AMT

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

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

ISSN 0723-6913
22. Jahrgang · Heft 2
Februar 2004

Herausgegeben von
Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

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. 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. Krieglstein, 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. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht, Homburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:
Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Medicus rationalis statt Medicus sapiens? 33

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Thomas M. Kapellen, Corinna Gebauer, Birgit Labitzke, Oana Brosteanu und Wieland Kiess, Leipzig
Arzneimittelanwendung ohne oder außerhalb der Zulassung 34
Gängige Praxis der Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen

Übersichten

Matthias Wettstein, Gerald Kircheis und Dieter Häussinger, Düsseldorf
Therapie der hepatischen Enzephalopathie 39

Erhard Hiller, München
Umstellung von oralen Antikoagulanzien auf Heparin 46

Alfred O. Mueck und Harald Seeger, Tübingen
Rauchen und Estrogen-Therapie 52

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien 59
Omega-3-Fettsäuren: Keine antiarrhythmischen Effekte nachweisbar
Perkutane Koronarintervention: Kann Bivalirudin Heparin ersetzen?
Onkologie: Gabapentin bei verzögerter Übelkeit wirksam?
Alzheimer-Krankheit: Memantin im fortgeschrittenen Stadium wirksam

Therapiehinweise 62
Kolorektalkarzinom: Adjuvante Therapie mit Oxaliplatin verbessert krankheitsfreies Überleben
Nierentransplantation: Chance auf stabilisierte Nierenfunktion durch Wechsel von Calcineurin-Inhibitor auf Sirolimus
Primärtherapie bei Ovarialkarzinom: Bessere Lebensqualität unter Paclitaxel/Carboplatin im Vergleich zu Paclitaxel/Cisplatin

Impressum 64

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Medicus rationalis statt Medicus sapiens?

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

Paradigmenwechsel! Kaum ein Begriff wird in der heutigen Zeit so strapaziert wie dieser, sei es in der Politik, der Wissenschaft oder der Kultur. Meist wird damit nur ein kleiner Fortschritt oder ein Prozess des Umdenkens wichtigtuerisch umschrieben.

Wenn es aber einen Bereich gibt, wo das Wort „Paradigmenwechsel" in der Tat voll und ganz gerechtfertigt ist, so ist es die Medizin. Sie befindet sich – wer wollte das bestreiten – in der Tat in einem gewaltigen Umbruch, der auch die Rolle des Arztes, genauer gesagt das ärztliche Selbstverständnis, nicht unberührt lässt.

Versucht man, das „ Neue" in der Medizin in kurzer plakativer Form zu beschreiben, so könnte man sagen: Komplexe medizinische Sachverhalte, sprich der kranke Mensch, sollen in abstrakte mathematische und damit ökonomisch transparente Konstrukte verwandelt werden. Dafür stehen nämlich die politisch verordneten Begriffe wie: DRG, DMP und Clinical Pathways. Doch was bedeutet dies für das Selbstverständnis des Arztes?

Bisher wurde dem Arzt auch bei Anwendung wissenschaftlicher Erkenntnisse ein gewisser Handlungsspielraum zugestanden, den er zum Wohl des einzelnen Patienten im Sinne der ärztlichen Therapiefreiheit gewissenhaft zu nutzen verstand. Jetzt aber geht es nur noch um Standards, Effektivität und Effizienz. Der Arzt wird zum Case-Manager und das diagnostische und therapeutische Vorgehen wird mit dem Begriff Disease-Management-Programm umschrieben, ausgerichtet auf einen virtuellen Durchschnittspatienten. Dieser neue Arzt-Typ soll ein „Medicus rationalis" sein.

Für ihn wird die richtige Software des Computers zum wichtigsten Hilfsmittel seiner täglichen Arbeit, um seiner Funktion als „Nutzenmaximierer" voll gerecht werden zu können. Damit unterscheidet er sich wesentlich vom Arzt alter Prägung, dem Medicus sapiens, der neben wissenschaftlichen Daten auch Intuition, Empirie und Empathie in seine tägliche Arbeit einfließen lässt.

Damit Sie mich richtig verstehen: Keine Frage, die Evidenz-basierte Medizin ist unverzichtbar und erfordert auch die Erarbeitung von Richtlinien, die nachvollziehbar und nachweisbar in die tägliche Patientenversorgung Eingang finden müssen. Doch mit den jetzt geschaffenen Versorgungsstrukturen wird dem Arzt weitgehend die Fähigkeit abgesprochen, mit Hilfe seines eigenen Verstandes zu einer für den einzelnen Patienten optimalen diagnostischen oder therapeutischen Entscheidung zu kommen. Er wird ein Stück weit entmündigt, ja zum Handlanger und Vollstrecker allgemein verbindlicher Vorgaben degradiert.

Mag sein, dass junge Kollegen, die in dieses neue System „hineingeboren" werden, sich damit problemlos arrangieren können. Reiferen, um nicht zu sagen älteren Kollegen wird es jedoch zunehmend schwierig, sich mit den Zielen und Inhalten solcher neuer Versorgungsstrukturen zu identifizieren. Ein System, in dem das Sammeln von irrelevanten Diagnosen zum obersten Handlungsprinzip eines Krankenhausarztes wird, birgt zumindest das Risiko für eine Perversion ärztlichen Denkens und Handelns.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimittel-Anwendung ohne oder außerhalb der Zulassung

Gängige Praxis der Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen

Thomas M. Kapellen[1, 2], Corinna Gebauer[1, 2], Birgit Labitzke[2], Oana Brosteanu[2] und Wieland Kiess[1], Leipzig

Je nach Alter und Indikation werden bei Kindern und Jugendlichen bis zu 90 % aller Arzneimittel außerhalb der Zulassung verwendet. Ein hohes Risiko für eine Arzneimittel-Anwendung außerhalb der Zulassung haben intensivpflichtige Säuglinge, aber auch chronisch kranke Patienten, die auf neu entwickelte Arzneimittel angewiesen sind. Auch außerhalb der Kliniken werden in der täglichen Praxis Arzneimittel in nicht unerheblichem Anteil außerhalb der Zulassung verschrieben. Die Verwendung solcher Arzneimittel, die nicht für die entsprechende Indikation oder das entsprechende Lebensalter zugelassen sind oder in anderer Formulierung verwendet werden, ist mit einem höheren Risiko für eine unerwünschte Arzneimittelwirkung verbunden. Gleichzeitig kann noch nicht einmal eine Wirksamkeit der applizierten Substanzen garantiert werden, wenn eine entsprechende klinische Prüfung im Kindesalter nicht stattgefunden hat. Zur Verbesserung der Situation wurde kürzlich durch die Förderung des BMBF ein pädiatrisches Netzwerk (PAED-Net) für klinische Studien in Deutschland aufgebaut.

Arzneimitteltherapie 2004;22:34-38.

Abhängig von der Altersgruppe haben lediglich 40 bis 80 % aller bei Kindern und Jugendlichen angewendeten Arzneimittel eine formale Anerkennung durch eine behördliche Zulassung [1–3]. Damit sind Dosierung, Wirkung und mögliche Nebenwirkungen vieler Substanzen bei Kindern und Jugendlichen nicht gezielt untersucht worden. Kinderärzte, aber auch Anästhesisten und Chirurgen, müssen daher sehr oft gerade in der Intensivmedizin Medikamente außerhalb der zugelassenen Anwendungsbereiche und des haftungsrechtlichen Schutzes einsetzen. Häufig muss auf persönliche Erfahrungen nach Art von „Kochrezeptsammlungen“ zurückgegriffen werden. Dies geht mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen einher [84].

Oftmals werden auch die Daten aus Studien bei Erwachsenen zur Dosierung einfach auf Kinder *extrapoliert.* Dabei wird ein möglicher Unterschied in der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik in Abhängigkeit vom Lebensalter, der Körperoberfläche und der Körperzusammensetzung sowie ein Unterschied in der Metabolisierung, der bei einigen Arzneimitteln beobachtet wird, vernachlässigt. Zudem können die für Erwachsene verwendeten Tablettendosierungen oder Applikationsformen häufig nicht für Kinder verwendet werden.

Grundsätzlich wird zwischen der Anwendung *außerhalb der Zulassung* und *unlizensierter Arzneimittel-Gabe* unterschieden.

Unter *Off-Label Use* versteht man den Gebrauch von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung. Beispiele hierfür sind ein Gebrauch außerhalb der zugelassenen Alterskriterien, einer anderen Formulierung oder eines anderen Applikationswegs, als es der Zulassung entspricht. Die *unlizensierte Arzneimittel-Gabe* hingegen umfasst die Verwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln. Typisches Beispiel sind hier die oftmals für Säuglinge- und Kleinkinder speziell hergestellten Rezepturen wie Suspensionen aus einer zugelassenen Tablettenform.

Daten aus der stationären Patientenversorgung

Mehr als die Hälfte aller stationär behandelten Kinder erhalten während ihres Aufenthalts im Krankenhaus mindestens ein Arzneimittel außerhalb der Zulassung *(off Label)* oder ohne Zulassung *(unlicensed)* [1, 5–7].

Unabhängig davon, ob es sich um ein akademisches Krankenhaus oder eine periphere Klinik handelt, haben nach zwei prospektiven Erhebungen von de Jong 90 bis 92 % aller Patienten mindestens ein Arzneimittel außerhalb der Zulassung verordnet bekommen [6, 7]. Im europäischen Vergleich zeigen sich

[1] Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Oststr. 21–25, 04317 Leipzig
[2] Koordinierungszentrum für Klinische Studien, Universität Leipzig, Pragerstr. 34, 04317 Leipzig

Für die Verfasser:
Dr. med. Thomas Michael Kapellen, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Oststr. 21–25, 04317 Leipzig, E-Mail: kapt@medizin.uni-leipzig.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Häufige Off-Label- oder unlizensierte Arzneimittel im stationären Bereich (Beispiel Marburg) [nach 1]

- Budesonid
- Salbutamol
- Xylometazolin
- Paracetamol
- Chloralhydrat

etwas niedrigere Zahlen. 67 % der Kinder und Jugendlichen in einer Studie, die in England, Schweden, Italien, Holland und Deutschland durchgeführt wurde, erhielten mindestens einmal ein Arzneimittel off Label oder unlizensiert [1]. Absolut wurden in dieser Untersuchung 39 % aller Arzneimittel außerhalb der Zulassung verschrieben. Die häufigsten Gründe für eine Verschreibung außerhalb der Zulassung waren eine Abweichung von der empfohlenen Dosis oder Häufigkeit der Gaben (30–80 %), eine Verabreichung unter der Altersgrenze (2–39 %) sowie eine andere Zubereitung der Medikation (5–58 %). Die häufigsten Substanzen, die außerhalb der Zulassung verschrieben wurden, waren inhalierbare Bronchodilatatoren, inhalierbare Glucocorticoide, Antibiotika und Schmerzmittel (Morphin, Diclofenac, Paracetamol) (Tab. 1).

Situation in der Neugeborenenintensivmedizin

Häufig werden Arzneimittel außerhalb der Zulassung bei Früh- und Neugeborenen appliziert, die intensivmedizinisch behandelt werden müssen [6, 8]. Auf einer Neugeborenen-Intensivstation in Israel, bei der die Arzneimitteltherapie von 105 Neugeborenen über zwei Wochen prospektiv dokumentiert wurde, hatten 93 % der erfassten Patienten mindestens einmal ein Arzneimittel außerhalb der Zulassung erhalten [8]. 59 % aller Medikamentenverordnungen waren off Label, 16 % waren unlizensiert. Mögliche Gründe für eine Verordnung außerhalb der Zulassung zeigt Tabelle 2.

Die am häufigsten verwendeten Arzneimittel in dieser Altersgruppe, die nicht zugelassen verordnet wurden, waren Coffein und Theophyllin als Stimulanzien des Atemzentrums, Vitamine, Antibiotika (Tobramycin, Gentamicin, Ampicillin), Dexamethason und inhalierbare Bronchodilatatoren. In einigen Fällen standen keine altersentsprechenden Formulierungen der verwendeten Präparate zur Verfügung, sodass die Apotheken der Kliniken eigene, nicht zugelassene Formulierungen herstellen mussten.

Daten aus dem ambulanten Bereich

Bücheler at al. haben anhand von 1,74 Mio Rezeptverordnungen für Patienten der AOK Baden-Württemberg bei über 450 000 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 16 Jahren retrospektiv die Situation der ambulanten Arzneimittelverordnung außerhalb der Zulassung beleuchtet. In dieser Erhebung erfolgten mindestens 13,2 % aller Verordnungen off Label, wobei keine Angaben zur Indikation der Verordnung vorlagen.

Tab. 2. Gründe für eine Off-Label-Arzneimittelverordnung bei Neugeborenen [nach 7]

Gründe	Anteil an Off-Label-Verordnung
Nicht zugelassene Dosierung	42,6 %
Außerhalb des zugelassenen Alters	4 %
Außerhalb der zugelassenen Indikation	19 %
Nicht vorgesehener Applikationsweg	0,2 %
Gesamt	63 %

75 % aller Off-Label-Verordnungen hatten ihre Ursache in einer fehlenden oder unzureichenden Angabe zur Dosierung oder Anwendung des Arzneimittels für das gesamte Kindes- und Jugendalter. Weitere Ursachen waren in 16,8 % eine ausdrückliche Kontraindikation für das entsprechende Lebensalter, in weiteren 5,5 % waren sehr strenge Indikationen, wie Lebensbedrohung oder schwere Erkrankung, für den Gebrauch gefordert, und bei den restlichen 2,7 % lagen weder in der Roten Liste oder Gelben Liste noch in den Fachinformationen Angaben hierzu vor.

Analysiert man die Arzneimittelgruppen, die hauptsächlich off Label verordnet wurden, so findet man den höchsten Anteil in Externa für Augen und Ohren und in Dermatika, die zusammen schon 55,1 % aller Off-Label-Verordnungen ausmachten. Von den überwiegend systemisch verwendeten Arzneimitteln wurden vor allem kardiovaskuläre wirkende Arzneimittel, wie Antihypertensiva und Lipidsenker**,** außerhalb der Zulassung verschrieben.

In einer niederländischen Untersuchung wurden 13,6 % aller ambulant verordneten Arzneimittel off Label verschrieben. Zusätzlich lagen jedoch für weitere 15,3 % aller Verschreibungen keine Zulassungen vor (unlicensed), sodass sich insgesamt eine Verordnung von fast 30 % von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung ergibt [2]. Ähnliche Häufigkeiten werden auch aus anderen europäischen Untersuchungen berichtet [10–12].

Besondere Arzneimittelgruppen

In einzelnen Bereichen der Pädiatrie macht sich die Situation der nicht für dieses Lebensalter geprüften Arzneimittel besonders bemerkbar und führt zum Teil zu erheblichen Nachteilen für kranke Kinder und Jugendliche. So waren 1998 lediglich fünf von vierzehn zugelassenen *AIDS-Medikamenten* bei Kindern getestet worden und kein Protease-Inhibitor war für Kinder zugelassen [13].

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Eine Untersuchung zum *Schmerzmittel-Gebrauch* auf zwei Stationen eines englischen Krankenhauses zeigte, dass Schmerzmittel in 33 % der Fälle außerhalb der Zulassung gegeben wurden. Zum Beispiel zeigte sich für Diclofenac, Pethidin und Morphin ein sehr hoher Anteil von Verschreibungen außerhalb der Zulassung, da entweder keine Zulassung für die Altersgruppe vorlag oder die Art der Applikation nicht zugelassen war (s. c. bei Pethidin). Für Morphin liegen lediglich für eine orale Gabe Daten bei Kindern vor [14].

Auch im Bereich der *Gastroenterologie* werden knapp die Hälfte aller Arzneimittel off Label oder unlizensiert verwendet. Dies betrifft insbesondere Antazida, Protonenpumpeninhibitoren und Immunsuppressiva [15].

Besserung für die Situation sehr seltener so genannter Orphan Diseases verspricht die EU-Initiative zu „orphan medicinal products". Arzneimittel für seltene Leiden, die nicht mehr als 5 von 10 000 Personen der EU betreffen, sollen zukünftig durch besondere Anreize entwickelt werden. Unter anderem wird eine Marktexklusivität von zehn Jahren sowie ein besonderes zentrales Zulassungsverfahren mit Gebührenbefreiung gewährleistet (http://www.emea.eu.int/pdfs/human/comp/3064502en.pdf).

Faktoren, die den Off-Label-Gebrauch begünstigen

Alter

In einer Querschnittsuntersuchung auf der Basis von über 66 000 Rezepten in den Niederlanden ergab eine Risikoanalyse [16], dass bei Kindern der unlizensierte Gebrauch im ersten Lebensjahr am häufigsten war, während der Off-Label-Gebrauch bei Jugendlichen am höchsten war (Tab. 3). Der häufige Gebrauch insbesondere bei Neugeborenen und Säuglingen zeigt sich auch im stationären Bereich [1, 5, 8]. Betrachtet man diese Gruppe, so fällt insbesondere der Einsatz von anderen Formulierungen ins Gewicht, die als Rezeptur von den Apotheken hergestellt werden müssen, da es keine altersentsprechenden Applikationsformen gibt [17].

Tab. 3. Unlizensierte und Off-Label-Arzneimittelverordnung abhängig vom Alter (n = 66 222 Arzneimittelverordnungen in den Niederlanden) [nach 16]

Altersgruppe	Verordnungen [n]	Unlizensiert [%]	Off Label [%]
0–1 Jahre	13 226	34,7	18,9
2–5 Jahre	15 688	17,3	16,4
6–11 Jahre	19 140	12,0	18,8
12–16 Jahre	18 171	8,4	27,4
Gesamt	66 222	16,6	20,6

Arzt

Auch der verordnende Arzt spielt eine Rolle, so werden etwa 78 % aller außerhalb der Zulassung verordneten Arzneimittel von einem Facharzt, nicht von einem Allgemeinarzt (der in den Niederlanden für die primäre Versorgung von Patienten jeglichen Lebensalters zuständig ist) verschrieben.

Das Risiko für eine Verordnung außerhalb der Zulassung steigt erwartungsgemäß ebenfalls mit der Verordnung neuerer Medikamente.

Erkrankung

Das Risiko einer Verordnung von Arzneimitteln unterhalb der zugelassenen Altersgrenze ist höher bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen [18]. Insbesondere Jugendliche mit Erkrankungen der Atemwege oder chronischen Kopfschmerzen erhalten häufiger Arzneimittel außerhalb der Zulassung oder ohne Zulassung.

Mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Prospektive Daten zeigen eine Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei stationär behandelten Kindern von 11 %. Davon traten 6 % bei Arzneimittel-Anwendungen außerhalb der Zulassung auf. Etwa die Hälfte aller Kinder erhielt in dieser Untersuchung Arzneimittel außerhalb der Zulassung [4]. Im Rahmen der Einführung eines neuen Meldesystems für UAW bei Kindern wurden 24 von 95 Meldungen für Arzneimittel außerhalb der Zulassung angezeigt [20].

Eine Untersuchung aus Frankreich bei ambulant behandelten Patienten zeigte eine Häufigkeit von 1,4 % UAW in der untersuchten Population, wobei die Häufigkeit von UAW 2 % betrug bei den Patienten, die mindestens ein Arzneimittel off Label erhalten hatten [19]. Das relative Risiko einer UAW beim Gebrauch von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung betrug insgesamt 3,44. Wurde ein Arzneimittel gegen die Indikation oder mit einer anderen Indikation als zugelassen verordnet, stieg das Risiko einer UAW auf das 5,4-fache beziehungsweise 4,4-fache. Auch der Gebrauch bestimmter Arzneimittelgruppen, wie Antiinfektiva oder Hormonprodukte, steigerte das relative Risiko einer unerwünschten Arzneimittelwirkung.

Zu wenige klinische Studien im Kindesalter

Praktische Probleme bei der Arzneimittelprüfung bei Kindern und ein limitiertes Marktpotential für Arzneimittel in der Pädiatrie halten die Arzneimittelhersteller häufig davon ab, Arzneimittelprüfungen in dieser Altersgruppe vorzunehmen. Oft fehlt auch die Infrastruktur und die Expertise beim Personal in Kliniken und Praxen zur Arzneimittelprüfung nach international anerkannten Regeln (Good Clinical Practice: GCP/ICH). Auch die Struktur zur Durchführung multizentrischer Studien in der Pädiatrie in Deutschland fehlte bislang.

Dem gegenüber steht ein zunehmendes Bewusstsein für Evidenz-basierte Medizin und die Forderung des Gesetzgebers

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

nach mehr Qualitätssicherung auch in der Arzneimitteltherapie.

Die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA) hat schon vor Jahren diese Problematik erkannt und fördert mit entsprechenden Programmen eine Verbesserung der Situation für Kinder und Jugendliche. Nach dem „Carrot-and-Stick"-Prinzip wurde zum einen ein Anreizsystem („pediatric exclusivity provision") zur Durchführung von Arzneimittelprüfungen geschaffen und später eine Gesetzesinitiative zur Durchführung von Kinderstudien bei neuen Arzneimittelzulassungen angefügt („pediatric rule"; www.fda.gov). Als Anreiz wird eine sechsmonatige Marktexklusivität angeboten, die nicht nur die getestete Formulierung des in der pädiatrischen Studie geprüften Moleküls, sondern alle Formulierungen und verschiedene Indikationen dieses Moleküls eines pharmazeutischen Herstellers schützt. Die Initiative zu den pädiatrischen Arzneimittelstudien kann sowohl die FDA, als auch der Hersteller selbst ergreifen. Mit dem „pediatric rule" wurde hingegen ein Gesetz verabschiedet, das von der pharmazeutischen Industrie die Durchführung klinischer Studien bei Kindern zur Neuzulassung von Produkten, die eine pädiatrische Indikation haben können, verlangt. Die aktuellste Initiative „best pharmaceuticals for children act" vereinigt das oben genannte Anreizsystem mit einigen Erweiterungen, die insbesondere Arzneimittel nach Ende des Patentschutzes betreffen.

Auch die Europäische Gemeinschaft fordert die Einführung eines Anreizsystems für die Durchführung klinischer Studien zur Zulassung von Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche [21]. 2002 wurde an der europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde eine pädiatrische Expertengruppe ins Leben gerufen, die beratend tätig ist. Aufgaben sind unter anderem die Erstellung von Prioritätenlisten, Beratung bei Studienprotokollen und Gesetzesvorlagen.

