neuere, allerdings sehr spekulative Vermutungen zur bis heute ungeklärten Pathophysiologie besagen, dass die Krankheit eigentlich in der Peripherie beginnt, zum Beispiel im

Magen-Darm-Trakt, und es sich im weiteren Verlauf um eine *aufsteigende Intoxikation* handelt. Wenn diese Annahme, die im Modell von Braak beschrieben wurde stimmt, wäre zuerst eine Neuroprotektion des peripheren Nervensystems zu fordern.

Quelle

Prof. Dr. K. L. Leenders, Groningen, Prof. Dr. H. Przuntek, Bochum, Prof. Dr. P. Riederer, Würzburg. Satellitensymposium „Morbus Parkinson: Neuroprotektion heute – Neuroprotektion morgen“, veranstaltet von der Firma Cephalon im Rahmen des 3. Kongresses der Deutschen Parkinson-Gesellschaft, Dresden, 6. März 2003.

Bettina Polk,
Stuttgart

Therapiehinweise

LDL-Cholesterol

Besser deutlich unter 100 mg/dl?

Bislang wird für Risikopatienten mit koronarer Herzkrankheit oder Diabetes mellitus eine Senkung des LDL-Cholesterols auf 100 mg/dl angestrebt. Es gibt jedoch Hinweise, dass der optimale Wert deutlich darunter liegt, möglicherweise im Bereich zwischen 60 und 85 mg/dl.

Dass auch bei Patienten mit einem LDL-Cholesterol-Wert < 116 mg/dl die Therapie mit einem CSE-Hemmer zu einer signifikanten Senkung der Sterblichkeit und der Häufigkeit größerer kardiovaskulärer Ereignisse führt, wurde in der Heart Protection Study belegt (siehe Arzneimitteltherapie 2002;20:271).

Für Risikopatienten, beispielsweise mit koronarer Herzkrankheit oder Diabetes mellitus, wird nach internationalen Leitlinien, darunter der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, eine Senkung des LDL-Cholesterols unter 100 mg/dl angestrebt. Der Nutzen einer weiteren Senkung bei niedrigen LDL-Werten ist jedoch wahrscheinlich. Eine aggressivere Senkung des LDL-Cholesterols auf 60 bis 85 mg/dl verringerte in einer

Studie mit 400 Patienten die Häufigkeit von koronarer Herzkrankheit weiter. Extrapoliert man die Werte aus Studien wie CARE (Cholesterol and recurrent events) und 4S (The Scandinavian simvastatin survival study), würde das Optimum sogar zwischen 50 und 60 mg/dl liegen. Diskutiert wird auch ein Zielwert für LDL-Cholesterol von 75 mg/dl plus Nicht-HDL-Cholesterol von 100 mg/dl.

Möglicherweise kann im Rahmen einer individuellen Risikokalkulation anhand von weiteren Risikofaktoren eine genauere Aufgliederung der Zielwerte vorgenommen werden.

In weiteren Studien wie TNT (Treat the new targets) und SEARCH (Study of effectiveness of additional reductions

of cholesterol and homocysteine) wird derzeit untersucht, ob eine aggressive LDL-Cholesterol-Senkung zusätzliche Vorteile hat. In der TNT-Studie, die Ende 2004 abgeschlossen sein soll, wird das LDL-Cholesterol in der Vergleichsgruppe auf 75 mg/dl gesenkt. In SEARCH mit 12000 Patienten mit koronarer Herzkrankheit wird die Therapie mit zwei Dosierungen Simvastatin, 20 mg und 80 mg täglich, verglichen.

Quellen

Claude Benedict, Houston, "Is lower better? How can we go lower?", Pressekonferenz "The future of lipid management and an update on major outcome studies", veranstaltet von MSD im Rahmen der 52nd Annual Scientific Session des American College of Cardiology, Chicago, 30. März 2003.

H. Bryan Brewer, Bethesda, "LDL-C: How low do we go?", Symposium "Improving outcomes in patients with dyslipidemias and CAD", veranstaltet von MSD im Rahmen der 52nd Annual Scientific Session des American College of Cardiology, Chicago, 29. März 2003.