PAED-Net, ein Netzwerk für klinische Studien im Kindes- und Jugendalter

Das pädiatrische Netzwerk PAED-Net soll einen Beitrag zur Erhöhung der Sicherheit und zur Optimierung der Arzneimitteltherapie im Kindes- und Jugendalter in Deutschland leisten (www.paed-net.org). Dazu wurden so genannte pädiatrische Module an sechs deutschen Universitätskinderkliniken (Freiburg, Heidelberg, Köln, Leipzig, Mainz, Münster) eingerichtet. Die Einbindung der Module erfolgt in die am jeweiligen Standort vorhandenen KKS (Koordinierungszentren für klinische Studien). Die Koordinierungsstelle des PAED-Net hat ihren Sitz im KKS Mainz. Die Etablierung des PAED-Net wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. An jedem der pädiatrischen Module arbeitet ein/e Studienkoordinator/in (Arzt/Ärztin mit pädiatrischer Erfahrung und Erfahrung im Bereich klinischer Forschung) und ein/e Studienassistent/in. Diese sind innerhalb der am Standort bestehenden Koordinierungszentren für klinische Forschung (KKS) eingebunden. Aufgaben der Module sind die Durchführung von Studien zur Demonstration eines funktionierenden Netzwerkes für Studien in der Pädiatrie sowie unabhängig davon die Planung und Durchführung Sponsor-orientierter Studien sowie so genannter Untersucher-initiierter-Studien. Dabei ist durch die Zusammenarbeit mit den KKS die gesamte Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Studien GCP-konform und auf höchstem Niveau möglich. Die Bildung von regionalen Netzwerken mit niedergelassenen Kinderärzten oder Kliniken der Umgebung erhöht das Rekrutierungspotential für Patienten im Kindes- und Jugendalter, so dass Studien erfolgreich und schnell abgeschlossen werden können.

Schlussfolgerungen

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Sie haben das Recht auf die gleiche medizinische Behandlung mit ebenso gut geprüften Arzneimitteln, wie sie für Erwachsene zur Verfügung stehen. Wie in den USA ist deshalb in Deutschland und Europa Initiative zur Verbesserung der Zulassungssituation von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter zu fordern. Erste Schritte sind unter anderem durch die Implementierung eines pädiatrischen Netzwerkes für klinische Studien (PAED-Net) in Deutschland bereits getan. Daneben gilt es aber auch, Anreize für die Industrie zur Durchführung von klinischen Studien im Kindesalter zu schaffen.

Literatur

1. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in pediatric wards in European countries. Br Med J 2000;320:79–82.
2. T Jong GW, Eland IA, Sturkenboom CJM, van den Anker JN, et al. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. Br Med J 2002;324: 1313–4.
3. Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in pediatrics: a review of the literature. Fund Clin Pharmacol 2003;17:125–31.
4. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on pediatric wards: a prospective study. Acta Paediatr 1999;88:965–8.
5. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in pediatric wards: prospective study. Br Med J 1998;316: 343–5.
6. T'Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJM, et al. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. Pediatrics 2001;108:1089–93.
7. T'Jong GW, van der Linden PD, Bakker EM, van der Lely N, et al. Unlicensed and off-label drug use in a pediatric ward of a general hospital in the Netherlands. Eur J Clin Pharmacol 2002;58:293–7.
8. Barr J, Brenner-Zada G, Heiman E, Giedeon P, et al. Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: A prospective study. Am J Perinatol 2002;19:67–72.
9. Bücheler R, Meisner C, Kalchthaler B, Mohr H, et al. „Off-label"-Verschreibung von Arzneimitteln in der ambulanten Versorgung von Kindern und Jugendlichen. Dtsch Med Wochenschr 2002;127:2551–7.
10. Ufer M, Rane A, Karlsson A, Kimland E, et al. Widespread off-label use prescribing of topical but not systemic drugs for 350,000 paediatric outpatients in Stockholm. Eur J Clin Pharmacol 2003;58:779–83.
11. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based pediatricians. Arch Dis Child 2000;83:505.
12. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, et al. Unlicensed and off label prescribing of drugs

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

in general practice. Arch Dis Child 2000;83: 498–501.
13. Anonymus. Children at the losing end of access to new drugs. Aids Alert 1998;13:10–2.
14. Conroy S, Peden V. Unlicensed and off label analgesic use in pediatric pain management. Pediatr Anaesth 2001;11:431-6.
15. Dick A, Keady S, Mohamed F, Brayley S, et al. Use of unlicensed and off-label medications in paediatric gastroenterology with a review of the commonly used formularies in the UK. Aliment Pharmacol Ther 2003;17: 571–5.
16. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital. Pediatrics 2003;111:291–5.
17. Brion F, Nunn AJ, Rieutord A. Extratemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. Acta Paediatr 2003;92:486–90.
18. T'Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, Van den Anker JN, et al. Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. Eur J Clin Pharmacol 2003;58: 701–7.
19. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in pediatric outpatients. J Clin Pharmacol 2002;54:665–70.
20. Clarkson A, Ingleby E, Choonara I, Bryan P, et al. A novel scheme for the reporting of adverse drug reactions. Arch Dis Child 2001;84: 337–9.
21. European Commission Consultation Document. Better medicines for children. EC Enterprise Directorate-General 2002.

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

AMT – Bücherforum

Modern Methods in Drug Discovery

Von Alexander Hillisch, Rolf Hilgenfeld (Hrsg.). Basel: Birkhäuser Verlag, 2002. 292 Seiten. Geb. 137,– €.

Das Buch versucht alle Aspekte der modernen Arzneistoffsuche zu beleuchten. Dies ist auf nur 292 Seiten ein nicht ganz einfaches Ziel. So sind die verschiedenen Kapitel, die jeweils von Experten auf ihrem Gebiet geschrieben worden sind, von sehr unterschiedlicher Qualität.
Im ersten Kapitel wird die ungeheure Komplexität der Arzneisuche dargestellt und aufgezeigt, welche Kosten die Suche verursacht. Es ist bemerkenswert, dass mit steigender Komplexität und Rationalität nicht nur die Kosten explodieren, sondern gleichzeitig die Effektivität im Vergleich zu den Zeiten, als man meist per Zufall neue Arzneistoffe fand, gesunken ist.
Kapitel 2 beschreibt recht global und undetailliert das neue Gebiet der Proteomics. Leider gibt es wenig Information über die Vorgehensweise und damit auch die Analysetechniken wie die Massenspektroskopie. Kapitel 3 befasst sich mit der immer wichtiger werdenden Bioinformatik; hier findet man detaillierte Angaben zu Protein- und Gendatenbanken, die notwendigen Programme, über Proteinvorhersage, Metabolismussimulationen und vieles mehr. High-throughput-Screening wird in Kapitel 4 vorgestellt; hier werden im Wesentlichen die Logistik der Verwaltung und die Technik/Mechanik der Systeme beschrieben, aber nicht die Biochemie/Pharmakologie der Testsysteme.
Die Natur ist die wichtigste Quelle für neue Leitstrukturen für Arzneistoffe. Dies wird in einem historischen Abriss in Kapitel 5 eindrucksvoll demonstriert. Aber man erfährt auch, wie und wo man am schnellsten erfolgreich nach neuen Wirkstoffen sucht. Im folgenden Kapitel 6 wird die kombinatorische Chemie in ihrer eigentlich schon überholten Form der Split-and-Mix-Technik am Beispiel von Peptiden und Modifikationen vorgestellt.
Die folgenden Kapitel sind die eigentliche Stärke des Buchs. Im Kapitel 7 werden zur Quantifizierung der Diversität alle Register der Analyse quantitativer Struktur-Wirkungs-Beziehungen gezogen: Strukturkodierungsmethoden und Deskriptoren werden vorgestellt, der Umgang mit Autokorrelationen, neuronalen Netzen und Hauptkomponentenanalysen erklärt. Kapitel 8 zeigt die drei wichtigen Methoden zur strukturellen Charakterisierung von Proteinen – Röntgenstrukturanalyse, NMR-Spektroskopie und Molecular-Modelling – auf. Kapitel 9 ist der NMR-Spektroskopie und ihrem Wert beim Screening von potentiellen Wirkstoffen gewidmet. Natürlich werden hier die SAR-by-NMR-Technik von Fesik et al. sowie dynamische NMR-Techniken, NOE- und Diffusions-Methoden zur Charakterisierung von Wirkstoff-Bindungsstellen vorgestellt.
Kapitel 10 beschreibt Struktur-basiertes Design gerichteter kombinatorischer Bibliotheken durch Screenen virtueller Bibliotheken und anschließender Analyse der QSAR, des Pharmakophors und anderer Methoden des rationalen Arzneistoff-Designs. Die Autoren lassen in ihre Beschreibung ihre Erfahrung einfließen, sodass der Leser gleich eine Wertung der Methoden erfährt. Zur Vervollständigung der Aspekte des rationalen Drug-Designs werden in Kapitel 11 die 3D-QSAR, insbesondere CoMFA, CoMSIA und HQSAR, in Kapitel 12 Deskriptoren zur QSAR und ihre Generierung und im letzten Kapitel QSAR- und Experten-Methoden zur Vorhersage von Toxizität und Metabolismus vorgestellt und kritisch diskutiert.
Manche Methoden werden mehrmals dargestellt, da sie in verschiedener Weise und zu verschiedenen Zwecken genutzt werden. Diese Doppelungen sind unnötig, wenn man das Buch von der ersten bis zur letzten Seite liest, aber vorteilhaft, wenn man sich nur für einzelne Kapitel interessiert. Schlussendlich sei vermerkt, dass jedes Kapitel zwar mit ausführlichen Literaturlisten versehen ist, aber mehr als 90 % der Fundstellen aus den 90er Jahren stammen, obgleich das Buch erst 2002 erschienen ist.
Das Buch sei all denen empfohlen, die sich schnell einen guten Überblick über Möglichkeiten der Arzneistoffsuche verschaffen wollen. Das eine oder andere Kapitel lädt auch den „Wissenden" zum Schmökern ein.

Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe, Würzburg

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapie der hepatischen Enzephalopathie

Matthias Wettstein, Gerald Kircheis und Dieter Häussinger, Düsseldorf

Die hepatische Enzephalopathie ist eine potenziell reversible Funktionsstörung des zentralen Nervensystems, die bei chronischen und akuten Lebererkrankungen auftreten kann. Pathogenetisch ist eine durch Ammoniak und andere Toxine induzierte Funktionsstörung der Astroglia bedeutsam. Die wichtigsten Maßnahmen bei Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie sind die Erkennung und Beseitigung auslösender Faktoren, zu denen unter anderem gastrointestinale Blutungen, Infektionen und übermäßige Nahrungsproteinaufnahme gehören. Die weitere Therapie zielt in erster Linie auf eine Verringerung der enteralen Bildung und Resorption toxischer Metaboliten mit vorübergehender Eiweißrestriktion, Lactulose und oralen Antibiotika. L-Ornithin-L-aspartat verbessert die Ammoniakentgiftung und die klinische Symptomatik. Der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil sowie die Substitution verzweigtkettiger Aminosäuren und von Zink können bei Untergruppen von Patienten zu einer Besserung des Krankheitsbilds führen.

Arzneimitteltherapie 2004;22:39-45.

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist definiert als funktionelle und damit potenziell reversible Störung des Zentralnervensystems als Folge akuter oder chronischer Lebererkrankungen. Zu unterscheiden ist die hepatische Enzephalopathie bei *chronischen* Lebererkrankungen, bei der unterschiedliche neurologische und psychische Symptome auftreten, von der hepatische Enzephalopathie beim *akuten Leberversagen*, bei der eine Hirndrucksymptomatik im Vordergrund steht [1]. Selten kann eine hepatische Enzephalopathie auch beim Vorhandensein von *portosystemischen Shunts* ohne Leberkrankheit auftreten.

Die hepatische Enzephalopathie bei chronischen Leberkrankheiten wird weiter unterteilt in eine *episodische* Form, bei der meist ein auslösender (präzipitierender) Faktor vorliegt, eine *persistierende* Form und die *minimale hepatische Enzephalopathie*, die sich nur in psychometrischen Testungen fassen lässt (Abb. 1).

Die hepatische Enzephalopathie ist eine der wichtigsten Komplikationen von chronischen Leberkrankheiten. Unter Zirrhose-Kranken sind, wenn man die minimale Form der hepatische Enzephalopathie mit einbezieht, 50 bis 70 % davon betroffen [2].

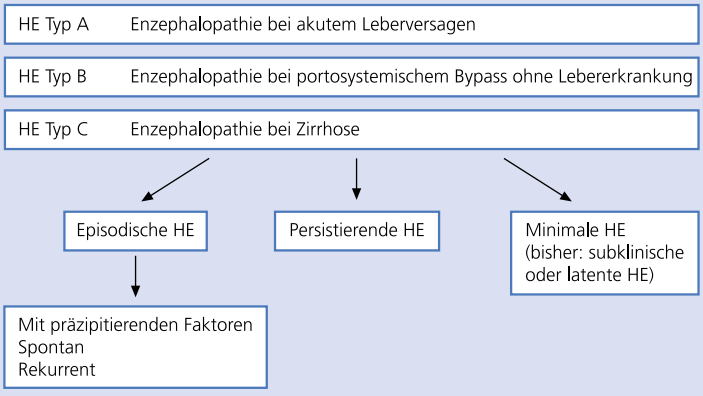

Abb. 1. Einteilung der hepatischen Enzephalopathie (HE): Terminologievorschlag nach einer Arbeitsgruppe des World Congress of Gastroenterology [1]

Pathogenese

Die Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie ist multifaktoriell und noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Es handelt sich um eine metabolisch induzierte primäre Störung der Gliazellfunktion, die sekundär die neuronale

Für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Matthias Wettstein, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, E-Mail: wettstein@med.uni-duesseldorf.de

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

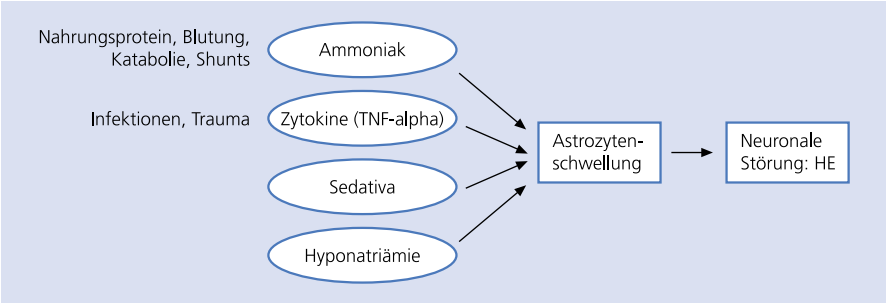

Abb. 2. Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie (HE) bei chronischen Lebererkrankungen: Verschiedene Faktoren führen zu einer leichtgradigen chronischen Astrogliaschwellung, die sekundär die neuronale Funktion beeinträchtigt.

Funktion beeinträchtigt (Abb. 2). Pathomorphologisch kommt es zu einer so genannten *Alzheimer-Typ-II-Degeneration* der Astrozyten. Von zentraler Bedeutung sind toxische Effekte von Ammoniak und anderen neurotoxischen Substanzen. Durch die Glutaminsynthetase der Astrozyten wird Ammoniak an Glutamat gebunden, das entstehende Glutamin akkumuliert intrazellulär. Diese *Glutamin-Akkumulation* und eine *Modulation von Transportmechanismen* führt zu einer Schwellung der Astrozyten [3–5]. Die hepatische Enzephalopathie bei chronischen Lebererkrankungen beruht somit auf einem *geringgradigen chronischen Gliaödem* ohne Hirndrucksymptomatik, während bei den rascher auftretenden Veränderungen im Rahmen eines akuten Leberversagens die Hirndrucksymptomatik im Vordergrund steht. Die mit der MR-Spektroskopie auch beim Menschen nachgewiesene Depletion des Gehirns an osmoregulatorischen Substanzen (so genannten *Osmolyten*) wie Inositol dürfte Ausdruck einer Gegenregulation sein [6]. Ammoniak führt auch zu einer vermehrten Expression von an der Mitochondrienmembran von Astrozyten lokalisierten *Benzodiazepin-Rezeptoren* vom peripheren Typ, die die Synthese von Neurosteroiden regulieren. Über verschiedene Mechanismen resultiert letztlich eine potente *Neurodepression am GABA-Rezeptor*. Weitere Effekte von Ammoniak im Gehirn sind eine Proteinmodifizierung durch Tyrosin-Nitrierung und die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies [7]. Der Ammoniak stammt zum größten Teil aus dem *Darm* und entsteht dort bakteriell oder abakteriell beim Eiweißabbau. Bei Leberzirrhose mit portaler Hypertension und Umgehungskreisläufen oder nach Shunt-Verfahren entgeht ein Teil des aus dem Darm resorbierten Ammoniaks der Entgiftung durch die Leber. Andererseits ist bei Leberzirrhose auch die Ammoniak-Entgiftung der Leber selbst gestört: In der normalen Leber wird durch die funktionelle Heterogenität der Hepatozyten mit periportaler Harnstoffsynthese (hohe Kapazität zur Ammoniak-Entgiftung) und perivenöser Glutamin-Synthese in den so genannten Scavenger-Zellen (hohe Affinität bei geringer Kapazität) gewährleistet, dass portal anflutender Ammoniak fast komplett vor Erreichen der systemischen Zirkulation eliminiert wird. Bei Leberzirrhose ist die Ammoniak-entgiftende Leberzellmasse reduziert, was aber durch Stimulation des Harnstoffzyklus trotz der begrenzten Kapazität zunächst noch kompensiert werden kann. Von entscheidenderer Bedeutung ist jedoch die *verminderte Funktion* der perivenösen Glutamin-synthetisierenden Scavenger-Zellen, sodass Ammoniak die Leber passieren kann [8].

Symptome und Diagnostik

Diagnosestellung, Stadieneinteilung und Verlaufskontrolle der hepatischen Enzephalopathie erfolgen in erster Linie anhand der klinischen Symptomatik sowie mit Hilfe psychometrischer Testverfahren. Die minimale hepatische Enzephalopathie ist nur durch psychometrische Tests zu objektivieren. In diesem Stadium kann insbesondere die Feinmotorik bei erhaltener verbaler Intelligenz bereits deutlich beeinträchtigt sein. Mit zunehmender Ausprägung der hepatischen Enzephalopathie kommt es dann zur Einschränkung der Vigilanz, von einer leichten Verlangsamung (Stadium I) bis hin zum Koma (Stadium IV). Neurologische Symptome (Flapping Tremor = Asterixis, Rigor, Krämpfe) können je nach Stadium hinzutreten. Weitere apparative Untersuchungen wie EEG, Computertomographie, Magnetresonanz-Tomographie und Magnetresonanz-Spektroskopie haben ihren Stellenwert in erster Linie in der Differenzialdiagnostik zu anderen Ursachen einer gestörten Hirnfunktion, bei der Verlaufskontrolle in Einzelfällen und bei wissenschaftlichen Fragestellungen.

Das EEG zeigt mit zunehmendem Grad der hepatischen Enzephalopathie eine Erniedrigung der Frequenz. Die Ableitung visuell evozierter EEG-Potentiale, insbesondere von Spätpotentialen (P300-Welle), korreliert besser mit dem Grad der hepatischen Enzephalopathie. Magnetresonanz-Tomographie oder Magnetresonanz-Spektroskopie zeigen bei hepatischer Enzephalopathie ebenfalls Veränderungen, deren Aussagekraft derzeit noch untersucht wird [6]. In jüngerer Zeit hat sich die Bestimmung der *kritischen Flimmerfrequenz* als reproduzierbarer und einfach zu bestimmender Parameter für die Quantifizierung und Verlaufsbeurteilung bei minimaler hepatischer Enzephalopathie und den Stadien I bis II erwiesen [9].

Die Höhe der venösen Plasma-Ammoniak-Konzentration korreliert relativ schlecht mit dem Grad der hepatischen Enzephalopathie, wobei eine rasche Bearbeitung der Probe im Labor erforderlich ist. Auch die Bestimmung des Ammoniak-Partialdrucks oder der arteriellen Ammoniak-Konzentration bringen nur geringfügig bessere Ergebnisse [10]. Eine einmalige Bestimmung des Plasma-Ammoniaks kann in der Differenzialdiagnostik sinnvoll sein, wiederholte Bestimmungen zur Verlaufskontrolle sind jedoch meist entbehrlich und können die klinische Beurteilung keinesfalls ersetzen.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapie der hepatischen Enzephalopathie bei chronischen Lebererkrankungen

Die hepatische Enzephalopathie ist für die Lebensqualität der Patienten von erheblicher Bedeutung. Schon bei minimaler hepatischer Enzephalopathie sind die Patienten durch die eingeschränkte Leistungsfähigkeit und schnelle Ermüdbarkeit stark beeinträchtigt. Eine effektive und im Einzelfall auch auf Dauer anwendbare Therapie ist daher erforderlich. Bei den nachfolgend genannten Therapieempfehlungen muss angemerkt werden, dass Studien zur Arzneimitteltherapie der hepatischen Enzephalopathie durch den variablen Spontanverlauf und die häufig deutliche Besserung nach Beseitigung auslösender Ursachen erschwert werden. Die Fallzahlen sind bei den meisten Studien klein und die *orale Lactulose-Gabe* als akzeptierte Standardtherapie der hepatischen Enzephalopathie ist bisher nicht ausreichend Plazebo-kontrolliert untersucht worden.

Beseitigung auslösender Faktoren

Wichtigste primäre Maßnahme in der Therapie einer hepatischen Enzephalopathie ist die Identifizierung auslösender Ursachen, denn häufig kann die Enzephalopathie bereits durch die Elimination der Ursachen suffizient behandelt werden (Tab. 1). Gastrointestinale Blutungen und Infektionen (z. B. eine spontane bakterielle Peritonitis) müssen therapiert werden. Diuretika, Sedativa oder Tranquilizer sollten abgesetzt werden. Beim Nachweis eines Kalium- oder Zinkmangels wirkt sich eine entsprechende Substitution bisweilen günstig auf die hepatische Enzephalopathie aus [11, 12]. Eine metabolische Alkalose ist wichtig für die kompensatorische Hochregulation des Harnstoffzyklus und soll daher nicht ausgeglichen werden [13], bei einer metabolischen Azidose sollte aber *Hydrogencarbonat* substituiert werden.

Tab. 1. Auslösende Faktoren einer hepatischen Enzephalopathie

- Gastrointestinale Blutung
- Eiweißexzess
- Infektionen
- Azidose
- Sedativa und Tranquillanzien
- Elektrolytentgleisungen
- Traumata
- Operationen
- Obstipation

Darmreinigung und nicht-resorbierbare Disaccharide

In der Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie ist die wichtigste Quelle toxischer Metaboliten wie des Ammoniaks die Protein-abbauende Kolonflora, wobei ein Überangebot von intestinalem Eiweiß durch Nahrungsproteinexzesse oder gastrointestinale Blutungen ungünstig wirkt. Lactulose (z. B. Bifiteral®) und Lactitol (Importal®) sind nicht-resorbierbare Disaccharide, die durch ihre laxierende Wirkung und durch Erniedrigung des intestinalen pH-Werts mit Modifikation der Kolonflora (Reduktion der proteolytisch aktiven Bakterien) die Bildung von Ammoniak im Darm vermindern. Wenngleich die Wirksamkeit in erster Linie durch Studien im Vergleich zu oralen Aminoglykosiden [14, 15], nicht aber zu Plazebo untersucht wurde, so hat sich in der klinischen Praxis doch insbesondere nach gastrointestinalen Blutungen die konsequente Applikation von Lactulose zur Therapie einer hepatischen Enzephalopathie bewährt. In der Langzeittherapie sollten *zwei weiche Stühle* am Tag angestrebt werden. Durch kontrollierte Studien belegt ist die Wirksamkeit von *Einläufen mit Lactitol, Lactulose und Lactose*, die besser wirksam sind als Einläufe mit nicht-ansäuernden Substanzen [16, 17]. Neuerdings verfügbare Applikationsformen von Lactulose als Pulver umgehen das Problem des süßlichen Geschmacks. Lactitol ist gleichermaßen wirksam wie Lactulose-, wird von einigen Patienten jedoch besser toleriert [18, 19]. Zur Prophylaxe einer hepatischen Enzephalopathie bei gastrointestinalen Blutungen von Leberzirrhotikern ist auch eine Darmspülung durch oral applizierte Mannitol-Lösungen (2 000 ml 10%ige Lösung pro Tag über eine Magensonde, bis rektal kein Blut mehr abgesetzt wird) geeignet [20, 21]. Ebenfalls wirksam ist eine pharmakologisch induzierte Hemmung intestinaler Disaccharidasen, was eine Kohlenhydrat-Malabsorption induziert, jedoch hat dieses Konzept keinen Eingang in die klinische Routine gefunden [22].

Antibiotika

Nicht resorbierbare Antibiotika werden zur Reduktion der Protein-metabolisierenden Darmbakterien eingesetzt. Seit Jahrzehnten wird *Neomycin* in einer Dosierung von drei- bis viermal 1 g/Tag angewandt, gelegentlich auch in Dosierungen bis 12 g/Tag. Kontrollierte Studien haben eine gleichwertige Wirkung zu Lactulose gezeigt [14, 15]. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass mit einer Resorption von 1 bis 3 % der verabreichten Dosis zu rechnen ist und Aminoglykoside oto- und nephrotoxische Nebenwirkungen haben können. Zur Dauertherapie sind Antibiotika daher ungeeignet. Bei *Paromomycin* (Humatin®; 1–3 g/Tag) scheint die Resorptionsrate geringer zu sein. Weitere wirksame Substanzen sind *Rifaximin* (Lumenax, in Deutschland nicht im Handel) (1 200 mg/Tag) und je nach Resistenzsituation *Vancomycin* (0,5–2 g/Tag) [23, 24].

Eiweißrestriktion und verzweigtkettige Aminosäuren

Eiweißexzess kann eine hepatische Enzephalopathie auslösen oder verschlimmern. Eiweißrestriktion auf etwa 1 g/kg Körpergewicht/Tag ist bei chronischer hepatischer Enzephalopathie zu empfehlen. Bei schweren Verläufen kann initial die Eiweißmenge für einige Tage auf 20 bis 30 g/Tag limitiert werden. Eine Restriktion auf unter 1 g/kg KG/Tag führt jedoch auf Dauer zu Katabolie und ist daher ungünstig. Diäten mit nahezu ausschließlich pflanzlichem Eiweiß sind günstig und können als alleinige Therapie einer milden hepatischen Enzephalopathie ausreichend sein [25], jedoch sind rein vegetarische Diäten mit ausreichender Eiweißaufnahme in der Praxis meist nicht umsetzbar.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Das Aminosäuren-Muster im Serum bei Leberzirrhose ist charakterisiert durch eine Vermehrung der aromatischen Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan und Phenylalanin. Die verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin sind dagegen vermindert. Ein Ausgleich dieser Imbalanz durch Substitution verzweigtkettiger Aminosäuren scheint zu einer Verbesserung der hepatischen und extrahepatischen Ammoniumentgiftung zu führen. *Verzweigtkettige Aminosäuren* werden überwiegend nicht in der Leber, sondern in der Muskulatur abgebaut, hemmen den Proteinabbau in der Leber und stimulieren die Proteinsynthese [26]. Ob die parenterale Applikation verzweigtkettiger Aminosäuren vorteilhaft ist, wird in Metaanalysen mehrerer Studien unterschiedlich bewertet und kann nicht als gesichert gelten [27, 28]. Durch orale Applikation verzweigtkettiger Aminosäuren kann dagegen insbesondere bei Proteinintoleranten Patienten mit chronischer hepatischer Enzephalopathie eine positive Stickstoffbilanz erreicht werden [29]. Eine minimale oder gering gradige manifeste hepatische Enzephalopathie wird ebenfalls gebessert [30, 31].

L-Ornithin-L-Aspartat

L-Ornithin-L-Aspartat (Hepa-Merz®) verbessert unter anderem die Ammoniumentgiftung durch Bereitstellung von Aspartat, das als Kohlenstoffgerüst für die Glutaminsynthese in den perivenös lokalisierten Scavenger-Zellen der Leber dient. Zusätzlich wird mit Ornithin ein Intermediat des Harnstoffzyklus in den periportalen Hepatozyten zur Verfügung gestellt [32].

Bei intravenöser Infusion über mehrere Stunden konnte in Plazebo-kontrollierten Studien eine Reduktion der Ammoniakspiegel und eine klinische Besserung der hepatischen Enzephalopathie erzielt werden [33–35]. Die wirksame intravenöse Dosierung liegt bei 20 bis 40 g täglich, wobei zentralnervöse Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen) selten auftreten, wenn eine Infusionsgeschwindigkeit von 5 g/Stunde nicht überschritten wird. Auch bei oraler Applikation führt L-Ornithin-L-Aspartat in einer Dosierung von dreimal 6 g/Tag im Vergleich zu Plazebo zu einer signifikanten Besserung einer manifesten hepatischen Enzephalopathie [36].

Flumazenil

Bei Patienten im Stadium 3 oder 4 der hepatischen Enzephalopathie kann ein Therapieversuch mit dem Benzodiazepin-Rezeptorantagonisten Flumazenil (Anexate®; 0,5–2 mg i. v.) unternommen werden, insbesondere wenn Hinweise auf die Einnahme von Tranquilizern an den Vortagen bestehen. Bessert sich die Bewusstseinslage, kann die Injektion alle ein bis zwei Stunden wiederholt werden. Als Dauertherapie ist Flumazenil ungeeignet. Mehrere Studien haben eine klinische Besserung bei einer Untergruppe der Patienten gezeigt, jedoch haben sich die Hoffnungen nicht bestätigt, durch Flumazenil bei hepatischer Enzephalopathie generell günstige Effekte durch Antagonisierung endogener Benzodiazepine zu induzieren [37–39].

Weitere therapeutische Ansätze

In einer Studie wurde gezeigt, dass bei Zirrhotikern mit hepatischer Enzephalopathie im Stadium 1 bis 2 die wiederholte orale Applikation von *Enterococcus-faecium-SF68-Präparationen* (in Deutschland nicht verfügbar) im Vergleich zu Lactulose gleich oder besser wirksam und besser verträglich ist [40]. Die Wirkung soll auf einer Verdrängung proteolytischer Flora durch Kohlenhydrat-abbauende Bakterien beruhen.

Zink ist Bestandteil mehrerer Enzyme, unter anderem der Carbamoylphosphat-Synthetase. Ein bei Leberzirrhotikern häufig bestehender Zinkmangel könnte daher die Harnstoffsynthese und Ammoniakentgiftung beeinträchtigen. Der Effekt einer *oralen Zinksupplementierung* bei hepatischer Enzephalopathie wird in kontrollierten Studien unterschiedlich beurteilt [12, 41–43], erscheint bei manifestem Zinkmangel aber sinnvoll.

Da Helicobacter pylori durch Spaltung von Harnstoff ebenfalls Ammoniak produziert, ist nach einigen kleineren Studien bei Vorliegen einer Helicobacter-assoziierten Gastritis eine *Eradikationsbehandlung* anzuraten [44]. Mehrere Studien konnten jedoch keine Korrelation der Helicobacter-Infektion mit dem Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie und keinen Effekt einer erfolgreichen Eradikationsbehandlung auf die hepatische Enzephalopathie zeigen [45–48].

Eine therapierefraktäre hepatische Enzephalopathie kann eine Indikation zur Lebertransplantation sein.

Praktisches Vorgehen

Das Auffinden und die Behandlung auslösender Faktoren ist die wichtigste primäre Maßnahme, da sich daraus häufig bereits eine wesentliche Besserung ei-

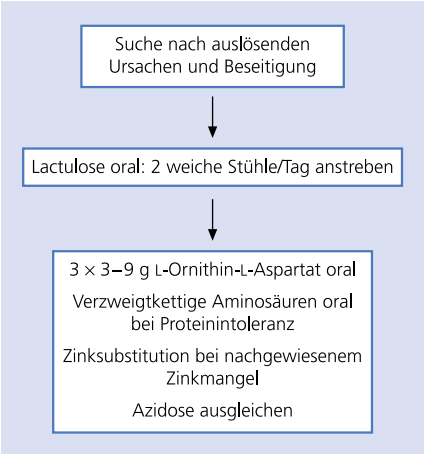

Abb. 3. Therapie der hepatischen Enzephalopathie: Vorgehen bei minimaler hepatischer Enzephalopathie und manifester hepatischer Enzephalopathie Stadium 1 und 2

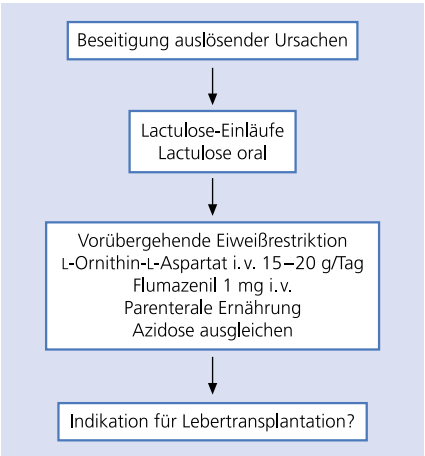

Abb. 4. Therapie der hepatischen Enzephalopathie bei chronischen Lebererkrankungen: Vorgehen bei hepatischer Enzephalopathie Stadium 3 bis 4

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

ner hepatischen Enzephalopathie ergibt. Ergänzend werden Lactulose (bei somnolenten und komatösen Patienten als Einlauf) und eine kurzfristige Proteinrestriktion verordnet (Abb. 3 und 4). Die Darmsterilisation durch orale Antibiotika-Gabe wirkt vermutlich additiv zur Lactulose, sollte wegen der möglichen Nebenwirkungen jedoch nur bei unzureichender Besserung und über maximal sechs Tage erfolgen. Ein Therapieversuch mit Flumazenil kann insbesondere bei Hinweisen auf vorherige Benzodiazepin-Einnahme unternommen werden. Bei unzureichender Besserung wird L-Ornithin-L-Aspartat intravenös verabreicht. Zur Vermeidung einer Katabolie sollte bei Patienten, die keine orale Nahrung aufnehmen können, frühzeitig eine parenterale Ernährung begonnen werden, wobei die Verwendung adaptierter Aminosäuren-Gemische mit verzweigtkettigen Aminosäuren nach der Studienlage nicht erforderlich ist.

Bei Patienten mit chronischen Verlaufsformen und minimaler hepatischer Enzephalopathie sollte primär eine Diätberatung erfolgen mit dem Ziel einer Proteinrestriktion auf 1 bis 1,5 g Eiweiß/kg/Tag. Die erforderliche Compliance ist jedoch bei vielen Leberzirrhotikern nicht gegeben. Als Dauermedikation wird Lactulose eingesetzt. Bei Patienten, die eine Nahrungsproteinaufnahme von 1 g/kg/Tag trotz Lactulose-Gabe nicht tolerieren, können verzweigtkettige Aminosäuren oral verabreicht werden (0,25 g/kg/Tag). Des weiteren kann ein Therapieversuch mit zusätzlicher Gabe von L-Ornithin-L-Aspartat oral unternommen werden (Tab. 2).

Tab. 2. Kontrollierte Studien zur Therapie der hepatischen Enzephalopathie (– = Keine Studie)

	Versus Lactulose	Versus Plazebo
Lactulose-Einläufe		Überlegen
Lactulose oral		–
Lactitol	Gleichwertig	–
Neomycin, Rifaximin, Vancomycin	Gleichwertig	–
Enterococcus faecium SF68	Gleichwertig	–
Ornithinaspartat i. v.	–	Überlegen
Ornithinaspartat oral	–	Überlegen
Benzoat	Gleichwertig	–
Verzweigtkettige Aminosäuren i. v.	Gleichwertig	Widersprüchliche Resultate
Verzweigtkettige Aminosäuren oral	–	Überlegen
Flumazenil	–	Überlegen
Helicobacter-Eradikation	–	Kein Effekt

Hepatische Enzephalopathie nach Shuntverfahren

Nach Anlage eines intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunts (TIPS) ist in etwa 25 % der Fälle mit der Entwicklung oder Verschlechterung einer hepatischen Enzephalopathie zu rechnen [49]. Hierbei sind unabhängig von der Leberfunktion insbesondere Patienten über 60 Jahre gefährdet, vermutlich wegen der Einschränkung der Hirnleistung durch altersbedingte Prozesse und Gefäßsklerose. Die Inzidenz der hepatischen Enzephalopathie nach TIPS ist vergleichbar mit der beim distalen splenorenalen Shunt, dem chirurgischen Shuntverfahren mit der geringsten Enzephalopathie-Rate.

Die Therapie ist identisch mit der bei Patienten mit chronischer hepatischer Enzephalopathie ohne Shunt. Gegenüber chirurgischen Shunts hat der TIPS den Vorteil, dass bei Enzephalopathiegefährdeten Patienten der Stent zunächst auf ein kleineres Lumen aufgedehnt und bei Bedarf in einem späteren Eingriff erweitert werden kann.

Hepatische Enzephalopathie bei akutem Leberversagen

Die Therapie erfolgt prinzipiell zunächst bei der akuten hepatischen Enzephalopathie wie bei chronischen Lebererkrankungen, die Wirksamkeit der beschriebenen Maßnahmen ist jedoch meist begrenzt und nur vorübergehend. Entscheidend ist die Restitution der Leberfunktion. Häufig besteht ein Multiorganversagen mit Einschränkung der Nierenfunktion, Gerinnungsstörungen, metabolischen Entgleisungen, Infektionen sowie respiratorischen und zirkulatorischen Störungen, das eine differenzierte intensivmedizinische Therapie erfordert. Die Patienten sollten rechtzeitig hepatologischen Zentren zugewiesen werden, damit die Transplantationsindikation geprüft werden kann. Bei der hepatischen Enzephalopathie im Rahmen eines akuten Leberversagens besteht meist eine zunehmende Hirndrucksymptomatik. Vermutlich kann die toxisch induzierte Gliaschwellung nicht schnell genug durch gegenregulatorische Mechanismen ausgeglichen werden. Die Gabe von *Mannitol* und *Barbituraten* sowie leichte Hypothermie und Hyperventilation sind zur Senkung des Hirndrucks vorteilhaft, während Glucocorticoide unwirksam sind. Tierexperimentell ist die intravenöse Gabe von *Ornithinaspartat* erfolgversprechend, kontrollierte Studien beim Menschen gibt es aber noch nicht. Zur vorübergehenden Besserung der hepatischen Enzephalopathie und des klinischen Zustands bei akutem Leberversagen als Brücke zur Lebertransplantation ist die *extrakorporale Albumindialyse* prinzipiell geeignet. Der Stellenwert des Verfahrens bei einer akuten Verschlechterung einer chronischen Lebererkrankung ist insbesondere angesichts der hohen Kosten und des fraglichen Effekts auf die Langzeitprognose noch zu klären [50]. Neben der Lebertransplantation könnte zukünftig die vorübergehende extrakorporale Leberersatztherapie das therapeutische Spektrum bei akutem Leberversagen erweitern.

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!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Literatur

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party of the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. Hepatology 2002;3:716–21.
2. Schomerus H, Schreiegg J. Prevalence of latent portosystemic encephalopathy in an unselected population of patients with liver cirrhosis in general practice. Z Gastroenterol 1993;31:231–4.
3. Butterworth RF. Portal-systemic encephalopathy: a disorder of neuron-astrocytic metabolic trafficking. Dev Neurosci 1993;15:313–8.
4. Norenberg MD, Neary JT, Bender AS, Dombro RS. Hepatic encephalopathy: a disorder in glial-neuronal communication. Progr Brain Res 1992;94:261–9.
5. Häussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low grade cerebral edema. J Hepatol 2000;32:1035–8.
6. Häussinger D, Laubenberger J, vom Dahl S, Ernst T, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy on human brain myo-inositol in hypo-osmolarity and hepatic encephalopathy. Gastroenterology 1994;107:1475–80.
7. Görg B, Foster N, Reinehr R, Bidmon HJ, et al. Benzodiazepine-induced protein tyrosine nitration in rat astrocytes. Hepatology 2003;37:334–42.
8. Häussinger D, Sies H, Gerok W. Functional hepatocyte heterogeneity in ammonia metabolism. The intercellular glutamine cycle. J Hepatol 1985;1:3–14.
9. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, et al. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. Hepatology 2002;35:357–66.
10. Nicolao F, Efrati C, Masini A, Merli M, et al. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. H Hepatol 2003;38:441–6.
11. Zavagli G, Ricci G, Bader G, Mapelli G, et al. The importance of the highest normokalemia in the treatment of early hepatic encephalopathy. Miner Electrolyte Metab 1993;19:362–7.
12. Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomized controlled trial. Lancet 1984;II 493-5.
13. Häussinger D, Steeb R, Gerok W. Metabolic alkalosis as driving force for urea synthesis in liver disease: pathogenic model and therapeutic implications. Clin Invest 1992;70:411–5.
14. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy: a double-blind controlled trial. Gastroenterology 1977;72:573–8.
15. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO, Bar-Meir S, et al. Lactulose and neomycin-sorbitol in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. Dig Dis Sci 1978;23:389–406.
16. Uribe M, Campollo O, Vargas F, Ravelli GP, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) versus nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind randomized clinical trial. Hepatology 1987;7:639–43.
17. Uribe M, Berthier JM, Lewis H, Mata JM, et al. Lactose enemas plus placebo tablets versus neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. A double-blind randomized controlled study. Gastroenterology 1981;81:101–6.
18. Heredia D, Terès J, Orteu N, Rodès J. Lactitol vs lactulose in the treatment of chronic recurrent portal-systemic encephalopathy. J Hepatol 1988;7:106–10.
19. Morgan MY, Hawley KE. A randomized double-blind trial of lactitol and lactulose in acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. Hepatology 1987;7:1278–84.
20. Micklefield GH, Schwegler U, Hüppe D, Kuntz HD, et al. Orthograde intestinal irrigation with mannitol solution in reducing hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis and gastrointestinal hemorrhage. Z Gastroenterol 1989;27:374–7.
21. Tromm A, Griga T, Greving I, Hilden H, et al. Orthograde whole gut irrigation with mannite versus paromomycine + lactulose as prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. Hepatogastroenterology 2000;47:473–7.
22. Uribe M, Moran S, Poo JL, Mendez-Sanchez N, et al. Beneficial effect of carbohydrate maldigestion induced by a disaccharidase inhibitor (AO-128) in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double-blind, randomized, controlled trial. Scand J Gastroenterol 1998;33:1099–106.
23. Mas A, Rodés J, Sunyer L, Rodrigo L, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled trial. J Hepatol 2003;38:51–8.
24. Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, Sakurai A, et al. Succesful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. Gut 1990;31:702–6.
25. Uribe M, Marquez MA, Garcia Ramos G, Ramos-Uribe MH, et al. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with vegetable and animal protein diets. A controlled crossover study. Dig Dis Sci 1982;27:1109–16.
26. Gerok W. Hepatische Enzephalopathie. Therapie mit adaptierten Aminosäuren- und Ketosäurengemischen. Therapiewoche 1984;34:49–62.
27. Eriksson LS, Conn HO. Branched-chain amino acids in the management of hepatic encephalopathy: an analysis of variants. Hepatology 1989;10:228–46.
28. Naylor CD, O'Rourke K, Detoky AJ, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. Gastroenterology 1989;97:1033–42.
29. Horst D, Grace ND, Conn HO, Schiff E, et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. Hepatology 1984;4:279–87.
30. Plauth M, Egberts EH, Hamster W, Török M, et al. Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover trial. J Hepatol 1993;17:308–14.
31. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial J Hepatol 1990;11:1–10.
32. Kircheis G, Wettstein M, vom Dahl S, Häussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-asparate in the management of hepatic encephalopathy. Metabolic Brain Disease 2002;17:453–62.
33. Staedt U, Leweling H, Gladisch R, Kortsik C, et al. Effect of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. J Hepatol 1993;19:424–30.
34. Kircheis G, Nilius R, Berndt H, Buchner M, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusion concentrate in patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy: A placebo-controlled double-blind study. Hepatology 1997;25:1351–60.
35. Rees CJ, Oppong K, Al Mardini H, Hudson M, et al. Effect of L-ornithine-L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind placebo controlled trial. Gut 2000;47:571–4.
36. Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, et al. L-ornithine-L-aspartate granulate in the treatment of latent and mild chronic hepatic encephalopathy (HE): A placebo-controlled double-blind study. J Hepatol 1998;28:856–64.
37. Pomier-Layrargues G, Giguère JF, Lavoie J, Perney P, et al. Flumazenil in cirrhotic patients in hepatic coma: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. Hepatology 1994;19:32–7.
38. Devictor D, Tahiri C, Lanchier C, Navelet Y, et al. Flumazenil in the treatment of hepatic encephalopathy in children with fulminant liver failure. Intensive Care Med 1995;21:253–6.
39. Laccetti M, Manes G, Uomo G, Lionello M, et al. Flumazenil in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double blind randomized placebo controlled study. Dig Liv Dis 2000;32:335–8.
40. Loguercio C, Abbiata R, Rinaldi M, Romano A, et al. Long-term effects of Enterococcus faecium SF68 versus lactulose in the treatment of patients with cirrhosis and grade 1–2 hepatic encephalopathy. J Hepatol 1995;23:39–46.
41. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, et al. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. Hepatology 1996;23:1084–92.
42. Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, et al. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. Dig Dis Sci 1991;36:1204–8.
43. Bresci G, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supple-

mentation: a long-term treatment. Eur J Med 1993;2:414–6.
44. Dasani BM, Sigal SH, Lieber CS. Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: the role of helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 1998;93:726–31.
45. Miquel J, Barcena R, Boixeda D, Fernandez J, et al. Role of helicobacter pylori infection and its eradication in patients with subclinical hepatic encephalopathy. Gastroenterol Hepatol 2001;13:1067–72.
46. Vásconez C, Elizalde J, Llach J, Gines A, et al. Helicobacter pylori, hyperammonemia and subclinical portosystemic encephalopathy: effects of eradication. J Hepatol 1999;30: 260–4.
47. Zullo A, Rinaldi V, Meddi P, Hassan C, et al. Helicobacter pylori infection, plasma ammonia levels, and psychometric testing in cirrhotic patients. Am J Gastroenterol 1999;94: 2214–8.
48. Huber M, Rössle M, Siegerstetter V, Ochs A, et al. Helicobacter pylori infection does not correlate with plasma ammonia concentration and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Hepatogastroenterology 2001;48: 541–4.
49. Rössle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. N Engl J Med 1994;330:165–71.
50. Heemann U, Treichel U, Loock J, Philipp T, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. Hepatology 2002;36:949–58.