Alexandra Hennemann,
Stuttgart

HIV-Therapie

Resistenzen von Anfang an vermeiden

Die lang anhaltende Wirksamkeit der HIV-Behandlung wird entscheidend von der Wahl der ersten Therapie beeinflusst. Wichtige Ursache für den Wirkungsverlust der initialen Therapie sind Resistenzmutationen im Virusgenom, die sich auch auf die Folgetherapien negativ auswirken. Mit der fixen Kombination des Proteasehemmers Lopinavir mit niedrig dosiertem Ritonavir (Kaletra®) wurde bisher seit vier Jahren in klinischen Studien und seit zwei Jahren im klinischen Alltag kein resistenzbedingtes Therapieversagen beobachtet. Der Proteasehemmer vermindert auch die Resistenzentwicklung gegen begleitend eingesetzte HIV-Medikamente.

Resistente Viren können sich aufgrund subtherapeutischer Wirkspiegel, hervorgerufen durch verminderte Therapie-treue oder mangelnde Bioverfügbarkeit, trotz antiretroviraler Therapie vermehren. Neben Toxizität sind resistenzbedingtes virologisches oder immunologisches Versagen ein wichtiger Grund, die initiale Therapie bei der Hälfte der Patienten schon nach einem Jahr umstellen zu müssen.

Die Boosterung eines Proteaseinhibitors mit geringen Dosen Ritonavir, die selbst nicht antiretroviral wirksam sind, bewirkt eine Hemmung Proteaseinhibitor-abbauender Enzyme. So werden höhere Talspiegel des Proteaseinhibitors erzielt, die eine zuverlässige antivirale Wirkung garantieren, da sie deutlich über der benötigten minimalen Virushemmkonzentration liegen. Die zweimal tägliche Gabe von 400 mg Lopinavir und 100 mg Ritonavir führt zu einem günstigen Verhältnis des Lopinavir-Talspiegels zur minimalen Hemmkonzentration EC_{50} , bei der die Virusvermehrung zu 50 % unterdrückt wird. Dieser so genannte inhibitorische Quotient beträgt für Lopinavir/Ritonavir etwa 70 in Bezug auf die EC_{50} für Wildtypvirus.

In einer seit vier Jahren laufenden Phase-II-Studie erhielten 100 Patienten als erste Therapie Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit den nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren Lamivudin (3TC; z. B. Epivir™) und Stavudin (d4T; Zerit®). Nach 204 Wochen lag bei 99 % der 72 in der Studie verbliebenen Patienten die Virusmenge < 400 HIV-RNS-Kopien/ml Blut, davon bei

97 % der Patienten auch < 50 Kopien/ml. In der Analyse aller eingeschlossenen Patienten lagen diese Werte bei 71 und 70 % (Intent-to-treat-Analyse). Resistenzmutationen gegen Lopinavir/Ritonavir konnten auch nicht bei den Patienten mit mehr als 400 HIV-RNS Kopien nachgewiesen werden. Insgesamt 28 Patienten brachen die Therapie ab, davon nur sieben wegen Nebenwirkungen von Lopinavir/Ritonavir. Am häufigsten wurden Durchfall und Übelkeit beobachtet.

Die Behandlung mit Lopinavir/Ritonavir wirkt sich auch auf die Entwicklung viraler Resistenzen gegen die anderen HIV-Medikamente in der Kombinationsbehandlung aus. In einer doppelblinden Vergleichsstudie erhielten

insgesamt 653 bisher nicht vorbehandelte Patienten den nicht geboosterten Proteasehemmer *Nelfinavir* (Viracept®) oder Lopinavir/Ritonavir plus Lamivudin und Stavudin. Nach 60 Wochen Behandlung war die virologische Wirksamkeit signifikant unterschiedlich: mit Lopinavir/Ritonavir erreichten 64 % der Patienten eine Virusmenge < 50 HIV-RNS-Kopien/ml Blut im Vergleich zu 53 % der Patienten mit Nelfinavir. Die genotypische Resistenzanalyse der Patienten mit mehr als 400 HIV-RNS-Kopien/ml ergab nach 96 Wochen im Lopinavir/Ritonavir-Arm keine Lopinavir-Resistenzen und 37 % der untersuchten Proben waren gegen Lamivudin resistent. Die nachgewiesenen Sekundärmutationen und Polymorphismen hatten keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Lopinavir/Ritonavir. Bei den mit Nelfinavir behandelten Patienten traten bei 48 % Resistenzen gegen Nelfinavir und 82 % gegen Lamivudin auf.