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

AMT – Bücherforum

Meningokokken-Erkrankungen

Epidemiologie, Klinik, Prävention und Kontrolle. Von Sieghart Dittmann. Thieme, Stuttgart, 2003. IX, 94 Seiten. Farbige Abbildungen und Fotos. Kart. € 19,95.

Dem Autor gelingt es auf weniger als 100 Seiten, eine gelungene Zusammenfassung Meningokokken-induzierter Erkrankungen zu geben. Das Buch besticht durch seine klare Gliederung. Die Gewichtung der Kapitel liegt klar auf der Epidemiologie und der Vakzinologie. In diesen beiden Punkten lässt das Werk keine Fragen offen. Der Kliniker hätte sich vielleicht eingehendere Ausführungen zur Diagnostik und Therapie gewünscht. Im Gegensatz zu den vorgenannten Kapiteln finden relevante Studien hier nur kursorisch Eingang. Die Differentialdiagnose verdiente für die (sicherlich folgenden) nächsten Ausgaben ebenfalls einen größeren Platz. Auch ein Arbeits-Algorithmus für Meningokokken-Erkrankungen, wie ihn zum Beispiel die britische Gesellschaft für Infektiologie (http://www.britishinfectionsociety.org) bereitstellt, kann gewiss noch aufgenommen werden, ohne den Rahmen des Buchs zu sprengen.
Dittmanns Übersicht empfiehlt sich für alle mikrobiologisch und intensivmedizinisch Interessierten und stellt aufgrund der sorgfältigen Recherchen im epidemiologischen und präventiven Bereich ein gelungenes Kurz-Nachschlagewerk und eine wichtige Ergänzung der eigenen infektiologischen Handbibliothek dar.

Dr. Holger Schmidt, Göttingen

Harnwegsinfektionen

Von Thorsten Bruns. UNI-MED Verlag, Bremen 2003. 148 Seiten, 83 Abbildungen. Geb. € 44,80.

Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Infektionskrankheiten. Sie spielen in vielen medizinischen klinischen Fachdisziplinen, wie Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Gynäkologie, Urologie und Intensivmedizin, eine wichtige Rolle. Ihre Erscheinungsformen und Schweregrade sind vielfältig. Sie reichen von der „harmlosen“ asymptomatischen Bakteriurie, die oftmals keiner Behandlung bedarf, bis zur rasch progredienten und lebensbedrohlichen Urosepsis, die das gesamte urologische und intensiv-medizinische Behandlungsspektrum erforderlich macht.
Dem Autor, der als niedergelassener Urologe und operativ tätiger Belegarzt mit all diesen Erscheinungsformen täglich konfrontiert wird, ist es gelungen, unter der Zielstellung „aus der Praxis – für die Praxis“ einen übersichtlichen und für den täglichen Umgang mit Harnwegsinfektionen sehr nützlichen Leitfaden vorzulegen. Er behandelt dabei in knapper, aber sehr gut lesbarer Form alle wesentlichen Aspekte einer rationellen Diagnostik und der daraus folgenden Therapieentscheidungen. Er berücksichtigt dabei die häufigsten in der Praxis vorkommenden Erkrankungen, wie akute und rezidivierende Zystitis, Pyelonephritis, Urethritis, Prostatitis, Epididymitis und die komplizierten Harnwegsinfektionen, wobei er auf spezielle Patientengruppen, wie Kinder, Schwangere, Männer, Diabetiker und geriatrische Patienten besonders eingeht. Über die klinisch-praktischen Hinweise hinaus, die für die tägliche ärztliche Tätigkeit von großem Nutzen sind, vermittelt er auch das heute allgemein akzeptierte Basiswissen zur Epidemiologie und Pathogenese. Er stützt sich dabei auf seine langjährigen klinischen Erfahrungen, die er auch durch eigene Untersuchungen und Kasuistiken veranschaulicht, und auf ein umfangreiches internationales Schrifttum, das dem interessierten Leser die Möglichkeit gibt, eine bestimmte Fragestellung weiter zu vertiefen. Seine Empfehlungen sind eingebettet in die Empfehlungen der wichtigsten Fachgesellschaften, die er bei Bedarf auch kritisch hinterfragt. Damit vermittelt er dem Leser nicht nur Rezepte, sondern vor allem Verständnis und Konzepte. Das Buch ist sehr gut gegliedert und mit vielen übersichtlichen Tabellen und klinischen Bildern anschaulich ausgestattet, insgesamt ein sehr gelungener Leitfaden zum Thema „Harnwegsinfektionen“, der nicht nur für Urologen, sondern auch für Kollegen anderer Fachrichtungen als Bereicherung und Hilfe für die tägliche Arbeit sehr zu empfehlen ist.

Prof. Dr. med. Kurt G. Naber, Straubing

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Umstellung von oralen Antikoagulanzien auf Heparin

Erhard Hiller, München

Bei der Umstellung von der oralen Antikoagulation auf niedermolekulare Heparine (NMH) muss für die betroffenen Patienten das individuelle Thromboembolie-Risiko eingeschätzt und dementsprechend die Dosierung der NMH festgelegt werden. In vielen Fällen kann die Umstellung ambulant erfolgen, was zu erheblichen Kostensenkungen führt. Aufgrund der Erfahrungen bei anderen Indikationen (z. B. Therapie der Venenthrombose) kann man bei über 90 % der Patienten damit rechnen, dass sie im angestrebten Therapiebereich liegen. Dies ist bei Einsatz von unfraktioniertem Heparin (UFH) nur in knapp 50 % der Fälle zu erwarten. NMH sind aufgrund ihres vorteilhafteren Wirkungsprofils dem UFH bei der Umstellung dauerhaft oral antikoagulierter Patienten vor interventionellen Eingriffen vorzuziehen. NMH bieten sich jedoch auch als sehr gute Alternative für einen längerfristigen Einsatz bei den Patienten an, bei denen eine Kontraindikation gegen orale Antikoagulanzien besteht. Es wäre wünschenswert, wenn die verschiedenen Fachgesellschaften Richtlinien zur Umstellung von oralen Antikoagulanzien auf niedermolekulare Heparine erarbeiten würden, um somit eine größere Sicherheit anstatt der derzeit bestehenden Unsicherheit für die Anwender zu schaffen.

Arzneimitteltherapie 2004;22:46-51.

Die oralen Antikoagulanzien (Phenprocoumon, Warfarin) sind die Medikamente der Wahl zur *sekundären Thromboembolie-Prophylaxe* nach stattgefundenen venösen thromboembolischen Ereignissen. Bei drohendem Thromboembolie-Risiko wie bei mechanischen Herzklappen oder chronischem Vorhofflimmern werden die oralen Antikoagulanzien (OAK) zur *primären Thromboembolie-Prophylaxe* eingesetzt. Bei Zustand nach tiefen Venenthrombosen oder Lungenembolien ist die Therapie mit oralen Antikoagulanzien in der Regel zeitlich begrenzt, wobei die Dauer der notwendigen Antikoagulation umstritten ist und in der Regel zwischen 3 und 12 Monaten liegt [11]. Besteht jedoch wie im Fall des chronischen Vorhofflimmerns oder von mechanischen Herzklappen ein dauerhaftes Thromboembolie-Risiko, wird die Therapie mit oralen Antikoagulanzien dauerhaft, unter Umständen lebenslang durchzuführen sein. So zeigen die Daten der SPAF-III-Studie (Stroke prevention in atrial fibrillation III) [1], dass das jährliche Thromboembolie-Risiko bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und kardialen Risikofaktoren ohne orale Antikoagulanzien bis auf 8 % steigen kann. Das Risiko einer Klappenthrombose oder einer arteriellen Thromboembolie bei Patienten mit mechanischen Herzklappen, liegt ohne orale Antikoagulanzien in Abhängigkeit des Klappentyps bei 7 % pro Jahr.

Oral antikoagulierte Patienten vor interventionellen Eingriffen

Ein häufiges Problem im klinischen Alltag ist die Notwendigkeit, bei Patienten, die unter oralen Antikoagulanzien stehen, einen diagnostischen (z. B. endoskopische Biopsie, Angiographie) oder auch einen operativen Eingriff durchführen zu müssen. Hierbei entsteht bei vielen Behandlern eine große Unsicherheit, wie in solchen Situationen vorzugehen ist und wie die Umstellung von oralen Antikoagulanzien auf eine alternative Antikoagulation handzuhaben ist. Der Gerinnungsspezialist wird fast täglich mit Anfragen zu dieser Problematik aus dem eigenen Haus und aus der Region konfrontiert.

Sind *kleinere diagnostische oder therapeutische Eingriffe* mit geringem Blutungsrisiko (z. B. Zahnarzt) notwendig, wird auf das Absetzen der oralen Antikoagulation in der Regel verzichtet und der INR-Wert kurzfristig auf einen Wert von 2 oder auch 1,5 bis 2,0 gesenkt.

Sind jedoch *größere diagnostische oder therapeutische Eingriffe* mit *erhöhtem Blutungsrisiko* notwendig, kommt man nicht umhin, die oralen Antikoagulanzien vor den interventionellen

Prof. Dr. Erhard Hiller, Medizinische Klinik III der Universität, Klinikum Großhadern, 81377 München

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Maßnahmen zu *unterbrechen*. Anstelle der oralen Antikoagulanzien muss eine kurzfristig *steuerbare Antikoagulation* treten, die einerseits den Patienten vor einem erhöhten Blutungsrisiko bewahrt und andererseits vor einem erhöhten Thromboembolie-Risiko schützt. Unter diesen Umständen muss der INR-Wert in Abhängigkeit von der geplanten Maßnahme in einen subtherapeutischen oder sogar Normalbereich geführt werden und überlappend eine alternative Antikoagulation erfolgen. Bislang erfolgte dies meist durch die intravenöse Heparin-Dauerinfusion, die mit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) gesteuert wurde. Die *überlappende Behandlung* mit unfraktioniertem Heparin (UFH) oder der *zeitlich begrenzte Ersatz* der oralen Antikoagulanzien durch UFH hatte sich in den vergangenen Jahrzehnten zu einer gewissen Routine entwickelt, was sich auch bei Patienten mit künstlichen Herzklappen in entsprechenden Empfehlungen niederschlug [5].

Die Steuerung der Antikoagulation mit UFH hat jedoch verschiedene *Nachteile*. Zur Dosiseinstellung und Therapieüberwachung sind engmaschige Laborkontrollen notwendig. Die i. v. Applikation des UFH muss über einen venösen Gefäßzugang erfolgen, wozu im Regelfall ein Perfusor notwendig ist. In der Mehrzahl der Fälle bedeutet dies, dass die betroffenen Patienten schon vor dem Eingriff einige Tage stationär aufgenommen werden müssen. Dies verursacht nicht nur erhebliche und vermeidbare zusätzliche Kosten, sondern schränkt auch die Lebensqualität der Patienten ein.

Darüber hinaus weist UFH einige Nachteile auf, die für niedermolekulare Heparine (NMH) nicht zutreffen. UFH hat gegenüber den NMH eine deutlich schlechtere Bioverfügbarkeit wie auch kürzere Halbwertszeit [10], darüber hinaus liegt auch bei Einsatz des UFH die Inzidenz einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie vom Typ II (HIT II) deutlich über der, die bei Einsatz von NMH zu erwarten wäre [18].

Aufgrund der oben geschilderten Nachteile des UFH setzen zunehmend verschiedene Behandler die moderneren NMH zur periinterventionellen Antikoagulation ein (Tab. 1). Die Vorteile der NMH sind nachfolgend nochmals kurz zusammengefasst.

Bei subkutaner Injektion besteht eine deutlich *höhere Bioverfügbarkeit* (90 % NMH versus 20 % UFH) und eine *längere Halbwertszeit* (3 bis 6 h NMH versus 1 bis 2 h UFH), sodass die NMH, je nach den Vorschriften der Hersteller, nur ein- oder zweimal täglich subkutan appliziert werden müssen [10]. Ein weiterer Vorteil zugunsten der NMH ergibt sich daraus, dass diese weder in der Prophylaxe noch in der Therapie durch Labortests überwacht werden müssen. Somit können die Patienten vor dem diagnostischen oder therapeutischen Eingriff *ambulant*, also zu Hause mit einem NMH als Ersatz für das orale Antikoagulanz bis zum Tag des operativen Eingriffs behandelt werden. Die höheren Kosten der NMH gegenüber UFH werden durch die oben beschriebenen Vorteile mehr als kompensiert.

In der Literatur gibt es eine Reihe von kleineren Studien, welche die Effektivität von NMH bei Kontraindikationen oder auch Unverträglichkeit gegenüber oralen Antikoagulanzien belegen. Selbst in prophylaktisch verabreichten Dosierungen führten die NMH im Vergleich zu den oralen Antikoagulanzien nicht zu einem Verlust der antithrombotischen Wirksamkeit [7, 12, 14]. Hingegen sind publizierte Studienergebnisse zur periinterventionellen Antikoagulation von Patienten begrenzt. Größere kontrollierte Studien liegen bislang nicht vor. Allerdings gibt es einige Erfahrungsberichte, aus denen hervorgeht, dass sich NMH in der Tat sehr gut zur Überbrückung vor einer geplanten Operation oder einer diagnostischen Intervention eignen [8, 13, 15]. So beschrieben Omran et al. [13], dass die adäquate Dosierung und regelmäßige Applikation des niedermolekularen Heparins Enoxaparin dazu führte, dass ihre kardiologischen Patienten an mehr als 90 % aller Therapietage im effektiven Antikoagulationsbereich lagen, während dies nur bei 51 % der Patienten mit unfraktioniertem Heparin erreicht wurde.

Tab. 1. Niedermolekulare Heparine [nach Rote Liste 2003]

Wirkstoff	Handelsname®
Enoxaparin-Natrium	Clexane
Reviparin-Natrium	Clivarin
Dalteparin-Natrium	Fragmin
Nadroparin-Calcium	Fraxiparin, Fraxodi
Tinzaparin-Natrium	Innohep
Certoparin-Natrium	Mono-Embolex

Intensitäten der Antikoagulation

Die Mehrzahl der Patienten wird in einem Bereich *niedriger Antikoagulation* geführt. Darunter versteht man einen INR-Wert, der zwischen *2,0 und 3,0* eingestellt wird, was in den meisten Laboratorien einem Quickwert zwischen 30 und 40 % entspricht. Indikationen für diesen Bereich sind die Sekundärprophylaxe bei Patienten mit tiefer Bein- oder Beckenvenenthrombose oder Lungenembolie sowie die Primärprophylaxe für Patienten mit chronischem Vorhofflimmern sowie mit mechanischen Aortenklappen bei Sinusrhythmus und guter Ventrikelfunktion.

Eine höhere Intensität der Antikoagulation ist bei Patienten mit Mitralklappenersatz, Doppelklappenersatz sowie Aortenklappenersatz bei zusätzlichem Vorhofflimmern oder auch schlechter Ventrikelfunktion anzustreben. Diese höhere Intensität der Antikoagulation verlangt einen INR-Wert, der zwischen *3,0 und 4,0 bis 4,5* liegt, einem Quickwert entsprechend zwischen 15 und 30 %. Natürlich ist diese intensivere Antikoagulation auch mit einem höheren Blutungsrisiko verbunden.

Praktisches Vorgehen bei der Umstellung von oralen Antikoagulanzien auf niedermolekulares Heparin

Bei Patienten mit einem hohen Thromboembolie-Risiko, d. h. bei den zuletzt geschilderten Patienten mit oder ohne Vorhofflimmern (Tab. 2), muss auch

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

in der Umstellungsperiode dafür Sorge getragen werden, dass der Patient adäquat „therapeutisch“ antikoaguliert wird. Mit UFH würde dies bedeuten, dass die aPTT auf das etwa Zweifache des Ausgangswertes verlängert werden müsste, bei Einsatz eines NMH muss unter diesen Umständen die gewichtsadaptierte therapeutisch festgelegte Dosis eingesetzt werden. Diese von den verschiedenen Herstellern empfohlene therapeutische Dosis liegt im Bereich von 200 Anti-Xa-Einheiten/kg Körpergewicht und Tag. Bei den verschiedenen im Handel erhältlichen Präparaten sollte man sich hierbei auf die angegebenen gewichtsadaptierten Dosierungen stützen. Die meisten Erfahrungen mit therapeutischen Dosierungen basieren auf den Studien zur Sekundärprophylaxe nach tiefer Venenthrombose [6] oder Lungenembolie mit *Tinzaparin* [17]. Für *Enoxaparin* liegen auch Erfahrungen in kardiologischen Risikosituationen vor [2].

Die Situation verhält sich etwas anders bei Patienten, die mit einem INR-Wert im niedrigen Intensitätsbereich, das heißt INR von 2,0 bis 3,0 behandelt werden. Bei diesen Patienten – es handelt sich in den meisten Fällen um Patienten mit chronischem Vorhofflimmern oder einer Sekundärprophylaxe nach durchgemachter TVT oder Lungenembolie (Tab. 2) – besteht durch die kurzfristige Unterbrechung der oralen Antikoagulanz kein hohes Thromboembolie-Risiko, sodass in der Übergangszeit auch eine niedrigere Antikoagulation in einer so genannten „halbtherapeutischen Dosierung“, und möglicherweise sogar im prophylaktischen Bereich, erfolgen kann. Unter „halbtherapeutischer Dosierung“ verstehen wir die Hälfte der nach den Gewichtstabellen angegebenen therapeutischen Dosierung. Beispielsweise kommt es bei chronischem Vorhofflimmern ohne Antikoagulation in etwa 7 Fällen/Jahr zu einem thromboembolischen Ereignis [1]. Wenn bei dieser Indikation die Antikoagulation von einer therapeutischen auf eine halbtherapeutische zurückgenommen wird, ist es sehr unwahrscheinlich, dass in den wenigen Tagen der Überbrückung ein solches Ereignis auftritt. Dasselbe gilt für einen Patienten, der wegen einer tiefen Venenthrombose seit mehr als vier Wochen unter oralen Antikoagulanzien steht.

Wenn der Tag der Operation oder Intervention festgelegt ist, wird dem Patienten einige Tage vorher mitgeteilt, seine abendlich einzunehmenden oralen Antikoagulanzien (z. B. Marcumar®) abzusetzen. Es muss dann nachfolgend zunächst täglich der INR-Wert bestimmt werden. Unterschreitet er den therapeutischen Bereich von 2,0, wird mit der Gabe des NMH begonnen. Bisher gibt es keine schlüssigen Untersuchungsbefunde zur Frage, ob in dieser Situation die zweimal tägliche Gabe (z. B. von Enoxaparin) gegenüber der einmal täglichen Gabe des NMH (z. B. von Tinzaparin oder Nadroparin) bei Hochrisikopatienten zu bevorzugen ist. Bei den Patienten mit hohem Risiko wird dann täglich die volle berechnete Dosierung injiziert, bei den Patienten mit niedrigem Risiko 50 % dieser Dosierung („halbtherapeutisch“). Bei den Patienten mit hohem Risiko sollte das NMH bei Einmalgabe am Tag vor dem Eingriff gesplittet werden, also am Morgen und Abend jeweils die Hälfte verabreicht werden, da dies zumindest aus theoretischer Sicht am Tag des Eingriffs hinsichtlich Thromboseschutz und Blutungsrisiko vorteilhafter erscheint. Bei der einmaligen Gabe am Morgen des Vortags vor dem Eingriff könnte sonst der Heparin-Schutz 24 Stunden später unzureichend sein, wenn erst 36 h später, also am Abend des operativen Eingriffs die nächste Gabe des NMH erfolgt.

Bei den Patienten mit niedrigem Risiko sollte die „halbtherapeutische“ Heparin-Dosis am besten jeweils abends verabreicht werden. Durch die abendliche Gabe sind am kommenden Morgen die Anti-Xa-Spiegel noch messbar, aber in einem relativ niedrigen Bereich, der es in den meisten Fällen erlauben lässt, den interventionellen Eingriff unter einem gewissen Thromboseschutz ohne erhöhtes Blutungsrisiko durchzuführen. Die Therapie mit dem NMH sollte dann am Abend des Operationstages wieder aufgenommen werden. Bei den Hochrisikopatienten könnte es von Vorteil sein, am frühen Nachmittag die Zeit bis zur abendlichen Dosis mit einer prophylaktischen Dosierung eines NMH zu überbrücken. Sollte es sich um eine Operation mit hohem Blutungsrisiko handeln oder kommt es postoperativ noch zu erheblichem Blutabgang durch die Wunddrainage, muss eventuell die abendliche Dosis des NMH reduziert werden. Hierfür müssen individuelle, patientenbezogene Entscheidungen getroffen werden. Bei stabilen Verhältnissen und fehlender Indikation für eine mögliche Nachoperation kann dann 2 bis 5 Tage nach dem Eingriff die orale Antikoagulation wieder begonnen werden. Bis zum Erreichen eines INR-Werts von 2, was in der Regel 4 bis 6 Tage dauert, muss die Antikoagulation weiterhin mit therapeutischer oder halbtherapeutischer Gabe des niedermolekularen Heparins überbrückt werden. In Abbildung 1 wird in einem Flussschema das Vorgehen vor, während und nach der operativen Intervention schematisch dargestellt.

Tab. 2. Einteilung in niedriges und hohes Thrombose-Risiko

Niedriges Thrombose-Risiko
Zustand nach tiefer Venenthrombose und Lungenembolie (> 4 Wochen)
Chronisches Vorhofflimmern
Mechanische Aortenklappe (ohne Vorhofflimmern)
Hohes Thrombose-Risiko
Zustand nach tiefer Venenthrombose und Lungenembolie (< 4 Wochen)
Künstliche Herzklappen
Mechanische Aortenklappe (mit Vorhofflimmern)

Aufklärung des Patienten

Die niedermolekularen Heparine sind offiziell für die Indikation der Überbrückung der oralen Antikoagulation vor, während und nach einem operativen Eingriff nicht geprüft und somit auch offiziell *nicht zugelassen*. Es fehlen zu dieser Fragestellung entsprechende klinische Studien. Uns sind jedoch auch keine Studien bekannt, in denen zu dieser Fragestellung unfraktioniertes Hepa-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

rin geprüft wurde. Dennoch wurde UFH ohne größere Bedenken nach Absetzen der oralen Antikoagulanzien zur Überbrückung der Tage vor einer chirurgischen oder diagnostischen Intervention über Jahrzehnte in vielen Kliniken eingesetzt. Nachdem NMH gegen UFH eindeutig praktische Vorteile aufweisen und auch die unter Umständen lebensbedrohliche Komplikation der HIT II weniger häufig zu befürchten ist, gibt es eigentlich keinen Grund, auch in dieser Phase der Antikoagulation UFH durch NMH zu ersetzen. Dennoch sollte der Patient über dieses Vorgehen *eingehend aufgeklärt* werden, er sollte das Vorgehen verstehen, und das Gespräch muss in der Krankenakte gut dokumentiert werden. Der Patient muss verstehen, dass zunächst täglich eine Quickwert-Kontrolle durchzuführen ist, er sollte, sofern er nicht in der Klinik ist, die subkutane Injektionstechnik erlernen sowie über die richtige Dosierung aufgeklärt werden. Auch wenn die HIT II nach NMH weniger häufig als nach UFH auftritt, sind während dieser Zeit *Thrombozytenkontrollen* erforderlich. Besondere Vorsicht ist dann anzuwenden, wenn eine *extreme Adipositas* (mehr als 100 kg Körpergewicht) oder eine *erhebliche Niereninsuffizienz* vorliegt. Allerdings wurde kürzlich gezeigt, dass mit *Tinzaparin* auch bei älteren Menschen mit eingeschränkter Creatinin-Clearance (mittlere Creatinin-Clearance lag bei 40,6 ± 15,3 ml/min, Bereich 20–72) über eine Dauer von 10 Tagen keine Probleme der Kumulation auftreten [16]. Bei stärker eingeschränkter Creatinin-Clearance oder bei extremer Adipositas sollte die Zeitspanne um den interventionellen Eingriff bevorzugt mit UFH unter aPTT-Kontrolle überbrückt werden. Alternativ käme die regelmäßige Messung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität mit entsprechender Dosisanpassung der NMH in Betracht.

Sehr akribisch sollte man bei der Umstellung von oralen Antikoagulanzien auf NMH bei *Kunstklappenträgern* vorgehen. So halten Hering und Horstkotte [8] in einer Übersicht zu diesem Thema eine Wirksamkeitskontrolle anhand der Anti-Faktor-Xa-Aktivität für unverzichtbar. Nach ihrer Zusammenstellung aus der Literatur waren Prothesenthrombosen mehrheitlich auf eine zu niedrige Dosierung der NMH, welche zum Teil nur in prophylaktischer Dosis gegeben wurden, zurückführen. Ob nun Anti-Xa-Kontrollen bei adäquater, also therapeutischer Dosis eines NMH grundsätzlich durchzuführen sind, kann ohne Studien nicht abschließend beurteilt werden.

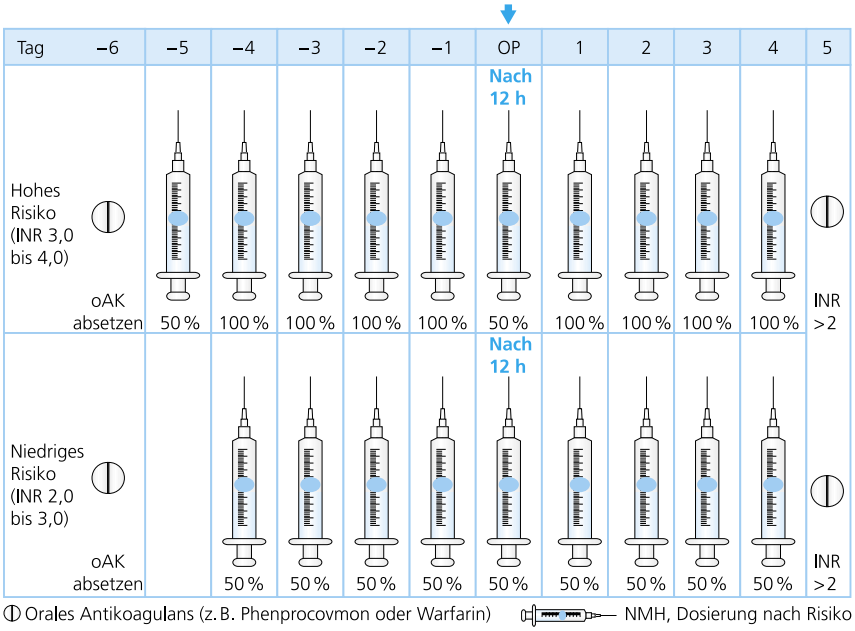

Abb. 1. Schema zum Umsetzen von oralen Antikoagulanzien auf niedermolekulare Heparine (NMH)

Thromboserezidiv – Prophylaxe bei Kontraindikationen gegenüber oralen Antikoagulanzien

In bestimmten klinischen Situationen bestehen Kontraindikationen für orale Antikoagulanzien oder es gibt Gründe, diese Substanzen temporär abzusetzen. Die wichtigsten absoluten und relativen Kontraindikationen für den längerfristigen Einsatz von oralen Antikoagulanzien sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Für diese Patientengruppen muss, wenn eine dauerhafte gerinnungshemmende Therapie indiziert ist, eine alternative Antikoagulanzien-Therapie angeboten werden. Auf Grund der Vorteile gegenüber UFH bietet sich hier der Einsatz der NMH als Langzeittherapie an. Vorteilhaft sind hierbei insbesondere Präparate, die nur einmal täglich zu injizieren sind. Falls zuvor orale Antikoagulanzien verabreicht wurden, ist das Umsetzen auf NMH wesentlich einfacher oder weniger problematisch, als dies der Fall bei der Umstellung anlässlich eines periinterventionellen Eingriffs ist. Nach Absetzen der oralen Antikoagulanzien muss der Abfall des INR-Werts auf < 2 abgewartet werden, ehe mit der Gabe des NMH begonnen werden sollte, wobei die Dosierung im Einzelfall je nach Risikosituation gewählt werden muss, also bei Patienten mit niedrigem Risiko (Tab. 2) kann die Dosis des NMH auch im „halbtherapeutischem" Bereich liegen. In bestimmten klinischen Situationen wird man von vorn herein ein NMH einsetzen und dieses längerfristig weiter verabreichen und nicht auf die oralen Antikoagulanzien umsetzen.

Schwangerschaft [4]

Cumarin-Derivate können während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Drittel, zu *teratogenen* Missbildungen führen. Deswegen sind sie in den ersten Schwangerschaftsmonaten streng kontraindiziert. Bei Notwendigkeit einer Antikoagulation, zum Beispiel nach Thromboembolie, wurde in der Vergangenheit UFH verabreicht.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Möglicher Ersatz der oralen Antikoagulanzien durch NMH bei absoluter oder relativer Kontraindikation gegenüber oralen Antikoagulanzien

- Schwangerschaft, insbesondere erstes Drittel
- Tumorleiden (postoperativ, bei Blutungsgefahr)
- Nach neurochirurgischen Eingriffen
- Mangelnde Compliance, Senilität, Demenz
- Cumarin-Unverträglichkeit (Nekrose, Hepatitits)
- Kurzfristig bei kurzstreckiger Thrombose im Unterschenkel oder bei Armvenen-Thrombose

UFH in höherer Dosierung über längere Zeiträume verabreicht, kann jedoch zur *Osteoporose* mit Deckblatteneinbrüchen führen [3]. Dies ist beim Einsatz von NMH nicht der Fall. Auch alle anderen, oben beschrieben Vorteile sprechen dafür, NMH auch *längerfristig* über Monate bei gegebener Indikation bei schwangeren Frauen einzusetzen. Nur bei einer akut aufgetretenen tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie ist hier zeitlich befristet über etwa 14 Tage eine volltherapeutische Heparin-Dosis erforderlich. Nach Ablauf dieser Zeit wird man in der Mehrzahl der Fälle auf „halbtherapeutische" Dosen bis zum Ende der Schwangerschaft zurückgehen können. Diese Reduktion der Heparin-Dosis bietet einen gewissen Schutz gegenüber der Gefahr einer retroplazentaren Blutung. Hingegen müssen Schwangere mit künstlichen Herzklappen über die gesamte Schwangerschaft mit den therapeutischen Dosierungen des NMH behandelt werden. In solchen Fällen sind regelmäßige Anti-Faktor-Xa-Spiegelbestimmungen wünschenswert.

Tumorpatienten

Nicht selten gibt es klinische Situationen, die eine therapeutische Antikoagulation mit oralen Antikoagulanzien bei Tumorpatienten nicht erlauben. Solche Situationen entstehen bei der Notwendigkeit, in naher Zukunft invasive diagnostische Maßnahmen oder eine Operation durchzuführen oder auch in Erwartung einer Zytopenie nach zytostatischer Chemotherapie. Auch in Gegenwart eines ulzerierenden oder exophytisch wachsenden Tumors (Darm, Harnblase), eines Gehirntumors oder Gehirnmetastasen, einer Thrombozytopenie (< 50 G/l) oder einer manifesten hämorrhagischen Diathese sollte die Behandlung einer Thromboembolie mit NMH anstatt der oralen Antikoagulanzien erfolgen. Über die Dosierungen muss hierbei im Einzelfall unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos, aber auch der Schwere der Thromboembolie entschieden werden [9].

Weitere Indikationen für NMH

Eine seltene, aber bedrohliche Komplikation der Cumarin-Therapie ist die *Cumarin-Nekrose* und die *Cumarin-bedingte Hepatitis*. Auch hier bietet sich die Therapie mit NMH als Alternative für die oralen Antikoagulanzien an.

Senile oder demente Patienten verstehen unter Umständen nicht die Tragweite einer Therapie mit oralen Antikoagulanzien; durch Einnahmefehler kann es bei Überdosierung zur Blutung, bei Unterdosierung zum Wirkungsverlust kommen. Auch ist in manchen Fällen die regelmäßige Quickwert-Kontrolle nicht gewährleistet. Bei kooperativen Angehörigen können auch hier über längere Zeiträume NMH eingesetzt werden, da die subkutane Gabe einer Fertigspritze einfach und die Überwachung entbehrlich ist.

Patienten, die kurz nach einem operativen Eingriff, insbesondere nach *neurochirurgischen Operationen,* eine Thromboembolie durchmachen, wären durch eine zu frühe Einstellung auf orale Antikoagulanzien wegen schlechterer Steuerbarkeit stärker blutungsgefährdet. Hier können vorübergehend NMH eingesetzt werden, bis das Blutungsrisiko nicht mehr im Vordergrund steht.

Die Rezidivprophylaxe nach Thrombosen eines einzigen Unterschenkelastes oder einer Armvene muss im Regelfall nicht über drei bis sechs Monate durchgeführt werden. Hier ist meist eine mehrwöchige Therapie mit einem NMH in (halb)therapeutischer Dosierung nach initial voll verabreichter Dosis ausreichend und erspart den Patienten die Einstellung auf orale Antikoagulanzien.

Literatur

1. Stroke Prevention in atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial. Lancet 1996;348: 633–8.
2. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non-Q-wave coronary events study group. N Engl J Med 1997;337:447–52.
3. Dahlmann TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1265–70.
4. Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. J Thromb Haemostat 2003;1:1435–42.
5. Gohlke-Bärwolf C. Anticoagulation in valvular heart disease: new aspects and management during non-cardiac surgery. Heart 2000;84:567–72.
6. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 1999;130:800–9.
7. Harenberg J, Huhle G, Piazolo C, et al. Long-term anticoagulation of outpatients with adverse effects to oral anticoagulants using low-molecular weight heparin. Sem Thromb Hemost 1997;23:167–72.
8. Hering D, Horstkotte D. Einsatz niedermolekularer Heparine bei Kunstklappenträgern. Dtsch Med Wochenschr 2003;1129–33.
9. Hiller E. Gerinnungsprobleme in der Hämatologie und Onkologie. Onkologe 2003;9: 77–87.
10. Hirsh J, Warkentin E, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular weight heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. Chest 2001;119:64S–94S.
11. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med 1999;340:901–7.
12. Lopaciuk S, Bielsaka-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1999;81:26–31.
13. Omran H, Hammerstingl C, Lüderitz B. Niedermolekulares Heparin oder unfraktioniertes Heparin bei der Umstellung dauerhaft antikoagulierter Patienten vor interventionellen Eingriffen. Med Welt 2001;52:259–63.
14. Pini M, Aiello S, Manotti C, et al. Low

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. Thromb Haemostat 1994;72: 191–7.
15. Schinzel H. Periinterventionelle Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (Dalteparin) bei Patienten mit oraler Langzeitantikoagulation. Vasc Care 2000;1:22–7.
16. Siguret V, Pantas E, Févier M, et al. Elderly patients treated with Tinzaparin (innohep®) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti IIa activities over 10 days. Thromb Haemost 2000;84:800–4.
17. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 1997;337: 663–9.
18. Warkentin TE, Levine J, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med 1995;332:1330–5.

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

AMT – *Bücherforum*

Atlas der Anatomie des Menschen

Von Frank H. Netter, neu bearbeitet von John T. Hansen, New York, übersetzt von Attila J. Olah und Otfried Müller. Icon Learning Systems, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage, 640 Seiten, 2000 Abbildungen auf 550 Bildtafeln, gebunden, 99,95 €.

Die gesamte Anatomie des Menschen in 2300 Einzeldarstellungen mit 32000 Beschriftungen, dazu ein 50-seitiges Register mit 8000 Einträgen. Das bietet der Atlas der Anatomie des Menschen, mit den medizinischen Illustrationen des einstigen Chirurgen Frank H. Netter (1906–1991). Nach dem ersten Erscheinen 1989 ist das Werk in über 60 Ländern bekannt und das meistverkaufte seiner Art.
Der Atlas ist übersichtlich, von „Kopf bis Fuß" gegliedert, jeder Abschnitt beginnt mit einer Darstellung des Oberflächenreliefs der jeweiligen Region. Die anatomische Terminologie ist im gesamten Atlas einheitlich nach der „International Anatomical Terminology" (Terminologia Anatomica), wobei gängige Eponyme in Klammern angegeben sind. Erklärende Begleittexte zur Anatomie oder gar Physiologie sind nicht enthalten.
In der 3. Auflage wurden das Seitenlayout neu gestaltet und die Abbildungsbeschriftungen weiter verbessert. Neben die Illustrationen gestellte Röntgenbilder erleichtern den Bezug zu bildgebenden Verfahren in der Praxis.
Netter wollte mit seinen Illustrationen für Studenten und Angehörige medizinischer und verwandter Berufe leicht verständliche, aber dennoch lehrreiche und nützliche Illustrationen schaffen. Die meisten Leser oder besser Betrachter des Atlas werden sicher der Meinung sein, dass er dieses Ziel erreicht hat.

Bettina Polk, Stuttgart

Wundauflagen für die Kitteltasche

Von Anette Vasel-Biergans, unter Mitarbeit von Wiltrud Probst. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2003. 448 Seiten, 154 Abbildungen. Kunststoff 22,– €.

Zwei Apothekerinnen haben sich die Arbeit gemacht, die Wundauflagen übersichtlich und praxisnah darzustellen, um Ärzten, Apothekern, Pflegekräften und anderen Berufsgruppen, zu deren Arbeitsgebiet die Wundheilung gehört, eine Hilfe für ihre Arbeit anzubieten. Das Vorhaben ist zu begrüßen, da Wundauflagen heutzutage nicht mehr ausschließlich Hilfsmittel sind, sondern auch der Therapie dienen, und der Markt der Wundauflagen auf Grund der Vielfalt und großen Zahl fast nicht mehr zu überschauen ist.
Die Wundauflagengruppen und Wundauflagensysteme werden eingeteilt in konventionelle Wundauflagen, hydroaktive Wundauflagen, Sprühpflaster, Pflaster zur Narbenreduktion, antibakterielle Wundauflagen und Vakuumversiegelung. Für alle Gruppen und Systeme und deren Vertreter, die meist in Abbildungen vorgestellt werden, werden Wirkung, Vorteile, Nachteile, Indikationen, Kontraindikationen und Anwendungsweise kurz und übersichtlich abgehandelt. Außerdem werden die Verpackungseinheiten mit Angaben über Größe, Stück/Packung, Artikelnummer und Pharmazentralnummer (PZN) tabellarisch aufgelistet. Darüber hinaus werden die Madentherapie – sterile Maden der Goldfliege werden zunehmend auch in Deutschland in der Wundbehandlung angewendet – und lokale Wundtherapeutika beschrieben.
Bei der Darstellung der Antiseptika (z. B. PVP-Iod, Lavasept, Octenisept) hätte man sich einen deutlichen Hinweis gewünscht, dass in der Wundtherapie mit Antiseptika dasselbe erreicht werden kann wie mit der lokalen Applikation von Antibiotika, die häufig unnötig ist und nur die Resistenzraten der Bakterien erhöht.
Das Buch endet mit mehreren Anhängen (Einsatz der Wundauflagen, Übersichten von Firmen und deren Produkten, Herstellerverzeichnis mit postalischer und Internetadresse sowie Telefon- und Faxnummer) und einem kleinen Index.
Die Wundauflagengruppen und Wundauflagensysteme werden gut geordnet und übersichtlich dargestellt. Der Leser kann sich schnell einen Überblick verschaffen und Wissenswertes nachschlagen. Ob für die Behandlung von akuten „Alltagswunden", akuten Operationswunden oder chronischen Wunden, der Interessierte findet schnell das für seine praktische Arbeit Notwendige. Das Buch ist ein Gewinn und Vertretern oben genannter Berufsgruppen nur zu empfehlen.

Doz. Dr. med. Horst Scholz, Berlin-Buch

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Rauchen und Estrogen-Therapie

Alfred O. Mueck und Harald Seeger, Tübingen

Durch Rauchen kann die Wirksamkeit von Estrogenen reduziert bis völlig aufgehoben werden, abhängig von Art, Dauer und Intensität des Nicotin-Konsums. Dies betrifft die positiven Estrogen-Wirkungen auf Hitzewallungen, urogenitale Beschwerden sowie den Lipidstoffwechsel, Osteoporose-Prävention und möglicherweise auch günstige vaskuläre Effekte. Wichtigste Ursache ist eine dosisabhängige Erhöhung der hepatischen Clearance, häufig in Verbindung mit erniedrigten Estrogen-Spiegeln. Eine kompensatorische Erhöhung der Dosen für Raucherinnen sollte aber nicht in Betracht gezogen werden, da dies zu der Bildung von toxischen, potenziell mutagenen Estrogen-Metaboliten führen könnte – Substanzen, die kürzlich auch mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko in Verbindung gebracht wurden. Wenn Frauen trotz aller Warnungen weiter rauchen und eine Estrogen-Therapie benötigen, wird die transdermale Applikation empfohlen. Dieser Applikationsweg ermöglicht niedrige Dosierungen und vermeidet gleichzeitig weitgehend die Bildung unphysiologischer Metaboliten, da die Leber primär umgangen wird.

Arzneimitteltherapie 2004;22:52-58.

In der abgebrochenen Women's Health Initiative, der bislang größten Interventionsstudie mit einer Hormonersatztherapie (HRT) [1], waren 50 % der 8 500 Frauen unter HRT vor oder während der Studie Raucherinnen – demnach ist die Frage äußerst relevant, inwieweit Rauchen die Wirkung von Estrogenen verändern kann. Rauchen ist der wichtigste Risikofaktor in der westlichen Welt, ursächlich beteiligt an Morbidität und Mortalität zahlreicher Erkrankungen. Selbstredend sollte primär alles unternommen werden, um diesen so bedeutsamen Risikofaktor zu eliminieren.

In der bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren letzten Auswertung der größten Studie mit HRT, der Nurses' Health Study, einer seit 25 Jahren laufenden Kohortenstudie, konnte bei 85 941 Krankenschwestern für die Altersgruppe 34 bis 59 Jahre im Zeitraum 1980 bis 1994 eine Reduktion koronarer Herzerkrankungen um 31 % erreicht werden [2]. Diese erfreuliche Abnahme der wichtigsten Erkrankung auch bei der Frau wurde vor allem durch Abnahme des Anteils von Raucherinnen in diesem Zeitraum um 41 % erzielt. Andererseits konnten in dieser großen Studie offensichtlich 59 % der Raucherinnen trotz aller Aufklärung und trotz des ausgewählten Kollektivs von Krankenschwestern während der 15-jährigen Hormonbehandlung nicht zum Verzicht auf Zigaretten bewegt werden! Im Zusammenhang mit einer Hormonbehandlung müssen wir uns somit notgedrungen fragen, inwieweit sich speziell für Raucherinnen Veränderungen ergeben können und inwieweit dies bei Indikation für eine HRT beachtet werden sollte.

Rauchen kann die Wirkung von endogenem Estradiol, aber auch von exogen verabreichten Estrogenen stark beeinflussen. Wie die National Coalition for Women against Tobacco feststellt, werden die Chancen für eine Raucher-Entwöhnung mit zunehmendem Alter immer geringer; die meisten Frauen kennen die Risiken des Rauchens, aber nach gezielten Untersuchungen waren nur 18 % von befragten postmenopausalen Raucherinnen darüber informiert, dass die Wirkung einer oral verabreichten HRT stark eingeschränkt sein kann, zum Beispiel für die Osteoporose-Prävention oder die günstige Wirkung von Estrogenen auf Lipide [3]. Nach eigenen Befragungen ist diese Tatsache selbst in Kollegenkreisen noch immer wenig bekannt.

Verringerung endogener Estrogen-Wirkungen bei Raucherinnen

Rauchen hat im Allgemeinen negative Auswirkungen; dies gilt auch für gynäkologische Bereiche. Auf entsprechende Untersuchungen über Einfluss des Rauchens in der reproduktiven Lebensphase der Frau wie auf Fertilität, Schwangerschaft, Plazentafunktion und Fruchtentwicklung sowie die Gefahr von Fehlgeburten und Spätgestosen sei hier nur hingewiesen. Ursächlich dafür

Für die Verfasser:
Priv.-Doz. Dr. med. Dipl. Chem. Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck, Leiter des Schwerpunktes für Endokrinologie und Menopause, Universitäts-Frauenklinik, Calwer Strasse 7, 72076 Tübingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Epidemiologische und klinische Hinweise für eine verringerte Wirkung endogener Estrogene bei Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen. * = Multifaktorielle Ursachen, direkt toxische Effekte des Rauchens sind vermutlich wichtiger als verringerte Estradiol-Wirkung (im Gegensatz zu Endometrium-Karzinom), vgl. Text.