Quelle

Dr. Jan van Lunzen, Hamburg, Priv.-Doz. Dr. Keikawus Arastéh, Berlin, Pressegespräch „Resistenzvermeidung – Schlüssel für eine langfristig erfolgreiche Therapie?“, veranstaltet von Abbott im Rahmen des 9. Deutschen und 14. Österreichischen AIDS-Kongresses, Hamburg, 15. Mai 2003.

Dipl.-Biol. Andrea Warpakowski,
Itzstedt

Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten

Welche Indikationen bleiben übrig?

Zugelassen sind Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten für definierte Indikationen im koronaren Stromgebiet, zum Beispiel perkutane koronare Interventionen.

Der Einsatz der Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten bei extrakardialen Indikationen wie Schlaganfall und peripheren Gefäßverschlüssen wird in Pilotstudien untersucht.

Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten beeinflussen die Thrombusgröße und -architektur, die Thrombozytenfreisetzung, die Apoptose und Angiogenese, wirken auf glatte Muskelzellen sowie antikoagulatorisch und antiinflammatorisch und haben agonistische Effekte. Die drei Vertreter Abciximab (ReoPro®), Eptifibatid (Integrilin®) und Tirofiban

(Aggrastat®) haben unterschiedliche Eigenschaften, beispielsweise bei Halbwertszeit und Clearance. Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten sind bisher zum Einsatz im koronaren Gefäßgebiet zugelassen. Zu den geprüften und empfohlenen Indikationen gehören:

- Eptifibatid und Tirofiban: Hochrisiko-Patienten mit instabiler Angina

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. Dr. h. c. Paul Schölmacher, Mainz

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich),
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Alexandra Hennemann, Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart,
Tel. (07 11) 25 82-2 42

Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro
Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33,
88450 Berkheim/Illertal, Telefon (0 83 95) 9 28-28, Fax
(0 83 95) 76 44. Alle anderen Bundesländer: Kommuni-
kation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19,
33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (0 52 41) 23 46 88-
1, Fax (0 52 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 21 vom 1. 1. 2003

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach
10 10 61, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-
3 53/3 52/3 57, Telefax (07 11) 25 82-2 90

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im
Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage
„Neue Arzneimittel“: jährlich € 39,60, sFr 63,40. Vorzugs-
preis für Studenten jährlich € 26,40, sFr 42,20. Einzelheft
7 €,–, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten).
Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und
Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt,
falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf W-
derdurf. Kündigungen des Abonnements können nur zum
Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. Novem-
ber des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,
Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Textteil: Dr. Susanne
Heinzl, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht un-
bedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag
haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die
der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht
gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht wer-
den. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt
der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht
für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Einge-
schlossen sind insbesondere auch das Recht zur Her-
stellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in
Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung
und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Ver-
gütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Bei-
träge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser
Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Ur-
heberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des
Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von
Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen
verwendbare Sprache übertragen werden.
Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich ge-
schützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende
Schutzrechte fehlt.



© 2003 Wissenschaftliche Verlags-
gesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

Karl Weinbrenner & Söhne GmbH & Co, Druckerei und
Verlag, Fasanenweg 18, 70771 Leinfelden-Echterdingen

pectoris (NSTEMI, Troponin +, ST-
Strecken-Depression, neu aufgetrete-
ne Angina < 72 Stunden nach Herz-
infarkt) bis zur perkutanen koronaren
Intervention (PCI) innerhalb von 48
Stunden.

- Abciximab: Sofortige PCI ± Stent-
Implantation bei Myokardinfarkt ohne
ST-Strecken-Hebung (NSTEMI)
- Abciximab: Akute primäre PCI bei
Myokardinfarkt mit ST-Strecken-
Hebung (STEMI)
- Abciximab: Geplante PCI ± Stent,
PCI bei UA/STEMI, bei Diabetikern
primäre PCI bei STEMI

Die Routinekombination mit Fibrinoly-
tika ist wegen der erhöhten Blutungsrate
bei nicht verbesserter Wirksamkeit nicht
sinnvoll.