Parameter	Auswirkung bei Raucherinnen
Fertilität	Bis zu 50 % herabgesetzt
Zeitpunkt Menopause	Vorgezogen, häufiger prämatur
Klimakterische Beschwerden	Häufiger bei Raucherinnen (Perimenopause)
Irreguläre Blutungen	Häufiger bei Raucherinnen (Perimenopause)
Urogenitale Symptome	Stärker ausgeprägt bei Raucherinnen
Osteoporose-Risiko	2 bis 5-fach erhöht (Parameter: osteologische Marker, Knochendichte und Frakturen)
Lipidprofil	Bei Raucherinnen relativ schlechter (TG, LDL-Cholesterol höher; HDL-Cholesterol niedriger)
Risiko koronarer Herzerkrankungen	5-fach höher als bei Nichtraucherinnen, verringerte Estradiol-Wirkung?*
Häufigkeit uteriner Myome	Erniedrigt
Wachstum uteriner Myome	Verlangsamt
Risiko von Endometrium-Karzinom	Bei Raucherinnen verringert (bis 50 % geringere Inzidenz)
Risiko von Endometriose	Bei Raucherinnen verringert
Risiko von Mammakarzinom	Risikozunahme bei einzelnen Frauen mit spezieller Disposition oder kein Effekt*

sind hier meist die *direkt toxischen* Wirkungen von Bestandteilen des Rauchs, wobei neben Nicotin zahlreiche weitere Rauch-Inhaltsstoffe von Bedeutung sind, wie verschiedene Teerprodukte (vor allem karzinogene polyzyklische Kohlenwasserstoffe), Cotinin, Kohlenmonoxid, Thiocyanate und andere. Interaktionen mit dem endogenen Estrogen-Stoffwechsel spielen hierbei nur eine zweitrangige Rolle.

Wie Tabelle 1 zusammenfasst, gibt es jedoch eine Reihe von epidemiologischen und klinischen Hinweisen, dass die Wirkung von endogenen Estrogenen bei Raucherinnen verringert ist. Klinische Korrelate finden sich für solche Symptome oder Erkrankungen, die bekanntermaßen stark Estrogen-abhängig sind: Auffallend ist die Risiko*reduktion* für das *Endometrium-Karzinom*, die bis zu 50 % betragen kann [4–6]. In der gleichen Größenordnung zeigt sich die *Häufigkeit von Myomen* verringert [7], allerdings nur bei starken Raucherinnen, mit mehr als 15 Zigaretten pro Tag. Verringert ist auch die *Häufigkeit der Endometriose* [8]. Somit gibt es offensichtlich scheinbar positive Auswirkungen der bei Raucherinnen verringerten Estrogen-Effektivität.

Im Gegensatz zum Endometrium-Karzinom lässt sich für das *Brustkrebsrisiko* keine Risiko*verminderung* bei Raucherinnen nachweisen. Dies korreliert damit, dass es nur zu einem geringen Anteil Estrogen-abhängig ist und andere Mechanismen in der über zehn Jahre erfolgenden Karzinogenese der Mammakarzinome wichtiger sind. In epidemiologischen Studien mit der Auswertung von Raucherinnen wurde zumeist kein Einfluss oder eine (relativ geringe) Risiko*erhöhung* beobachtet. So lag das relative Risiko (RR) in einer kürzlichen Metaanalyse aller seit 1966 publizierten Studien bei 1,10 (95 % KI 1,02–1,18), allerdings höher für prämenopausale Frauen (RR 1,21; 95 % KI 1,08–1,36), was darauf hinweist, dass die für diese Frauen noch vorhandene endogene Estradiol-Produktion doch eine gewisse Rolle spielen könnte [9].

In den statistischen Durchschnittserhebungen ist offensichtlich das Risiko – im Vergleich zu anderen bekannten Risikofaktoren – relativ gering, was jedoch nicht ausschließt, dass es in einzelnen Fällen besonders stark erhöht sein könnte. Nach jüngsten Untersuchungen dürften Mechanismen zur Wirkung kommen, welche die durch Rauchen induzierte verminderte Estrogen-Aktivität (die eine Risikominderung bedingen würde) überlagern und sich besonders unter einer Langzeit-HRT auswirken. Nachgewiesen wurden durch Rauchen induzierte toxische, potentiell mutagene Estrogen-Metaboliten, die in Einzelfällen, zum Beispiel bei Vorliegen genetischer Polymorphismen, nicht wie üblich inaktiviert werden können [10–12].

Weitgehend eindeutige Hinweise auf eine bei Raucherinnen verringerte endogene Estrogen-Wirkung finden sich für menopausale Beschwerden und Erkrankungen, die als typische „Estradiol-Mangelsymptome“ wohlbekannt sind: So zeigen prä- und perimenopausale Raucherinnen häufiger *klimakterische Symptome* wie vor allem *Hitzewallungen* [13] sowie auch häufiger *irreguläre Blutungen* [13] im Vergleich zu Nichtraucherinnen gleichen Alters – Letzteres erklärt sich durch einen verringerten Estradiol-Effekt am Endometrium, was zum Beispiel bei einer Estrogen-Substitution bekanntlich zu Durchbruchblutungen führen kann. Da bei postmenopausalen Raucherinnen auch *urogenitale Symptome* vermehrt auftreten [14], ist offensichtlich auch die Inaktivierung von Estron, dem wichtigsten Estrogen in der Postmenopause, durch Rauchen betroffen.

Auch positive Estrogen-Effekte im metabolischen Stoffwechsel wie etwa die günstigen *Wirkungen im Lipidprofil* werden durch Rauchen stark eingeschränkt. So finden sich regelmäßig höhere LDL- und oft auch niedrigere HDL-Cholesterol-Konzentrationen; insbesondere zeigen sich Gesamtcholesterol und Triglyceride häufig im Vergleich zu Nichtraucherinnen erhöht [15–17].

Besonders gut belegt ist der Zusammenhang zwischen Rauchen und höherer Inzidenz menopausaler Erkrankungen und Symptomen für die *Postmenopausen-Osteoporose*. Bei Raucherinnen ist die Knochendichte verringert und das Risiko von Wirbelsäulen-, Femur- und Hüftfrakturen bis fünffach erhöht [18–20]. Dabei zeigt sich ein erhöhtes Osteoporose-Risiko auch unter Berücksichtigung des bei Raucherinnen zumeist niedrigeren Körpergewichts, das auf-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

grund der im Fettgewebe verringerten Estron-Bildung weiter zu einem relativen endogenen Estrogen-Defizit beiträgt [21, 22]. Entsprechend ausgeprägt sind auch die Unterschiede zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen, die sich bei einer Behandlung mit einer HRT gerade auch für diese Indikation – Prävention der Postmenopausen-Osteoporose – ergeben können.

Eingeschränkte Osteoporose-Prävention unter oraler HRT

Der Osteoporose-präventive Effekt einer HRT kann durch Rauchen in Abhängigkeit von Dauer und Dosis des Zigarettenkonsums teilweise bis ganz aufgehoben werden, jedoch nur bei oraler Applikation [16, 20, 23–29]. Dies ist sowohl mit densitometrischen Messungen als auch durch Feststellung von Frakturhäufigkeit sowie auch aufgrund osteologischer Markerveränderungen zweifelsfrei nachgewiesen.

So wurde in einer prospektiven, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie mit 110 postmenopausalen Frauen (davon 56 Raucherinnen) eine Osteoporose-Prävention für Raucherinnen nur mit *transdermaler Behandlung* (z. B. Estradiol-Gel) festgestellt, nicht aber mit oraler HRT, obwohl über zwei Jahre therapiert wurde und mit 2 mg Estradiolvalerat eine nach heutiger Beurteilung relativ hohe Dosis verabreicht wurde [16]. Unter oraler HRT verloren die Raucherinnen pro Jahr durchschnittlich 1,5 % ihrer Knochendichte, während diese unter transdermalem Estradiol erhalten blieb oder leicht zunahm (Abb. 1). Gleichzeitig wurden unter oraler HRT bei Raucherinnen im Vergleich zu den Nichtraucherinnen etwa 30 % niedrigere Estradiol- und Estron-Konzentrationen gemessen.

Unter anderem wurde die verringerte osteoprotektive Wirkung einer oralen HRT auch in der bekannten Framingham-Studie (Kohorten-Langzeitstudie) nachgewiesen [25]: In der Auswertung von 2 873 postmenopausalen Frauen für den Zeitraum 1948 bis 1987 mit insgesamt 34 700 verschiedenen Untersuchungen, insbesondere mit Erfassung proximaler Femurfrakturen, ließen sich 45 % Raucherinnen mit den 55 % Nichtraucherinnen vergleichen. Dabei zeigte sich – unter Berücksichtigung anderer Faktoren wie Alter, Gewicht, Konsum von Alkohol und Kaffee – nur für die Nichtraucherinnen ein präventiver HRT-Effekt, wobei das Risiko für Frakturen um über 60 % reduziert wurde ($p < 0{,}005$). Demgegenüber war die Hormonbehandlung bei den Raucherinnen nicht osteoprotektiv.

Rauchen und kardiovaskuläres System

Während hormonale Kontrazeptiva bei vorliegenden kardiovaskulären Erkrankungen möglichst vermieden werden sollen, galten diese bis vor kurzem nicht als Kontraindikation für eine HRT oder es wurde eine HRT eher empfohlen, da in etwa 30 Fall/Kontroll- und Kohortenstudien eine kardiovaskuläre Protektion beobachtet wurde. Allerdings waren kardiovaskuläre Erkrankungen noch nie in den Fach- und Gebrauchsinformationen als Indikation für eine HRT ausgewiesen [30]. Nach dem nun eingeleiteten Stufenplanverfahren zur Neubewertung der HRT werden zumindest akute Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall als Kontraindikationen gelistet werden [31].

Zu den möglichen Effekten des Rauchens auf die Wirkungen von Estrogenen im kardiovaskulären System erfolgten bislang in großen Studien nur ausnahmsweise gezielte Auswertungen. Die genannte Framingham-Studie wurde auch nach Häufigkeit von Herzinfarkten ausgewertet [32]: Bekanntlich ist sie eine der wenigen Kohortenstudien, für die sich unter HRT *keine* kardiovaskuläre Protektion nachweisen ließ, es wurde im Gegenteil unter achtjähriger Behandlung mit oralen Estrogenen ein bei zu 50 % erhöhtes Risiko beobachtet – wie die Subgruppen-Analysen zeigten, ergaben sich diese Risikoerhöhungen jedoch nur bei den *Raucherinnen*! Auch in der bekannten Leisure-World-Studie, wie Framingham eine Kohorten-Langzeitstudie, sowie auch in einer ersten Auswertung der kontinuierlich geführten Datenbasis des British National Health Service (Datenpool von über 567 000 postmenopausalen Frauen), zeigten sich vergleichbare Ergebnisse, also fehlende kardiovaskuläre Protektion und eher Risikoerhöhung für die Subgruppen-Analysen mit Raucherinnen unter HRT [33, 34]. Obwohl die kardiovaskulären Wirkungen des Rauchens äußerst komplex sind, liegt die Erklärung nahe, dass Estrogen-inaktivierende Raucheffekte für die offensichtlichen Unterschiede zu Ergebnissen anderer Studien mit von Bedeutung sind.

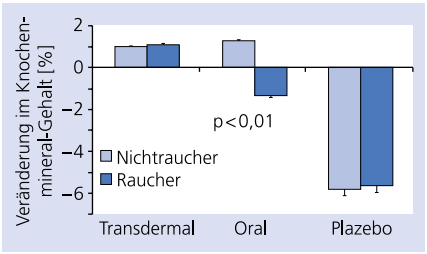

Abb. 1. Erhalt der Knochendichte bei Raucherinnen mit transdermaler, nicht mit oraler HRT [nach 16]

Nach den Ergebnissen der Studien HERS (Heart and estrogen/progestin replacement study) [35] und WHI (Women's health initiative) [1] wird derzeit keine HRT zum Zwecke einer kardiovaskulären Prävention empfohlen [30, 31, 36, 37], obwohl die Diskussion anhält, inwieweit bei rechtzeitigem Beginn und differenziert gewählter HRT mit einer Primärprävention gerechnet werden kann [31, 38]. Weitere kürzlich publizierte Interventionsstudien mit klinischen Endpunkten wie WHISP (Women's hormone intervention secondary prevention), PHASE (Papworth HRT atherosclerosis study) und ESPRIT (Estrogen for prevention of reinfarct trial) sind wegen zu kleiner Fallzahlen lediglich hinweisend, dass mit anderen Präparaten oder unter anderen Bedingungen andere Ergebnisse möglich erscheinen [39].

Bei bestehenden arteriosklerotischen Veränderungen sind wohl initiale kardiovaskuläre Risiken nicht auszuschließen [37, 38]. Nach jüngsten, auch eigenen Untersuchungen lassen sich solche Risiken möglicherweise durch Kombi-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

nation mit CSE-Hemmern vermeiden [40], nachgewiesen kürzlich auch durch Nachanalysen von HERS [41]. Spezielle Auswertungen zu den Raucherinnen (in der WHI 50 %!), die ja besonders durch Herzinfarkte, Angina pectoris oder Schlaganfälle gefährdet sind, liegen allerdings noch nicht vor. Grundprinzip ist daher, bei vorliegenden kardiovaskulären Erkrankungen und Indikation für eine HRT durch *Dosisreduktion* solche Risiken zu minimieren [31, 42] und – auch entsprechend Empfehlungen der Arbeitsgruppen in der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, des Berufsverbandes der Gynäkologen und der Deutschen Menopause-Gesellschaft – möglichst nicht gerade das in WHI und HERS verwendete Präparat zu verwenden [31, 36, 43, 44].

Soweit – wie für diese Fragestellung – eine Verringerung der Estrogen-Wirkung wünschenswert erscheint, kann es kaum im Interesse eines Therapeuten liegen, dies dem potentiellen Effekt des Rauchens zu überlassen. Man muss davon ausgehen, dass bei Raucherinnen die Wirkung einer oralen HRT unsicher ist, wobei hier aufgrund des bekannt hohen kardiovaskulären Risikos es gerade besonders notwendig ist, die Form der HRT zu wählen, mit der eine wirkungsvolle Behandlung zum Beispiel von Hitzewallungen mit primär niedrigen Dosen auch bei Raucherinnen gewährleistet ist – und dies ist möglich mit der transdermalen Hormontherapie.

Bedeutung von Estrogen-Metaboliten

Die zumeist *antiestrogene Wirkung* des Rauchens wird am häufigsten mit einer Verringerung der Estradiol-Konzentrationen begründet. Die Senkung der Estradiol-Spiegel erscheint jedoch nicht immer so stark ausgeprägt, um die Wirksamkeitsunterschiede zu erklären; auch ließen sich Unterschiede in den Estradiol-Spiegeln zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen nicht immer nachweisen. Es müssen daher weitere Mechanismen eine Rolle spielen, die zu einer verringerten estrogenen Wirksamkeit führen können.

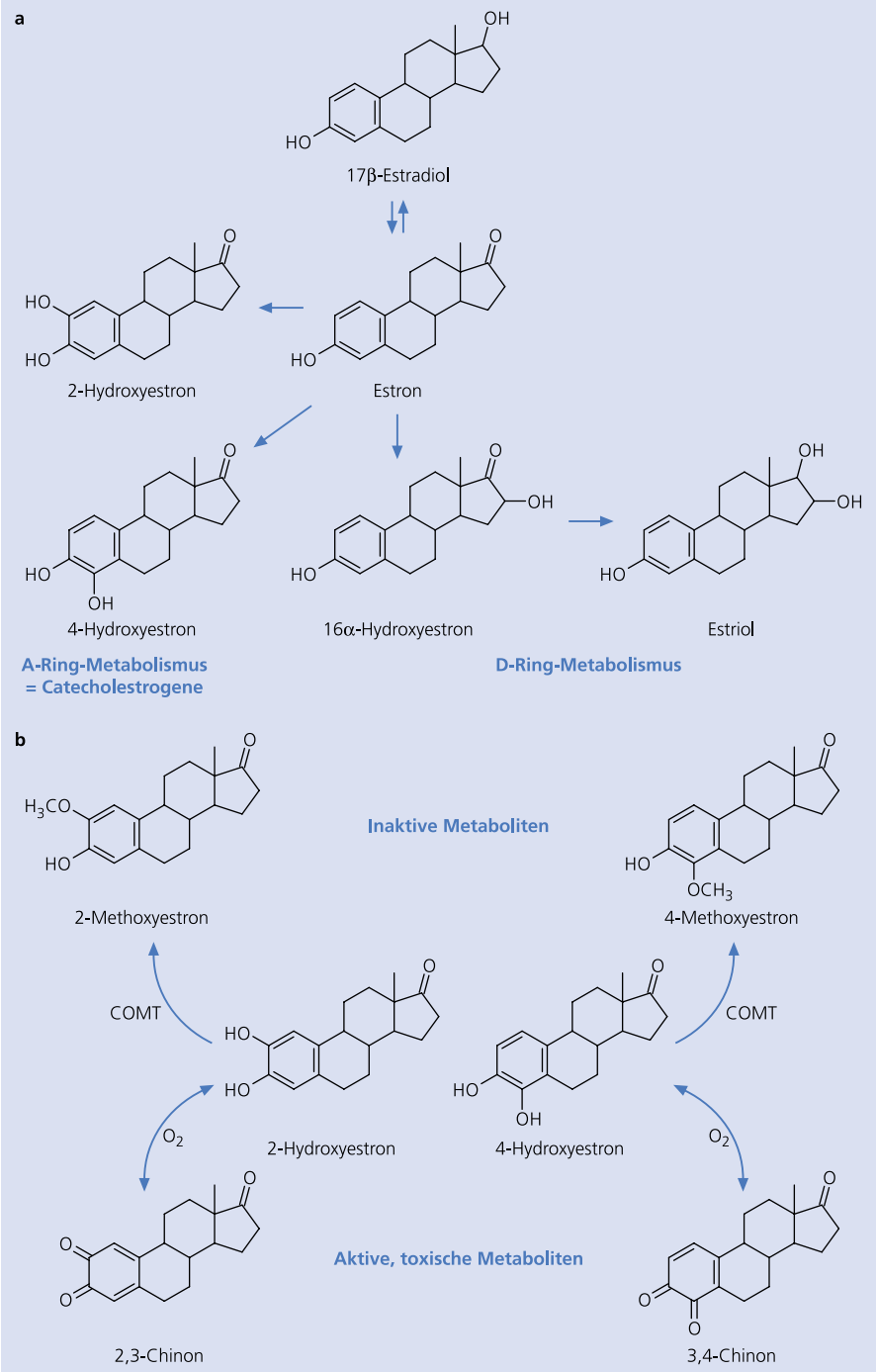

Abb. 2. Estradiol-Metabolismus, a) primäre Metaboliten, b) sekundärer Metabolismus der A-Ringmetaboliten

Die Inaktivierung verabreichter Estrogene erfolgt vorwiegend durch Metabolisierung in der Leber (Abb. 2ab) [45, 46], die durch Rauchen in Abhängigkeit von Anzahl und Dauer der gerauchten Zigaretten verstärkt wird [47–52]. Für die Wirkung des Rauchens im Estrogen-Stoffwechsel spielen neben der Inaktivierung der Muttersubstanz auch Menge und Art der gebildeten Metaboliten und veränderte Enzmyaktivitäten eine wichtige Rolle.

Im Einzelnen sind an metabolischen Prozessen beschrieben eine durch Rauchen bewirkte Verringerung der Estradiol-Produktion durch verminderte Aktivität von Aromatasen [53, 54] und/oder eine Verringerung der Synthese aus Cholesterol [55]. Des weiteren wurde eine Veränderung der Aktivität

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

von NADPH-abhängigen mischfunktionellen Oxidasen (Cytochrom-P450-Enzymsystem) nachgewiesen, mit vor allem erhöhter Produktion und Clearance von A-Ring-Metaboliten (Catechol-Estrogene) [51, 52, 56–59].

Art und Menge der Metaboliten sind natürlich abhängig vom Substratangebot sowie von der Anflutung in der Leber, wo die Metabolisierung vorrangig abläuft. Mit Estradiol-Pflaster wird nur ein Bruchteil oraler Dosen appliziert und gleichzeitig auch eine estrogene Überflutung der Leber vermieden. Insbesondere werden zu keinem Behandlungszeitpunkt physiologische Konzentrationen im Blut und Gewebe überschritten. Entsprechend fanden wir in verschiedenen Studien unter Behandlung postmenopausaler Frauen mit transdermalem Estradiol (0,05 mg/Tag) eine physiologische Metabolisierung, mit oralem Estradiol (2 mg/Tag) jedoch eine extreme Metaboliten-Überproduktion (Abb. 3) [60–63].

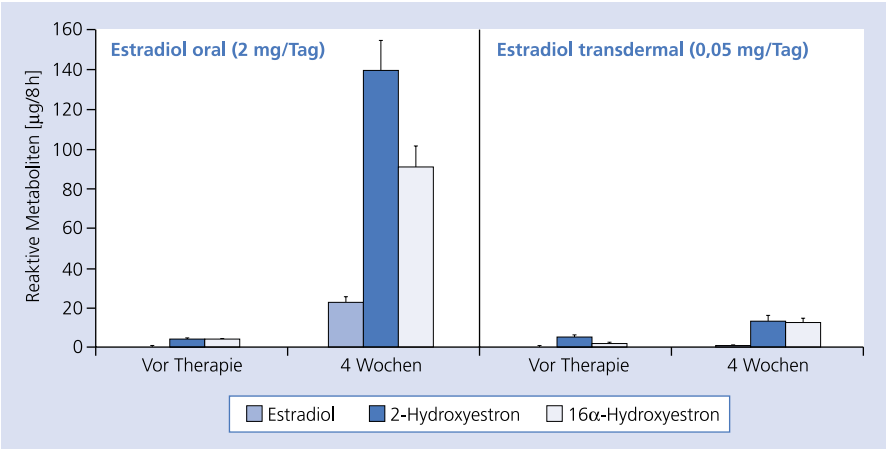

Abb. 3. Estradiol-Metaboliten im Vergleich von transdermaler und oraler Applikation (Estradiol transdermal 0,05 mg, oral 2 mg/Tag; n = 37, vierwöchige Behandlung) [60]

Veränderungen des Leberstoffwechsels haben bekanntlich für eine transdermale HRT keine relevanten Auswirkungen – dies gilt auch für die durch Rauchen induzierten hepatischen Effekte mit den beschriebenen klinisch sichtbaren „antiestrogenen" Folgen: Im Gegensatz zur oralen HRT wird die durch Rauchen verstärkte hepatische Clearance mit exzessiver Metabolisierung und damit schneller Elimination des verabreichten Estrogens vermieden [64]. Durch Verwendung hoher oraler Estrogendosen könnte man dies zum Teil kompensieren, obwohl die Metabolisierungsrate dosisabhängig erhöht wird. Aufgrund neuer Forschungsergebnisse ist davon aber dringend abzuraten, da aus den Sekundär-Metaboliten in Verbindung mit Rauchen potentiell toxische Metaboliten entstehen können.