Vor allem zwei *extrakardiale Indika-
tionsgebiete* für Glykoprotein-IIb/IIIa-
Antagonisten werden in Pilotstudien
untersucht:

- Interventionen bei peripheren Gefäß-
verschlüssen
- Zerebrale Indikationen wie Carotis-
Stent-Intervention und ischämischer
Schlaganfall

Die Datenbasis für den extrakardialen
Einsatz ist noch relativ schmal. Das
beste initiale Vorgehen bei *peripheren
Gefäßverschlüssen* ist noch unklar, es
kann weder Operation noch Fibrinolyse
der Vorzug gegeben werden. Zur initi-
alen Fibrinolyse bei peripheren Gefäß-
verschlüssen wurden mehrere Studien
durchgeführt. Untersucht wurde unter
anderem die Kombination aus 50 mg
Alteplase plus Abciximab im Vergleich
zu 100 mg Alteplase allein. Damit konn-
te der TIMI-3-Fluss nach 60 min deut-
lich gesteigert und die Offenheit der
Gefäße verbessert werden. Es liegen
Pilotstudien vor, in denen Kombinati-
onen von Abciximab mit Urokinase/Re-
teplase und Heparin sicher angewen-
det wurden. Durch den Einsatz von
GP-IIb/IIIa-Antagonisten wird die Zeit
bis zur Fibrinolyse reduziert und es gibt
vermehrt Belege für den Nutzen einer
Kombinationstherapie.

Die Anwendung von Glykoprotein-IIb/
IIIa-Antagonisten bei *Carotis-Stents*

soll während der Intervention Throm-
boembolien und zerebrale Ischämien
vermindern. Außerdem soll bei einem
thromboembolischen Schlaganfall die
Auflösung von zerebralen Mikrothrom-
ben, die Reperfusion und die Reduktion
von neurologischen Defiziten erreicht
werden. In einer Studie traten während
eines solchen Eingriffs mit Abciximab
1,6 % ischämische Ereignisse (1 klei-
nerer Schlaganfall, ein retinaler Infarkt)
auf und in der Kontrollgruppe 8% (1
großer Schlaganfall, 1 neurologischer
Tod). Innerhalb von 30 Tagen nach der
Behandlung kam es in der Abciximab-
Gruppe zu einer intrazerebralen Hämor-
rhagie, aber nicht zu größeren Blutungs-
komplikationen.

Für den Einsatz beim *ischämischen
Schlaganfall* belegt eine Phase-II-Studie
(AbEST) die Sicherheit einer Behand-
lung innerhalb von bis zu 3 bis 6 Stun-
den nach Eintreten des Schlaganfalls.
Es ergaben sich ein Trend für vermehrte
symptomatische intrazerebrale Hämor-
rhagien (+3 %), aber keine vermehrten
symptomatischen Blutungen, keine ex-
zessiven nicht intrakraniellen Blutungen
und kein Anstieg der Sterblichkeit. Bei
der Wirksamkeit zeigte sich ein Trend
zu Gunsten von Abciximab. Auf dieser
Basis werden Glykoprotein-IIb/IIIa-
Antagonisten mit oder ohne niedrig do-
sierte Alteplase in einer weiteren Studie
geprüft.

Quellen

Prof. Dr. Johann Wojta, Wien, Prof. Dr. Stephan
Duda, Tübingen, Dr. Christoph. Kopp, Wien,
Prof. Dr. Erich Minar, Wien. Symposium
„Grundlagen und extrakardiale Indikationen
von GPIIb/IIIa-Antagonisten“, im Rahmen
der 47. Jahrestagung der Gesellschaft für
Thrombose- und Hämostaseforschung, Inns-
bruck, 17. Februar 2003.

Prof. Dr. Karsten Schrör, Düsseldorf, Prof. Dr.
Hans-Jürgen Rupprecht, Mainz, Prof. Dr.
Kurt Huber, Wien, Prof. Dr. Christoph Bode,
Freiburg. Symposium „Können ADP-Rezep-
tblocker die GPIIb/IIIa-Rezeptorblocker
ersetzen“, im Rahmen der 47. Jahrestagung
der Gesellschaft für Thrombose- und Häm-
ostaseforschung, Innsbruck, 18. Februar 2003.

Alexandra Hennemann,
Stuttgart