Wie Untersuchungen mit sehr sensitiven Labortechniken wie Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektroskopie zeigen, können insbesondere die bei Raucherinnen verstärkt entstehenden A-Ring-Metaboliten zu weiteren Metaboliten wie Chinonen abgebaut werden (Abb. 2b), die selbst in geringsten Konzentrationen äußerst reaktiv sind und für die genotoxische Wirkungen beschrieben sind [12]. Dies gilt vor allem für die 4-Hydroxyestrogene, da sie irreversible Bindungen mit der DNS eingehen, die zu einer Depurinierung und somit zu Mutationen bei Zellteilungen führen können.

Normalerweise werden im Organismus umgehend entsprechende protektive Mechanismen in Gang gesetzt, zum Beispiel Repairmechanismen, verstärkte Bildung gegenläufig wirkender Metaboliten oder schnelle Entgiftung dieser genotoxischen Metaboliten. Rauchen kann jedoch nicht nur zu einer Veränderung der Metabolisierungsraten, sondern auch zu einer *Entgleisung des Metabolismus* führen. So wurde unter anderem kürzlich nachgewiesen, dass bei Raucherinnen unter Behandlung mit oralem Estradiol im direkten Vergleich zu Nichtraucherinnen wesentlich mehr 4-Hydroxyestradiol entsteht, wogegen das antikarzinogen wirkende 2-Methoxyestradiol in geringerem Umfang gebildet wird [10]. Nach Schlussfolgerung der Autoren könnte dies das Brustkrebsrisiko erhöhen.

Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass die analogen 4-Chinone der equinen Estrogene wesentlich toxischer sind als diejenigen des Estradiols [65]. Ansonsten sind allerdings Aussagen nach pharmakologisch definierten Kriterien für die in den Studien WHI und HERS verwendeten so genannten „konjugierten equinen Estrogene", nahezu unmöglich, da das Gemisch mindestens zehn estrogene Komponenten in variabler Zusammensetzung enthält und dabei noch weiter zu aktiven Metaboliten umgewandelt wird – unserer Ansicht nach sind daher die mit diesem Gemisch gewonnenen Ergebnisse nicht auf eine Behandlung mit dem physiologischen Estradiol zu übertragen [66].

Das durch die Bildung toxischer Estrogen-Metaboliten erhöhte Risiko betrifft allerdings vermutlich nur bestimmte einzelne Patientinnen, die sich in den epidemiologischen Studien nicht erfassen lassen. So ist zum Beispiel von einem hohen Risiko auszugehen, wenn gleichzeitig noch die Entgiftung der potentiell mutagenen Metaboliten durch genetisch bedingte Enzymveränderungen gestört ist, wie das für die Glutathion-S-Transferase und Superoxid-Dismutase nachgewiesen ist [67]. Die Erfassung solcher Patientinnen mit vermutlich exzessiv hohem Risiko insbesondere für Brustkrebs ist eine Option für ein Screening auf genetische Polymorphismen, die möglicherweise durch neue Labortechniken kosten- und zeitgünstig erfüllt werden kann, deren Validierung jedoch sicher noch einige Jahre benötigen wird [68].

Wie unter anderem auch in „Science" zusammenfassend beschrieben wurde [11], könnten diese Wirkungsmechanismen im Einzelfall große Bedeutung haben [46]. Daher werden derzeit von einer Reihe internationaler Arbeits-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

gruppen – wie auch in unserem Labor – große Anstrengungen unternommen, um mögliche Reaktionsketten und ihre klinischen Auswirkungen weitergehend aufzuklären. Zum Beispiel durch intraoperative Entnahme von malignem Brustgewebe und Messungen einzelner Metaboliten mit Massenspektrographie gekoppelt mit Gaschromatographie.

Schlussfolgerung und praktische Konsequenzen

Fest steht, dass durch Rauchen infolge Bildung von potentiell toxischen und mutagenen Estrogen-Metaboliten zusätzliche Risiken entstehen. Für die Praxis relevant ist, auch (nur) potentielle Risiken zu minimieren oder möglichst ganz auszuschließen – die Patientinnen sollten demnach auf dieses durch Rauchen erhöhte zusätzliche Risiko unter HRT hingewiesen werden.

Die Wirkung oral verabreichter Estrogene kann bei Raucherinnen abgeschwächt bis ganz aufgehoben werden, betreffend Linderung von klimakterischen und urogenitalen Beschwerden, Osteoporose-Prävention, Verbesserung des metabolischen Stoffwechsels wie das Lipidprofil, günstigen Gefäßwirkungen und anderen positiven Effekten. Zum Teil korreliert dies mit einer Verringerung der Estradiol-Konzentrationen.

Die Effekte sind variabel, kaum kalkulierbar, und der Wirkungsverlust nach oraler HRT sollte nicht durch Dosiserhöhung ausgeglichen werden, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass so verstärkt potentiell (geno-)toxische Metaboliten gebildet werden, die im Einzelfall möglicherweise nicht entgiftet werden können.

Rauchen verursacht Lungenkarzinom, zählt zu den wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislauferkrankungen, ist Risikofaktor für Diabetes mellitus, für arterielle Thromboembolien, ist mit die schädlichste Noxe in unserer industrialisierten Welt. Wenn postmenopausale Frauen trotz dieser Hinweise (weiter) rauchen und eine HRT indiziert ist, sollte man diese möglichst transdermal verabreichen.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Literatur

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321–33.
2. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. N Engl J Med 2000;343:530–7.
3. Surgeon General's Report on Women and Smoking. Miami (USA): Roper ASW Press Release, 2001.
4. Franks AL, Kendricks JS, Tyler CW. Postmenopausal smoking, estrogen replacement therapy, and the risk of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 1987;156:20–3.
5. Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, et al. Cigarette smoking and risk of endometrial cancer. N Engl J Med 1985;313:593–6.
6. Stockwell HG, Lyman GH. Cigarette smoking and the risk of female reproductive cancer. Am J Obstet Gynecol 1987;157:35–9.
7. Ross RK, Pike MC, Vesey MP. Risk factors for uterine fibroids. Br Med J 1986;293:359–62.
8. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, et al. The relationship of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. JAMA 1986;255:1904–8.
9. Khuder SA, Mutgi AB, Nugent S. Smoking and breast cancer: a meta-analysis. Rev Environ Health 2001;16:253–61.
10. Berstein LM, Tsyrlina EV, Kolesnik OS, Gamajunova VB, et al. Catecholestrogens excretion in smoking and non-smoking postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy. J Steroid Biochem Mol Biol 2000;72:143–7.
11. Service RO. New role for estrogen in cancer? Science 1998;279:1631–7.
12. Yager JD, Liehr JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1996;36:203–32.
13. Hammond EC. Smoking in relation to physical complaints. Arch Environ Health 1961;3:28–164.
14. Bumb RG, McClish DK. Cigarette smoking and urinary incontinence in women. Am J Obstet Gynecol 1992;167:1213–8.
15. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentration: an analysis of published data. Br Med J 1989;298:784–8.
16. Jensen J, Christiansen C. Effects of smoking on serum lipoproteins and bone mineral content during postmenopausal hormone replacement therapy. Am J Obstet Gynecol 1988;159:820–5.
17. Krauss RM, Periman JA, Ray R, Petitti D. Effects of estrogen dose and smoking on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1988;158:1606–11.
18. Aloia JG, Cohn SH, Vaswani A, Yeh JK, et al. Risk factors for menopausal osteoporosis. Am J Med 1985;78:95–100.
19. Baron JA, Farahmand BY, Weiderpass E, Michaelsson K, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of hip fracture in women. Arch Intern Med 2001;161:983–8.
20. Paganini-Hill A, Ross RK. Gerkins VR, Henderson BE, et al. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. Ann Intern Med 1981;95:28–31.
21. Jensen GF. Osteoporosis of the slender smoker revisited by epidemiologic approach. Eur J Clin Invest 1986;16:239–42.
22. Wack JT, Rodin J. Smoking and its effects on body weight and the systems of caloric regulation. Am J Clin Natr 1982;35:366–80.
23. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. N Engl J Med 1993;329:1141–6.
24. Jensen J, Christiansen C, Rodbror P. Cigarette smoking, serum estrogen, and bone loss during hormone replacement therapy early after menopause. N Engl J Med 1985;313:973–5.
25. Kiel DP, Baron JA, Anderson JJ, Hannan MT, et al. Smoking eliminates the protective effect of oral estrogen on the risk for hip fracture among women. Ann Internal Med 1992;116:716–21.
26. Komulainen M, Kroeger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, et al. Oral estradiol – identification of early postmenopausal women with no bone response to HRT. Osteoporosis Int 2000;11:211–8.
27. Leino A, Impivaara O, Kaitsaari M. Effects of HRT on bone in women smokers and alcohol consumers. J Bone Miner Res 1997; 12(Suppl 1):S355.
28. Nisker JA, Marunlic MA. Cigarette smoking and bone loss during hormone replacement after menopause (Letter). N Engl J Med 1986;314:854.
29. Valk-de Roo GW, Netelenbos JC, Peters-Muller IRA, Voetberg GA, et al. Continuously combined hormone replacement therapy and bone turnover: the influence of dydrogesterone dose, smoking and initial degree of bone turnover. Maturitas 1997;28:153–62.
30. Mueck AO (für die Dt. Menopause-Gesellschaft). HRT und kardiovaskuläre Erkrankungen. J Menopause 2001;8:57–8; Frauenarzt 2001;42:744–5.
31. Braendle W, Kuhl H, Mueck AO. Stellungnahme der Deutschen Menopause-Gesellschaft zu den geplanten Änderungen in den Fachinformationen der Präparate zur Hormonsubstitution. J Menopause im Druck.
32. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. N Engl J Med 1985;313:1038–43.
33. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction. Am J Obstet Gynecol 1988;159:312–7.
34. Mann RD, Lis Y, Chukwujindu J, Chanter DO. A study of the association between hormone replacement therapy, smoking and the occurrence of myocardial infarction in women. J Clin Epidemiol 1994;47:307–31.
35. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart

disease in postmenopausal women. JAMA 1998;280:605–13.
36. Gohlke-Bärwolf C, Regitz-Zagrosek V, Mueck AO, Strasser RH. Stellenwert der Hormonersatztherapie zur Prävention der Koronaren Herzerkrankung bei Frauen – Leitlinie und Empfehlungen der Dt. Gesellschaft für Kardiologie. Z Kardiol 2002;91:430–5.
37. Mueck AO. Östrogene schützen nicht vor Herzinfarkt oder Schlaganfall. Stellungnahme der Dt. Gesellschaft für Endokrinologie – Kommentar. Geburtshilfe u. Frauenheilkunde 2001;61:812–4.
38. Mueck AO. Arteriosklerose und Hormonsubstitution – Nutzen oder Risiken? Gynäkologe 2002;35:965–74.
39. Mueck AO. Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch Hormonsubstitution in der Postmenopause. Gynäkologe 2003;36:197–209.
40. Mueck AO, Seeger H. Hormone und Statine – Was spricht für eine Kombination? J Menopause 2002;9:10–20.
41. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, Fong J, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular events and all-cause mortality in women in HERS. Circulation 2002;105:2962–7.
42. Mueck AO. Hormonsubstitution nach Abbruch der WHI – wie weitere „Überraschungen" vermeiden? Horme 2002;15:17–24.
43. Mueck AO, Wallwiener D. Abbruch der Womens' Health Initiative berechtigt – Begründung nur bedingt nachzuvollziehen. Geburtsh Frauenheilk 2002;62:914–6.
44. Mueck AO (für Berufsverband der Frauenärzte). Brustkrebs – welchen Einfluss haben Hormone? Frauenarzt 2002;43:1208–15.
45. Lippert TH, Seeger H, Mueck AO. Endogenous estradiol metabolism. In: Oettel M, Schillinger E (eds.) Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 135/I: Estrogens and antiestrogens. Heidelberg, New York: Springer, 1999:243–71.
46. Mueck AO, Seeger H, Lippert TH. Estradiol metabolism and malignant disease – Rev Maturitas 2002;43:1–10.
47. Cassidenti DL, Vijod AG, Vijod MA, Stanczyk FZ, et al. Short-term effects of smoking on the pharmacokinetic profiles of micronized estradiol in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1990;163:1953–60.
48. Friedman AJ, Ravnikar VA, Barbieri RI. Serum steroid hormone profiles in postmenopausal smokers and nonsmokers. Fertil Steril 1987;47:398–401.
49. Geisler J, Omsjo IH, Helle SI, Ekse D, et al. Plasma oestrogen fractions in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy: influence of route of administration and cigarette smoking. J Endocrinology 1999;162: 265–70.
50. Key TJA, Pike MC, Brown JB, Hermon C, et al. Cigarette smoking and urinary oestrogen excretion in premenopausal and postmenopausal women. Br J Cancer 1996;74:1313–6.
51. Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, et al. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. N Engl J Med 1986;315:1305–9.
52. Michnovicz JJ, Naganuma H, Hershcopf RJ, Bradlow HL, et al. Increased urinary catechol estrogen excretion in female smokers. Steroids 1988;52:69–83.
53. Barbieri RL, Gochberg J, Ryan KJ. Nicotine, cotinine, and anabasine inhibit aromatase in human trophoblast in vitro. J Clin Invest 1986;77:1727–33.
54. Barbieri RL, McShane J, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoking inhibit human granulosa cell aromatase. Fertil Steril 1984;46: 232–6.
55. McMurtry RJ, Hagerman DD. Carbon monoxide inhibition of progesterone hydroxylation and chain cleavage catalyzed by rat testis microsomes. Steroid Lipid Res 1972;3:8–13.
56. Fishman J. Role of 2-hydroxyestrone in estrogen metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1963;23:207–10.
57. Jusko WJ. Role of tobacco smoking in pharmacokinetics. J Pharmacokinet Biopharm 1978;6:7–39.
58. Longcope C, Johnston CC. Androgens and estrogen dynamics in pre- and postmenopausal women: a comparison between smokers and nonsmokers. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:379–83.
59. Mattison DR. Morphology of oocyte and follicle destruction by polycyclic aromatic hydrocarbons in mice. Toxicol Appl Pharmacol 1980;53:249–59.
60. Lippert TH, Seeger H, Mueck AO. Estradiol metabolism during oral and transdermal estradiol replacement therapy in the postmenopause. Horm Metab Res 1998;30:598–601.
61. Mueck AO, Seeger H, Wallwiener D. Impact of hormone replacement therapy on endogenous estradiol metabolism in postmenopausal women. Maturitas 2002;43:87–93.
62. Mueck AO, Seeger H, Gräser T, Lippert TH. Effect of postmenopausal HRT and of oral contraceptives on estradiol metabolism. Horm Metab Res 2001;33:744–7.
63. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Effect of norethisterone acetate on estrogen metabolism in postmenopausal women. Horm Metab Res 2000;32:436–9.
64. Mueck AO, Lippert TH. Hormonsubstitution in der Peri- und Postmenopause bei gleichzeitigem Vorliegen internistischer Erkrankungen. Münch Med Wochenschr 1997;139:495–500.
65. Bolton JL, Pisha E, Zhang F, Qiu S. Role of quinoids in estrogen carcinogenesis. Chem Res Toxicol 1998;11:1113–27.
66. Lippert TH, Seeger H, Mueck AO. Klinisch-pharmakologische Besonderheiten der konjugierten equinen Östrogene: Ist ihre Anwendung zur postmenopausalen Hormonsubstitution noch zeitgemäß? Arzneimitteltherapie 1999;17:362–4.
67. Thompson PA, Ambrosone C. Molecular epidemiology of genetic polymorphisms in estrogen metabolizing enzymes in human breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2000;27: 125–34.
68. Mueck AO, Brucker C, Teichmann AT, für SiKuS (Arbeitsgemeinschaft „Steroide in Kontrazeption und Substitution" des Berufsverbandes der Frauenärzte, BVF): Genetische Polymorphismen. Bedeutung für Diagnostik und individualisierte Therapie. Frauenarzt 2002;43:424–9.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

Klinische Studien

Omega-3-Fettsäuren

Keine antiarrhythmischen Effekte nachweisbar

Bei Patienten, die wegen einer lebensbedrohlichen tachykarden ventrikulären Herzrhythmusstörung mit einem implantierbaren Defibrillator behandelt wurden, zeigten Omega-3-Fettsäuren keine antiarrhythmische Wirkung.

Die Ergebnisse älterer Studien zeigen, dass mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren zwar einen Herzinfarkt nicht verhindern können, jedoch das Risiko für Kammerflimmern senken. Im Rahmen einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie wurden jetzt 200 Patienten, die nach einer ventrikulären Tachykardie oder nach überlebtem Kammerflimmern mit einem automatischen Defibrillator (AICD) versorgt wurden, mit mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren behandelt. Kein Patient erhielt eine antiarrhythmische medikamentöse Therapie. Über einen Zeitraum von 2 Jahren wurden die tachykarden Ereignisse vom AICD gespeichert und ausgewertet.

Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf lebensbedrohliche tachykarde Ereignisse. Im Gegenteil, in der mit Omega-3-Fettsäuren behandelten Gruppe traten solche Ereignisse sogar etwas häufiger auf (47 % vs. 36 % nach 6 Monaten, 51 % vs. 41 % nach 1 Jahr, 66 % vs. 60 % nach 2 Jahren). Somit ließ sich in dieser Studie eine antiarrhythmische Wirksamkeit der Omega-3-Fettsäuren nicht nachweisen.

Quelle

Raitt M. Antiarrhythmic Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Survivors of Ventricular Tachyarrhythmias. Jahrestagung der American Heart Association, Orlando (USA), 11. November 2003.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Perkutane Koronarintervention

Kann Bivalirudin Heparin ersetzen?

Bei Patienten nach Koronarintervention verhinderte der direkte Thrombinhemmer Bivalirudin, wenn nötig kombiniert mit einem Glykoprotein-IIb/IIIa-(GP-IIb/IIIa-)Antagonisten, ischämische Endpunkte vergleichbar wie Heparin plus routinemäßige GP-IIb/IIIa-Blockade. Mit Bivalirudin traten weniger schwere Blutungen auf.

Seit über 25 Jahren gilt unfraktioniertes *Heparin* als Standard einer Antithrombintherapie bei einer perkutanen Koronarintervention (PCI). Unerwünschte Effekte wie eine nicht vorhersagbare Pharmakokinetik, Hemmung der Plasmaproteine und die Fähigkeit, Blutplättchen zu aktivieren schränken seine Anwendung jedoch ein. Diese Komplikationen lassen sich durch die gleichzeitige Gabe von *Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten* deutlich reduzieren. Wegen ihrer hohen Kosten und ihrem erhöhten Blutungsrisiko werden diese potenten Plättcheninhibitoren allerdings nicht universell eingesetzt.

Als Alternative zu Heparin wurde in den USA bei Patienten mit instabiler Angina pectoris während eines perkutanen koronaren Eingriffs im Dezember 2000 der direkte Thrombinhemmer *Bivalirudin* zugelassen. Die Substanz hemmt sowohl freies als auch an Gerinnsel gebundenes Thrombin und verhindert so die Bildung von Fibrin und die Thrombin-induzierte Plättchenaggregation. Bivalirudin bindet nicht an Plasmaproteine und wird nicht durch Plättchenfaktoren neutralisiert.

In der REPLACE-2 (Randomized evaluation in PCI linking Angiomax to reduced clinical events) wurde untersucht, ob Bivalirudin, bei Bedarf kombiniert mit einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor, die ischämischen und Blutungskomplikationen eines perkutanen koronaren Eingriffs ebenso wirksam kontrollieren kann wie die gegenwärtige Standardtherapie, bestehend aus niedrig dosiertem Heparin plus einer routinemäßigen GP-IIb/IIIa-Blockade. Die randomisierte Doppelblindstudie wurde von Oktober 2001 bis August 2002 mit 6010 Patienten an 233 Krankenhäusern in neun Ländern durchgeführt. Für Patienten, die sich einer dringenden oder geplanten Koronarintervention unterzogen, wurde vor dem Eingriff ein geeigneter

Applikationsschema für GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

Abciximab:
Bolus 0,25 mg/kg, dann Infusion mit 0,125 µg/kg pro min für 12 Stunden

Eptifibatid:
Zwei Boli à 180 µg/kg im Abstand von 10 min, dann Infusion mit 2,0 µg/kg pro min für 18 Stunden

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

GP-IIb/IIIa-Inhibitor (Abciximab, Eptifibatid) ausgewählt. Dann erhielten sie randomisiert und nach Double-Dummy-Technik verblindet:

- Bivalirudin als Bolus (0,75 mg/kg) vor Beginn, gefolgt von einer Infusion von 1,75 mg/kg pro Stunde für die Dauer des Eingriffs (n = 2999), oder
- Heparin als Bolus (65 U/kg) vor dem Eingriff in Kombination mit einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor (n = 3011)

Wenn es während der Koronarintervention geboten erschien (z. B. wegen Verschluss eines Seitenastes, distaler Embolisation, ungeplanter Stentimplantation), erhielten Patienten der Bivalirudin-Gruppe außerdem den vorab bestimmten GP-IIb/IIIa-Inhibitor (Patienten der Heparin-Gruppe Plazebo). Alle Patienten erhielten täglich über mindestens 30 Tage nach der perkutanen koronaren Intervention zusätzlich Acetylsalicylsäure und möglichst auch ein Thienopyridin (Clopidogrel, Ticlopidin).

Der *primäre Studienendpunkt* setzte sich zusammen aus den vier Komponenten Tod, Herzinfarkt, schwere myokardiale Ischämie, die eine dringende Revaskularisierung (chirurgisch oder perkutan) erforderlich machte, und bedeutende Blutungskomplikation während des stationären Aufenthalts innerhalb von 30 Tagen nach der Randomisierung. Ein sekundärer Studienendpunkt beschränkte sich auf die drei ischämischen Komponenten Tod, Herzinfarkt oder dringende Revaskularisierung nach 30 Tagen.

Eine bedarfsmäßige GP-IIb/IIIa-Blockade erhielten 7,2 % der Patienten der Bivalirudin-Gruppe; in der Heparin-Gruppe wurde bei 5,2 % eine entsprechende Indikation gestellt. Nach 30 Tagen war der primäre zusammengesetzte Endpunkt in der Bivalirudin-Gruppe bei 9,2 % und in der Heparin-plus GP-IIb/IIIa-Hemmer-Gruppe bei 10 % der Patienten erreicht (Odds-Ratio 0,92). Der sekundäre zusammengesetzte Endpunkt ereignete sich bei 7,6 % beziehungsweise 7,1 % der Patienten. Für beide Studienendpunkte ließen sich vorspezifizierte Kriterien für die *Nichtunterlegenheit* des Bivalirudin-Regimes bestätigen.

Während es bei den *ischämischen Ereignisse* keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen gab, waren *schwere Blutungen* unter Bivalirudin signifikant seltener als in der Heparin-Gruppe (2,4 % vs. 4,1 %, $p < 0{,}001$).

Zu untersuchen bleibt, ob durch eine routinemäßige Kombination von Bivalirudin und GP-IIb/IIIa-Inhibitoren bei Hochrisikopatienten das Ergebnis während eines perkutanen koronaren Eingriffs kostengünstig verbessert werden kann.

Quellen

Lincoff AM, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. JAMA 2003;289:853-63.

Antman EM. Should bivalirudin replace heparin during percutaneous coronary interventions? JAMA 2003;289:903-5.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

Onkologie

Gabapentin bei verzögerter Übelkeit wirksam?

Eine Mammakarzinom-Patientin mit Zytostatika-induzierter schwerer Übelkeit bekam zur Behandlung ihrer Hitzewallungen dreimal täglich 300 mg Gabapentin. Auch die Übelkeit verschwand. In einer daraufhin durchgeführten offenen Studie an Mammakarzinom-Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer Übelkeit sank der Maximalwert der verzögerten Übelkeit auf einer 8-Punkte-Skala bei 6 von 9 Patientinnen um mindestens 3 Punkte. Bei drei Patientinnen verschwanden akute und verzögerte Übelkeit vollständig.

Eine 59-jährige Mammakarzinom-Patientin, die mit Doxorubicin und Cyclophosphamid behandelt wurde, litt nach den ersten beiden Zyklen an schwerer Übelkeit, obwohl sie eine antiemetische Prophylaxe aus 10 mg Ondansetron und 10 mg Dexamethason erhalten hatte. Eine zusätzliche Gabe von dreimal täglich Prochlorperazin half nicht. Zwischen dem zweiten und dritten Zyklus begann sie zur Behandlung ihrer Hitzewallungen dreimal täglich 300 mg des Antiepileptikums *Gabapentin* einzunehmen. Die Hitzewallungen verschwanden, und nach dem dritten und vierten Zyklus trat überraschenderweise keine Übelkeit auf.

Aufgrund dieses Fallberichts wurde Gabapentin in einer offenen Studie an Mammakarzinom-Patientinnen eingesetzt, die nach der ersten Chemotherapie unter der üblichen antiemetischen Prophylaxe an mindestens mittelschwerer Übelkeit litten.

Alle neun Patientinnen bekamen alle 3 Wochen insgesamt 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie aus Doxorubicin 60 mg/m^2 und Cyclophosphamid 600 mg/m^2. Das *antiemetische Regime* bestand in den *Zyklen 1 und 3* aus Ondansetron 16 bis 24 mg i. v. und Dexamethason 20 mg i. v. Gleichzeitig durfte Lorazepam 0,5 bis 1,0 mg i. v. gegeben werden. Als orale Notfallmedikation wurden Ondansetron 8 mg dreimal täglich, Prochlorperazin 10 mg viermal täglich und/oder Dexamethason 20 mg einmal täglich angewendet. In den *Zyklen 2 und 4* wurden zusätzlich zum antiemetischen Standardregime *Gabapentin-Kapseln* eingenommen. Die Einnahme begann 5 Tage vor der Chemotherapie (an 2 Tagen abends eine Kapsel mit 300 mg). Die Einnahmefrequenz wurde schrittweise erhöht (2 Tage zweimal täglich eine Kapsel, dann 6 Ta-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

ge dreimal täglich eine Kapsel), und die Einnahme endete am sechsten Tag nach der Chemotherapie.
Die Frauen beurteilten ihre Übelkeit jeweils 5 Tage lang in 4 Tagesabschnitten in einem Tagebuch auf einer 8-Punkte-Skala von 0 = keine Übelkeit über 1 = leichte Übelkeit bis 7 = schwere Übelkeit.
Die Gabapentin-Einnahme war mit einer mittleren Senkung der Spitzenwerte sowohl der akuten als auch der verzögerten Übelkeit verknüpft. Bei drei Patientinnen verschwanden akute und verzögerte Übelkeit vollständig. Bei drei anderen Patientinnen sank der Spitzenwert der verzögerten Übelkeit um mindestens 3 Punkte. Bei insgesamt acht Frauen sank der Spitzenwert der verzögerten Übelkeit nach Gabapentin-Einnahme.
Zwei Frauen berichteten im Zusammenhang mit der Gabapentin-Einnahme über Schläfrigkeit, die aber keine Dosisreduktion erforderte. Drei Patientinnen, die im zweiten Zyklus trotz Gabapentin-Einnahme noch unter Übelkeit litten, erhielten im vierten Zyklus die doppelte Dosis (dreimal täglich 600 mg). Sie hatten keine Nebenwirkungen.

Auch wenn es sich nur um eine offene Studie ohne Plazebo-Kontrolle handelt, weisen die Ergebnisse zumindest darauf hin, dass Gabapentin bei ansonsten behandlungsresistenter Zytostatika-induzierter Übelkeit wirksam sein könnte.

Quelle

Guttuso T Jr, et al. Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer. Lancet 2003;361:1703-5.

Susanne Wasielewski, Münster

Alzheimer-Krankheit

Memantin im fortgeschrittenen Stadium wirksam

Bei Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer-Krankheit kann Memantin (Axura®, Ebixa®) den Krankheitsprozess verlangsamen.

Die Alzheimer Krankheit ist die häufigste Ursache einer Demenz im höheren Lebensalter. Im Rahmen der Erkrankung kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Glutamat und einem vermehrten Einstrom von Calciumionen in Nervenzellen. Memantin, ein nicht kompetitiver NMDA-Rezeptorantagonist, könnte daher bei der Behandlung der Alzheimer-Krankheit wirksam sein. Bisher fehlten dazu allerdings große Plazebo-kontrollierte Studien mit modernem Design.
In diese Studie wurden Patienten mit Alzheimer Krankheit eingeschlossen, wenn der Punktescore auf der Mini-Mental-Skala zwischen 3 und 14 lag, wenn es zuverlässige Angehörige gab, die die Patienten betreuten und wenn durch Computertomographie oder Kernspintomographie eine andere Ursache der Demenz ausgeschlossen worden war. In einem randomisierten Design erhielten die Patienten entweder 20 mg Memantin am Tag oder Plazebo. Die Behandlung erstreckte sich über 28 Wochen.
Primäre Zielkriterien waren Clinician's interview-based impression of change plus caregiver input (CIBIC-plus) und Alzheimer disease cooperative study activities of daily living inventory modified for severe dementia (ADCS-ADL-sev). Sekundäre Endpunkte waren andere neuropsychologische Instrumente für Kognition, Verhalten und Funktionsfähigkeit im Alltag. An der Studie nahmen 252 Patienten, davon 67 % Frauen, mit einem mittleren Alter von 76 Jahren teil. 181 Patienten, das entspricht 72 %, beendeten die Studie nach 28 Wochen und ihre Ergebnisse konnten ausgewertet werden. 71 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, davon 42 in der Plazebo-Gruppe und 29 in der Verum-Gruppe.
Memantin war beim CIBIC-plus- sowie ADCS-ADLsev-Score überlegen. Beim ADCS-ADLsev-Score war die Verschlechterung über einen Zeitraum von 28 Wochen in der Plazebo-Gruppe viel schneller als in der Verum-Gruppe. Memantin war außerdem bei weiteren sekundären Endpunkten signifikant überlegen.
Die Nebenwirkungsrate war bei Verum und Plazebo identisch. In der Plazebo-Gruppe brachen mehr Patienten wegen Nebenwirkungen die Studie ab als in der Verum-Gruppe.

Es gibt bisher wenige gute Studien, die mit anderen Substanzen als Cholinesterase-Hemmern bei Alzheimer Krankheit durchgeführt wurden. Insbesondere gibt es wenige Studien bei *fortgeschrittener* Erkrankung. In der vorliegenden großen Studie wurde die Wirkung von Memantin in dieser Patientengruppe belegt und dies bei vernachlässigbarer Nebenwirkungsrate. Für den klinischen Alltag würde dies bedeuten, dass bei leichten und mittelschweren Fällen an Alzheimer Krankheit die Behandlung mit einem Cholinesterase-Hemmer beginnt und beim Übergang von mittelschweren zu schweren Stadien dann die Behandlung auf Memantin umgestellt werden sollte. Ob die Kombination beider Therapieprinzipien möglicherweise stärker wirksam wäre, als jedes Prinzip für sich, ist leider noch nicht untersucht.

Quelle

Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, for the Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe alzheimer´s disease. N Engl J Med 2003;348: 1333-41.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kolorektalkarzinom

Adjuvante Therapie mit Oxaliplatin verbessert krankheitsfreies Überleben

Mit einer adjuvanten Kombinationstherapie aus Fluorouracil und Folinsäure plus Oxaliplatin erreichten signifikant mehr Patienten mit Kolorektalkarzinom im Stadium II oder III ein krankheitsfreies Überleben über drei Jahre als mit Fluorouracil/Folinsäure allein. Dies ergab die vorläufige Zwischenauswertung einer großen Phase-III-Studie mit etwa 2200 Patienten.

Die Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft sehen zurzeit für ein kurativ reseziertes Kolonkarzinom im Stadium III eine adjuvante Chemotherapie mit Fluorouracil/Folinsäure über 6 Monate vor. Im Stadium II ist eine adjuvante Chemotherapie wegen bisher widersprüchlicher Studienergebnisse nur im Rahmen von Studien vorgesehen.

In der MOSAIC-Studie (Multicenter international study of oxaliplatin/5-FU-LV in the adjuvant treatment of colon cancer), einer randomisierten Phase-III-Studie, wurde dieses Standardschema mit der Kombination plus zusätzlich Oxaliplatin (Eloxatin®) verglichen. Die 2 246 Patienten mit Kolorektalkarzinom im Stadium II (40 %) oder III (60 %) erhielten über 6 Monate alle 2 Wochen entweder

- einen Fluorouracil-Bolus von 400 mg/m^2 plus 600mg/m^2 Fluorouracil als Infusion über 22 Stunden und 200 mg/m^2 Folinsäure als Infusion über 2 Stunden (LV5FU2) oder
- LV5FU2 plus Oxaliplatin 85 mg/m^2 als 2-stündige Infusion (FOLFOX-4).

In der FOLFOX-4-Gruppe erreichten mit 77,9 % signifikant mehr Patienten den primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben über 3 Jahre als mit LV5FU2 allein (72,8 %). Das absolute Risiko für ein Rezidiv sank um 5,1 %, das relative Risiko um 23 %. Im Stadium II erreichten 86,6 % im Vergleich zu 83,9 % Patienten ohne Oxaliplatin ein Krankheits-freies Überleben (absolute Risikoreduktion, ARR 2,7 %), im Stadium III waren es 71,8 % im Vergleich zu 65,5 % (ARR 6,3 %).

Die wichtigsten Nebenwirkungen mit der Oxaliplatin-Kombination waren vermehrte Neutropenie (Grad 3/4: 41 % vs. 4,7 %) und periphere Neuropathie (Grad 3: 12,4 % mit Oxaliplatin). Nach 12 Monaten hatten noch 1 % der FOLFOX-4-Patienten eine Grad-3-Neuropathie, Symptom-frei waren 47 %.

MOSAIC-Studie
Patienten: Kurativ reseziertes Kolorektalkarzinom Stadium II od. III, n = 2 246
Therapie: Fluorouracil/Folinsäure + Oxaliplatin vs. Folinsäure/Fluorouracil alle 2 Wochen über 6 Monate
Primärer Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben nach 3 Jahren

Ob das Gesamtüberleben durch Oxaliplatin verbessert wird, muss die Endauswertung nach Abschluss der Nachbeobachtungszeit zeigen.

Quelle
Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll, Halle, Dr. Peter Reichardt, Berlin, Dr. Florian Lordick, München, Fachpressekonferenz „Oxaliplatin – Neue Perspektiven in der Therapie gastrointestinaler Tumore", veranstaltet von Sanofi-Synthelabo im Rahmen der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, Basel, 6. Oktober 2003.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

Nierentransplantation

Chance auf stabilisierte Nierenfunktion durch Wechsel von Calcineurin-Inhibitoren auf Sirolimus

Die Halbwertzeit von transplantierten Nieren (Totspenden) stagniert seit geraumer Zeit bei etwa zehn Jahren. Einen nicht unwesentlichen Anteil daran hat der nephrotoxische Effekt der Standardimmunsuppression mit Calcineurin-Inhibitoren. Ein Ausweg ist möglicherweise die Umstellung der Abstoßungsprophylaxe auf den mTor-Inhibitor Sirolimus.

Die Erfolge der Transplantationsmedizin sind ganz wesentlich der effektiven Abstoßungsprophylaxe mit den Calcineurin-Inhibitoren Ciclosporin (Sandimmun®Optoral) und Tacrolimus (Prograf®) zu verdanken. Die Kehrseite ist allerdings, dass der gleiche pharmakodynamische Mechanismus, der das Immunsystem hemmt, auch zur Intimahyperplasie der renalen Gefäße, zur interstitiellen Fibrose und Atrophie der Tubuli führt. Das bedeutet bei nierentransplantierten Patienten, dass ausgerechnet das Organ geschädigt wird, das geschützt werden soll. Zusätzlich begünstigt wird die akzelerierte Entwicklung der chronischen Transplantatdysfunktion durch den gleichzeitigen Anstieg des Blutdrucks.

Eine Alternative bietet sich möglicherweise mit den *mTOR-Inhibitoren* (mammalian Target of Rapamycin). Erster, für

die Behandlung nach Nierentransplantation zugelassener Vertreter dieser Wirkstoffklasse ist *Sirolimus* (Rapamune®). Kontrollierte Studien belegen die immunsuppressive Potenz und das Fehlen von nephrotoxischen und blutdrucksteigernden Effekten. Darüber hinaus scheint Sirolimus aufgrund antiproliferativer, antiangiogenetischer und antimetastatischer Eigenschaften auch einen Antitumoreffekt zu haben.

Was sich durch eine Konversion des immunsuppressiven Regimes erreichen lässt, wurde jetzt erstmals in der „Berlin-Barcelona-Studie" bei 59 nierentransplantierten Patienten mit histologischem Nachweis einer Calcineurin-Inhibitor-bedingten Nierenschädigung systematisch untersucht. Die Transplantation lag im Mittel sieben Jahre (zwischen vier Monaten und fünfzehn Jahren) zurück. Ciclosporin (n = 47) und Tacrolimus (n = 12) wurden ausschleichend abgesetzt und gleichzeitig Sirolimus aufdosiert (Zieltalspiegel 8 bis 12 ng/ml). In der Umstellungsphase kam es bei einem Patienten unter subtherapeutischem Sirolimus-Spiegel zu einer leichten, biopsiebestätigten akuten Abstoßungsreaktion.

Nach *zwölf Monaten* hatte sich bei 54 % der Patienten die Nierenfunktion *verbessert* oder *stabilisiert* (Tab. 1). Die wesentlichen *Nebenwirkungen* waren Hyperlipidämie (in 29 % Aufnahme/Modifikation einer CSE-Hemmer-Therapie) und Anämie (in 64 % Erythropoetin-Therapie erforderlich). Das Patienten- bzw. Transplantat-Überleben betrug 100 bzw. 90 %. Es wird vermutet, dass bei einer *früheren Modifikation* des immunsuppressiven Regimes (kürzere Calcineurin-Inhibitor-Exposition bzw. Serum-Creatininkonzentration < 3 mg/dl) die Responderrate höher ausgefallen wäre. Ein Prädiktor für den Erfolg der Maßnahme könnte auch eine noch mäßige Proteinausscheidung (< 1 g/Tag) sein.

Tab. 1. Veränderung der renalen Funktion bei 59 Nierentransplantationspatienten zwölf Monate nach Umstellung von Calcineurin-Inhibitoren auf Sirolimus (* p < 0,01) [nach Neumayer]

	Serum-Creatinin [mg/dl]		Proteinurie [g/24 Stunden]	
	Studienbeginn	12 Monate	Studienbeginn	12 Monate
Responder (54 % aller Patienten)	2,75 ± 0,75	2,2 ± 0,64*	519 ± 516	729 ± 1 014
Non-Responder	3,15 ± 1,02	4,4 ± 1,60*	1 532 ± 867	2 714 ± 1 780*

Inzwischen gibt es auch *Konsensusempfehlungen* deutscher Transplantations-Experten für eine Umstellung von Calcineurin-Inhibitoren auf Sirolimus bei nierentransplantierten Patienten. Als Indikationen werden genannt

- Calcineurin-Inhibitor-assoziierte Nebenwirkungen wie schwere arterielle Hypertonie, chronische Nephrotoxizität, hämolytisch-urämische Syndrome,
- chronische Transplantatdysfunktion (schleichender Abfall des Serumcreatinins), und eventuell auch
- erhöhtes Tumorrisiko.

Diskutiert wird derzeit über den *frühestmöglichen Beginn* einer Abstoßungsprophylaxe mit Sirolimus. Zum einen möchte man in der kritischen Frühphase nach einer Nierentransplantation nicht auf einen Calcineurin-Inhibitor verzichten – zumal unter Sirolimus Wundheilungsstörungen zu erwarten sind. Zum anderen ist bekannt, dass Calcineurin-Inhibitoren bereits innerhalb weniger Monate irreversible renale Veränderungen induzieren können.

Quelle

Prof. Dr. Hans-H. Neumayer, Berlin, Pressekonferenz „Erhöhtes Krebsrisiko nach Organtransplantationen: Rapamune® bringt neue Hoffnung", veranstaltet von Wyeth-Pharma GmbH im Rahmen des World Congress 2003 of Nephrology, Berlin, 10. Juni 2003.

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

Primärtherapie bei Ovarialkarzinom

Bessere Lebensqualität unter Paclitaxel/Carboplatin im Vergleich zu Paclitaxel/Cisplatin

Eine Studie der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) ergab, dass mit einer Kombination von Paclitaxel/Carboplatin beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom gleiche Wirkung wie mit der bisherigen Standardtherpie (Paclitaxel/Cisplatin) erreicht wird, bei jedoch geringerer Neurotoxizität und besserer Lebensqualität.

Das Ovarialkarzinom ist zwar mit etwa 8 000 Neuerkrankungen pro Jahr eher eine seltene Erkrankung, aber die Prognose ist schlecht, weil die Erkrankung meist erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt wird. Von 100 Patientinnen sterben etwa 55 innerhalb von 5 bis 10 Jahren trotz Operation und anschließender Chemotherapie. Daher ist es besonders wichtig, dass die Lebensqualität auch während der Therapiezeiten so hoch wie möglich gehalten wird.

Mitte der 90er Jahre wurde der damalige Standard Cisplatin/Cyclophosphamid (z. B. Platinex®/Endoxan®) abgelöst durch den neuen Standard Paclitaxel/Cisplatin (Taxol®/Platinex®). Das mediane Überleben betrug in einer amerikanischen Studie mit 386 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom unter Paclitaxel/Cisplatin 38 gegenüber 24 Monate unter Cyclophosphamid/Cisplatin. Diese Ergebnisse wurden darauf in einer europäisch-kanadischen Studie bestätigt, hier wurde die mediane Überlebenszeit um 10 Monate verlängert. Nachteil des neuen Therapieschemas

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter primärer Chemotherapie bei Ovarialkarzinom: Cisplatin/Paclitaxel vs. Carboplatin/Paclitaxel

Ereignis	Paclitaxel/ Cisplatin [%]	Paclitaxel/ Carboplatin [%]
Febrile Neutropenie	3,6	8,0
Sensible Neuropathie	13,5	7,2
Erbrechen	10,4	2,8
Übelkeit	14,3	5,9

war eine *erhöhte Nebenwirkungsrate:* Leukopenien traten in der amerikanischen Studie bei 92 % unter dem „neuen" Schema gegenüber 83 % beim „alten" Schema auf. Auch Übelkeit und Erbrechen waren mit 15 % gegenüber 11 % häufiger. Außerdem betrug die Infusionsdauer für Paclitaxel plus Cisplatin plus der notwendigen Hydratation fast 48 Stunden, damit ist die Therapie nicht ambulant durchführbar.

Eine ambulante Therapieform wird aber verständlicherweise von vielen Patientinnen gewünscht. Deshalb wurde in einer Studie eine kürzere Infusionsdauer untersucht. Durch die kürzere Infusionsdauer war die Therapie ambulant durchführbar. Die Möglichkeit der ambulanten Therapie wurde dabei durch eine *Neuropathiehäufigkeit* Grad 3/4 von 22 % erkauft, vermutlich durch die höhere Dosis pro Zeiteinheit.

Vor diesem Hintergrund untersuchte die Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) die ambulant durchführbare Kombinationstherapie von Paclitaxel mit Carboplatin (z. B. Carboplat®) im Vergleich zu der ambulanten Variante des bisherigen Standards. Rund 800 Patientinnen mit Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium IIB bis IV (Federation of gynecology and obstetrics) bekamen randomisiert und offen alle drei Wochen Carboplatin/Paclitaxel oder Cisplatin/Paclitaxel, sechs Zyklen sollten durchgeführt werden. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patientinnen, die nach zwei Jahren noch ohne Fortschreiten der Erkrankung weiter lebten.

Zwar hatten statistisch signifikant mehr Patientinnen auf die Cisplatin-Kombination ganz oder teilweise angesprochen (81,4 % vs. 67,7 %), aber beim progressionsfreien Überleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied (19,1 Monate unter Cisplatin/Paclitaxel vs. 17,2 Monate unter Carboplatin/Paclitaxel).

Unterschiede zeigten sich dagegen bei der Toxizität der beiden Therapieschemata (Tab. 1). Übelkeit und Erbrechen waren im Carboplatin-Arm seltener, außerdem waren Sensibilitätsstörungen seltener, weniger ausgeprägt und von kürzerer Dauer. Febrile Neutropenien waren dagegen etwas häufiger aufgetreten. Das subjektive Empfinden der Lebensqualität wurde mit dem EORTC QLQ C-30 (European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire C30) abgefragt. Demnach war die Lebensqualität der Patientinnen unter Paclitaxel/Carboplatin höher als unter Paclitaxel/Cisplatin (65,25 vs. 51,97 Punkte).

Die Kombination Paclitaxel/Carboplatin wird von allen Fachgesellschaften und Studiengruppen weltweit akzeptiert.

Quellen

Prof. Dr. Jacobus Pfisterer, Kiel, Prof. Dr. Andreas du Bois, Wiesbaden. Pressegespräch „Deutsche Forscher erzielen Fortschritt in der Behandlung von Eierstockkrebs: AGO präsentiert aktuelle Bestandsaufnahme", Wiesbaden, 25. November 2003, veranstaltet von der Firma Bristol-Myers Squibb.

Du Bois, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:1320-30.

Bettina Polk, Stuttgart

Beilagenhinweis: Arzneimitteltherapie express Nr. 73 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. Wir bitten um Beachtung.

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. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

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: Kommunikation + 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. 22 vom 1. 10. 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 € 43,20, sFr 69,10. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 28,80, sFr 46,10. 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 Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November 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 unbedingt 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 werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes 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 geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

© 2004 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart