

Ausgabe 3/2010

facharzt

DERMATOLOGIE

P.b.b. • 04Z035829 M • Verlagspostamt: 9300 St. Veit/Glan • 19. Jahrgang



Moderne Wundtherapie

verlagdermediziner

COVERSTORY

4 **Moderne Wundtherapie**
OA Dr. med. Thomas Horn



Impressum

Verleger: Verlag der Mediziner gmbh.
Herausgeber und Geschäftsführer: Peter Hübler. **Projektleitung:** Peter Hübler. **Redaktion:** Dr. Csilla Putz-Bankuti, Jutta Gruber. **Anschrift von Verlag und Herausgeber:** A-9375 Hüttenberg, Steirer Straße 24, Telefon: 04263/200 34, Fax: 04263/200 74. **Produktion:** Richard Schmidt, A-8020 Graz, Payer-Weyprecht-Straße 33-35, Telefon: 0316/26 29 88, Fax: 0316/26 29 93. **Druck:** Druckzentrum St. Veit. **E-Mail:** office@mediziner.at. **Homepage:** www.mediziner.at. **Einzelpreis:** € 3,-. **Erscheinungsweise:** periodisch.

FORTBILDUNG

Prophylaxe und Therapie
Venöse Thromboembolien bei Tumorpatienten 10
Prof. Dr. Erhart Hiller

Neues zum atopischen Ekzem/Neurodermitis 18
Univ.-Prof. Dr. Tamara Kopp

FORUM MEDICUM

Therapiebeginn: schon ab Herbst möglich 17

Atopische Dermatitis
Medizinische Seide DermaSilk® schützt empfindliche Haut 21

Gräserntablette wirkt auch noch zwei Jahre nach Therapieende 22

Synergien durch Kooperation: GSK kooperiert mit SIKO Pharma GmbH 23

Kosmetik-Symposien der GD 24

Woche für Woche Enbrel® 25

Fachkurzinformation 25

Offenlegung nach § 25 Mediengesetz: Medieninhaber: Verlag der Mediziner gmbh. **Richtung der Zeitschrift:** Medizinisch-pharmazeutisches Informationsjournal für österreichische Ärztinnen und Ärzte. Soweit in diesem Journal eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Ausgabe dem Wissenstand bei Fertigstellung des Journals entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebenen Empfehlungen für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Heft abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Die mit FB (Firmenbeitrag) gekennzeichneten bzw. als Produktbeschreibung erkenntlichen Beiträge sind entgeltliche Einschaltungen und geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Es handelt sich somit um „entgeltliche Einschaltungen“ im Sinne § 26 Mediengesetz.

Sehr geehrte Leserinnen und Leser! Auf vielfachen Wunsch verzichten wir für eine bessere Lesbarkeit auf das Binnen-I und auf die gesonderte weibliche und männliche Form bei Begriffen wie Patient oder Arzt. Wir hoffen auf Ihr Verständnis und Ihre Zustimmung!

Werte Leserinnen und Leser in dieser Ausgabe ist ein Sonderdruck der Firma AlkAbello beigelegt!

Einladung in den Goldenen Club

und

&

gratis für die Dauer des Abos

Wer für ein Jahres-Abo € 39,- investiert, wird mit „Goodies“ nahezu überschüttet.

Siehe www.dinersclub.at

Nähere Informationen auf Seite 26 und www.mediziner.at

Anzeige Plus 26

Moderne Wundtherapie



OA Dr. med. Thomas Horn

Die Inzidenz von chronischen Wunden in der westlichen Bevölkerung liegt bei 1-2%. Eine genaue Erfassung liegt dazu nicht vor. Bei einem Lebensalter über 80 Jahren sind es bereit 4-5%. Neben der häufigsten chronischen Wunde, dem Ulcus cruris hat vor allem das Diabetische Fußsyndrom eine in Zukunft wachsende statistische und damit enorme volkswirtschaftliche Bedeutung. Wundversorgung wird daher trotz allen Versuchen der Optimierung auch in Zukunft ein eher steigender Kostenfaktor sein. Inzwischen sind viele „modernen Produkte“ schon seit Jahren bewährt, die meisten Neuerungen stellen zurzeit eher Modifikationen von bereits vorhandenen Therapieoptionen dar.

Unter „modernen Wundauflagen“ werden inzwischen Produkte zur sogenannten „feuchten Wundbehandlung“ verstanden. Zurzeit werden ca. 20% aller Wunden mit diesen Wundprodukten behandelt. Den höheren Materialkosten

dieser Produkte stehen häufigere Verbandswechsel bei konventionellen Verbänden entgegen.

Grundsätzlich gilt, dass jeder „Wundbehandlung“ eine kausale Behandlung der Wundursache vorangehen muss. D.h., die operative Sanierung oder adäquate Kompression einer venösen Stauung, die Beseitigung einer arteriellen Durchblutungsstörung etc. sind essentielle Bestandteile.

Während akute Wunden in der Regel rasch und komplikationslos unter adäquater Behandlung abheilen, sind bei chronischen Wunden – selbst bei optimaler lokaler Versorgung nach Ausschaltung der primären Noxe – Abheilungszeiten von mehreren Monaten bis zu zwei Jahren nicht selten.

Ziel der Wundbehandlung

Primäres Ziel einer Wundbehandlung ist die rasche Abheilung. Kann diese insbesondere bei chronischen Wunden nicht unmittelbar erzielt werden, sollten sekundäre Ziele wie schmerzarme Verbandswechsel, adäquate Wundsekretretention, Beseitigung von Dauerschmerzen, Geruchsminderung etc. definiert und gegebenenfalls am Therapieerfolg adjustiert werden.

Struktureller Aufbau moderner Wundauflagen

Wundprodukte, die alle diese Schichten in einem Produkt vereinen, werden als Wundauflagen mit Abschluss bezeichnet. Wundauflagen ohne Abschluss sind dagegen in der Regel Wundfüller, die mit

spezifischen Eigenschaften in unmittelbarem Kontakt zur Wundoberfläche stehen. Sie bedürfen dann zusätzlich einer Abdeckung als Schutz gegenüber der Umgebung bzw. als Fixierung des Verbandes. In Tabelle 2 ist der Aufbau moderner Wundauflagen dargestellt.

Typen von Wundauflagen

Inaktive Wundauflagen sind lediglich durch eine Sekretaufnahme gekennzeichnet. Interaktive Wundauflagen beeinflussen das Wundmilieu mit dem Ziel, ein Austrocknen bzw. eine Mazeration durch Überschuss an Sekret zu verhindern. Aktive Wundauflagen wirken spezifisch durch Eingriff in pathophysiologische Vorgänge in der Wundheilung.

Klassifikation von Wundauflagen

Inaktive Wundauflagen

Mullkompressen

Mullkompressen haben auch in der modernen Wundtherapie weiterhin ihre Indikation als Druckverband bei Sicker-

Tabelle 1

Indikationen zur trockenen Wundtherapie

- Primärer chirurgischer Wundverschluss;
- Unkomplizierte Bagatellwunde ohne oder mit wenig Sekretion;
- Unkomplizierte Wunde in der Epithelialisierungsphase;
- Trockene Nekrose bei ausgeprägter, nicht besserbarer pAVK.

Indikationen zur feuchten Wundtherapie

- Chronische Wunde;
- Sekundär heilende Wunde;
- Nekrotisch belegte oder Fibrin-belegte Wunde;
- Großflächig unverschlossenes Granulationsgewebe.

Tabelle 2

Struktureller Aufbau moderner Wundauflagen

- Deckschicht als Schutz der Wunde gegenüber Umwelteinflüssen.
- Adhäsivschicht als Fixation der Wundauflage an der Wundumgebung.
- Wundfüller als Kontaktmaterial zur Wundoberfläche.

„Komplettsysteme“ bieten alle drei Wundauflagenkomponenten in einem Produkt „Inkomplette Systeme“ erfordern Wundauflagenkombinationen.

Abbildung 1

Große, unübersichtliche Vielfalt an „modernen Wundprodukten“



blutungen, als Abdeckung zur trockenen Wundbehandlung und auch bei extremer Wundsekretion, die ein mehrmals tägliches Wechseln des Verbandes erfordern. Ohne Adhäsionsschutz verkleben Mullkompressen mit der Wunde.

Saugverbände

Saugverbände werden in der Regel aus Zellulose hergestellt. Sie können damit erhebliche Mengen Wundsekret aufnehmen. Eine Modifikation stellen Produkte mit superabsorbierenden Polymeren dar, die hohe Flüssigkeitsmengen auch unter Kompression retinieren können.

Gaze

Nichthaftende Verbände aus Gittermaschenstrukturen werden als Gaze bezeichnet. Sie werden aus Baumwolle, Viskose, Polyesterfasern etc. hergestellt und mit Paraffin, Vaseline, Wasser-in-Öl-Emulsion und anderen wirkstoffhaltigen Präparationen getränkt. Sie ermöglichen einen freien Abfluss des Sekrets ohne Verkleben der Wunde mit der darüber liegenden Wundaufgabe. Ihre Indikation sind Schürf- und andere Bagatellwunden sowie die trockene Wundbehandlung, außerdem der Adhäsionsschutz bei Verwendung verklebungsfähiger sonstiger Wundaufgaben.

Interaktive Wundaufgaben

Wundaufgaben mit mäßigem Flüssigkeitsaufnahmevermögen

Hydrokolloide

Hydrokolloide sind Wundaufgaben mit Abschluss, sie bestehen aus einer Polyurethan-Folie (Deckschicht) und der eigentlichen hydrokolloidalen Schicht,

die sich unter Flüssigkeitskontakt aus einer klebrigen, festen Masse unter dem Begriff der „Phasenumkehr“ in eine sich mit dem Wundsekret vermischende Flüssigkeit umwandelt.

Als Hydrokolloide eignen sich hygroscopische Materialien wie Carboxymethylzellulose, Polysaccharide, Guar, Gelatine, Pektin etc. Da die Ausgangssubstanz selbst klebend ist, erübrigt sich das Anbringen einer zusätzlichen Adhäsionsschicht. Die als Platten konfektionierten Wundprodukte werden zwei bis drei Zentimeter überlappend über die Wunde auf fettfreiem Untergrund aufgeklebt. Indikationen für Hydrokolloide sind oberflächliche, gering sezernierende Wunden in gelenkfernen Arealen, da sich das Material in Gelenkbereichen aufgrund der Materialsteifigkeit unter Bewegung ablösen würde. Kontraindikation sind infizierte Wunden, frei liegende Knochen und arterielle Minderdurchblutung sowie Wunden mit zu starker Sekretion.

Wundaufgaben mit hohem Flüssigkeitsaufnahmevermögen

Hydropolymere

Derzeitiger Standard in der Wundversorgung ist die Anwendung von Hydropolymeren. Am häufigsten kommt geschäumtes Polyurethan zur Anwendung, es ist chemisch und biologisch inert, hydrophil und nimmt Wundsekret, Detritus und Bakterien auf. Im Gegensatz zu den Hydrokolloiden sind Polyurethane formstabil, d.h. sie verändern ihre Konfiguration unter Beladung mit Feuchtigkeit nicht. Auch Hydropolymere sind als dreischichtiges Komplettsystem mit Po-

lyurethan als Wundfüller (geschäumt, d. h. mit Hohlräumen versehen; Polyurethan-Folie als Deckschicht und zusätzlich Acrykleber als Adhäsionsschicht) versehen.

Wir unterscheiden „offenporige“ und „geschlossenporige“ Schaumstoffe. Erstere eignen sich zur Ablösung von Fibrinbelägen auf Wunden, dürfen aber nicht länger als zwei bis drei Tage verbleiben, da das darunter liegende Granulationsgewebe in die Poren einwachsen würde. Entsprechende Verbandswechsel wären dann sehr schmerzhaft und würden zu einer flächenhaften Blutung führen. Lediglich bei der Konditionierung vor Hauttransplantationen ist dies erwünscht. Es bildet sich ein gut durchblutetes Wundbett zur Optimierung des chirurgischen Verfahrens.

Standardmäßig werden bei chronischen Wunden geschlossenporige Schaumstoffe verwendet, diese verhindern ein Einwachsen und damit „Verkleben“ des Wundgrundes mit der Wundaufgabe.

Durch Einarbeitung von Polyacrylaten kann ein solches Produkt bis zum Zehnfachen seines Eigengewichtes an Flüssigkeit retinieren. Dies ist insbesondere bei Anwendung von Hydropolymeren unter Kompressionsverbänden wichtig, da ansonsten das Wundsekret durch den darüber liegenden Kompressionsdruck wieder in die Wunde zurückgepresst würde. Aufgrund einer hohen Elastizität können moderne Hydropolymere auch im gelenknahen Bereich, in Körperrinnen und in anderen Bereichen mit hoher Hautbeweglichkeit problemlos eingesetzt werden. Kontraindikationen sind auch hier klinisch infizierte Wunden, ischämische Wundbedingungen sowie frei liegende Sehnen oder Knochen.

Alginat

Alginat bestehen aus sehr hydrophilen Polysacchariden mit einer kapillaren Faserstruktur. Auch sie können ein Vielfaches ihres Eigengewichtes an Flüssigkeit retinieren. Alginat gelieren unter Aufnahme von Na^+ -Ionen bei gleichzeitiger Abgabe von Ca^{++} -Ionen innerhalb von zwei bis drei Tagen bei ausreichender Flüssigkeitssekretion. Dies erleichtert den Verbandswechsel, da ein Verkleben mit dem Wundgrund dann nicht stattgefunden hat.

Voraussetzung ist eine ausreichende Wundsekretion. Aufgrund der ausge-

prägten Hydrophilie besteht die Gefahr des Austrocknens für entsprechend gefährdete Strukturen wie Periost oder Peritendineum. Alginate benötigen stets eine zusätzliche sekundäre Wundabdeckung.

Hydrofasern

Kompressen aus Hydrofasern bestehen aus Natrium-Carboxymethylzellulose und sind extrem hydrophil. Auch sie bilden ein formstabiles, nicht mit dem Wundgrund verklebendes Gel und benötigen einen Sekundärverband.

Wundauflagen mit Flüssigkeitsabgabevermögen

Hydrogele

Hydrogele werden aus Stärke, Agar, Glycerol, Carboxymethylzellulose und weiteren flüssigkeitsretinierenden Substanzen hergestellt. Konfektioniert werden sie in Tuben, Faltflaschen oder plattenartigen Wundauflagen mit einem hohen Wasseranteil von 60–95%.

Sie können nicht nur mäßig Wundsekret und Detritus absorbieren, sondern aufgrund ihres hohen Flüssigkeitsanteils auch trockene Nekrosen und Beläge hydratisieren und somit ein autolytisches Débridement hervorrufen.

Indikation ist der Schutz austrocknungsgefährdeter Strukturen wie Periost, Peritendineum, Perichondrium sowie die Rehydratation bzw. das autolytische Débridement trockener, z. B. mit Nekrosen belegter Wunden.

Wundauflagen zur Geruchsabsorption

Aktivkohle

Aktivkohle verfügt strukturell über eine sehr große Oberfläche und ist damit in der Lage, geruchsintensive biogene Amine aufzunehmen. Die zahlreichen auf dem Markt befindlichen Produkte sind sehr unterschiedlich in ihren Eigenschaften, z.B. ist Carbonet® zuschneidbar, Carboflex® enthält eine verklebungsverhindernde Auflageschicht, Actisorb® Silver 220 enthält elementares Silber, verklebt aber ohne zusätzlichen Einsatz von Gaze. Alle Produkte erfordern einen Sekundärverband.

Enzymatisch reinigende Wundauflagen. Die auf dem Markt befindlichen enzymatischen Wundprodukte enthalten Clostridopeptidase A. bzw. Streptokina-

se und Streptodornase. Sie sind in der Lage, Nekrosen und Fibrin durch proteolytische Aufspaltung abzubauen. Die Indikation ist nur gegeben, wenn ein chirurgisches Débridement nicht möglich ist und das autolytische Débridement sich nicht als ausreichend erweist.

Transparentverbände (Folien)

Polyurethan-Filme sind luft- und wasserdampfdurchlässig, nicht aber für Wasser und Mikroorganismen. Es werden Produkte mit einer hohen Wasserdampfdurchlässigkeit von 1.100–3.000 ml/m²/24 h von Produkten mit einer entsprechenden Durchlässigkeit von 400–800 ml/m²/24 h unterschieden. Letztere haben ihren Einsatz als „Duschpflaster“, d.h. in der Kurzzeitanwendung. Die Gruppe mit der höheren Durchlässigkeit kann auch bei erhöhter Körpertemperatur oder Schwitzen eingesetzt werden, ohne dass es zur Mazeration und zusätzlichen Flüssigkeitsretention kommt. Transparentverbände eignen sich zur Abdeckung postoperativ primär verschlossener Wunden, bei Anwendung an sonstigen Wunden benötigen sie zusätzlich einen Wundfüller zur Flüssigkeitsaufnahme.

Wundauflagen mit antiseptischen Zusätzen

Antiseptisch wirksam sind Silber, PVP-Jod (mikronisiert) sowie Octenidin- und Polyhexanidlösungen. Die beiden letzteren eignen sich als Spüllösung beim Verbandwechsel, zusätzlich gibt es polyhexanidhaltige Wundgele. Standard antiseptischer wirksamer Wundauflagen ist zurzeit der Einsatz von Silber in Grundlagen wie Hydrokolloiden, Hydropolymeren, Alginaten, Hydrofasern, Aktivkohle etc. Auffällig ist die sehr unterschiedliche Silberfreisetzung, die bei hoher Auslösung von ionischem

Silber zu einer ungefährlichen Grau- bis Schwarzfärbung der Wunde führen kann. Silber wird in der Wunde inkorporiert, dies ist bei kurzfristigem Einsatz unbedeutend. Mehrmonatige Anwendung ist nicht indiziert, da dies zu einer Agyrose (irreversible Silberbeladung) führen könnte. Alternativ gewinnt auch die Wundbehandlung mit medizinischem Honig (DerMel®, NasuMel® etc.) an Bedeutung.

Eine gezielte Behandlung im Intervall ist nicht nur möglich, sondern bei manchen chronischen Wunden eine unabhängige Voraussetzung, um weitere Kosten zu ersparen.

Aktive Wundauflagen

MMP-Inhibitoren

Eine heterogene Gruppe von Wundprodukten (Suprasorb®C, Promogran®, Promogran Prisma® etc.) binden Matrixmetalloproteinasen. Da diese die Wundheilung hemmen, ist somit eine verbesserte Abheilung mit Induktion der Kollagenneubildung, der Granulation und der Epithelisierung zu erwarten.

In der Regel ist der Einsatz bei chronisch-stagnierenden, vollständig mit Granulationsgewebe bedeckten Wunden ohne ausreichende Heilungstendenz indiziert.

Thrombozytenwachstumsfaktor (PDGF) und Hyaluronsäure

Beide Produkte haben sich aufgrund der hohen Kosten nicht auf dem Markt durchgesetzt.

Fazit

Bei geeigneter Indikation ist mit „modernen Wundauflagen“ unter feuchter

Wundbehandlung eine raschere und schmerzärmere Abheilung zu erzielen. Zahlreiche Produkte mit unterschiedlichen Materialeigenschaften stehen zur Verfügung. Eine „Allround-Wundauflage“ existiert nicht.

Wichtiger denn je erscheint die zwingende Notwendigkeit einer guten und umfangreichen Diagnostik, um Fehldiagnosen und damit verbunden verlängerte oder nicht abschließbare Behandlungszeiten zu verhindern.

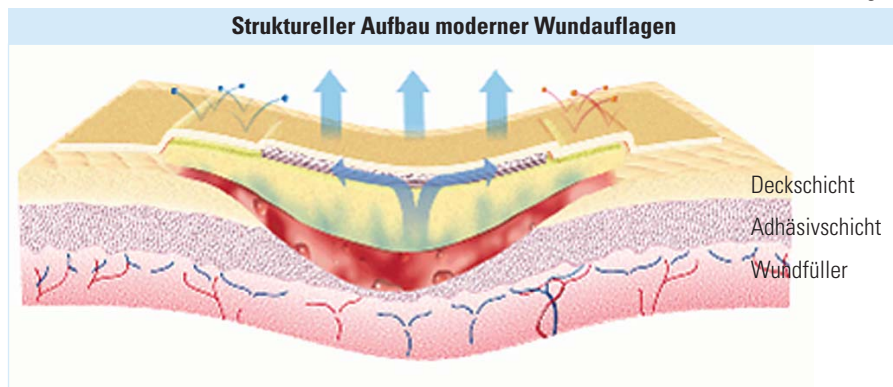
Wundbehandlung ist daher nicht primär die Aufgabe eines ärztlichen oder pflegerischen „Wundmanagers“, sondern eine oft initial interdisziplinäre Aufgabe, die nach entsprechender Abklärung dann durch entsprechend geschultes Personal fortgeführt werden kann.

Unter Beachtung der oben genannten Richtlinien können individuell die aufgeführten Produktgruppen angewendet werden. Solange valide Daten zu einzelnen Produkten noch fehlen, kann auch das Handling mit Verpackung, Größe und nicht zuletzt der Preis mit in die Einzelentscheidung einbezogen werden.

Nachwort

Die in diesem Beitrag genannten Produkte sind nur exemplarisch zu sehen. Der Autor erklärt, dass bezüglich dieses Beitrags keine Abhängigkeit zu Herstellerfirmen besteht.

Abbildung 2



OA Dr. med. Thomas Horn
 HELIOS Klinikum Krefeld
 Lt. Oberarzt, Dermatologische Klinik
 Lutherplatz 40, D-47805 Krefeld
 Tel.: +49/2151/32 2880
 thomas.horn@helios-kliniken.de
 www.helios-kliniken.de/krefeld

Prophylaxe und Therapie

Venöse Thromboembolien bei Tumorpatienten



Prof. Dr. Erhart Hiller

Krebspatienten unterliegen einem erhöhten Risiko, thromboembolische Komplikationen zu erleiden. Dies führt zu einer deutlich erhöhten Morbidität und Letalität. Eine tiefe Venenthrombose kann das erste Zeichen einer noch nicht diagnostizierten Krebserkrankung sein (Paraneoplasie). Jede Operation eines Krebspatienten geht mit einem gegenüber Nichttumorpatienten erhöhten Risiko einer venösen Thromboembolie einher, so dass die medikamentöse Thromboseprophylaxe, bevorzugt mit einem niedermolekularen Heparin (NMH) für den Hochrisikobereich, indiziert ist. Nach Studienlage profitieren die Patienten von einer auf drei bis vier Wochen verlängerten Thromboseprophylaxe. Da die Rate von Katheterverschlüssen niedrig ist, kann derzeit eine allgemeine Thromboseprophylaxe bei Patienten mit Portsystemen nicht empfohlen werden. Bei Induktionstherapie sollte je nach Risikofaktoren individuell zur Frage einer medikamentösen Prophylaxe entschieden werden. Auch in der Sekundärprophylaxe zur

Behandlung venöser Thromboembolien haben die NMH einen wichtigen Stellenwert, da sie in Risikosituationen besser als orale Antikoagulanzen steuerbar sind und wahrscheinlich auch in reduzierter Dosierung noch wirken. Im direkten Vergleich mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin waren NMH über einen Zeitraum von sechs Monaten deutlich überlegen. Da NMH nur ein- oder zweimal täglich subkutan injiziert werden und im Regelfall eine Laborüberwachung entbehrlich ist, eignen sie sich auch besonders für den ambulanten Krebspatienten (Arzneimitteltherapie 2006;24:35-42).

Patienten mit Krebserkrankungen unterliegen aus vielfachen Gründen erhöhten thromboembolischen Risiken. Gründe dafür sind die kontinuierliche Freisetzung von Tumorprokoagulanzen, insbesondere von Gewebefaktor („tissue factor“), bei muzinösen intestinalen Karzinomen auch die Freisetzung eines direkten Faktor-X-Aktivators („Cancer Procoagulant A“), Veränderungen der Blutzusammensetzung (hohe Fibrinogen-, Faktor-VIII- und PAI-Spiegel) sowie Endothelzellschäden. Darüber hinaus kann ein Tumor durch Kompression von großen venösen Gefäßen die Entstehung von Thrombosen begünstigen. Auch durch die Krebserkrankung notwendige medizinische Interventionen, wie Operationen, Chemo- und Strahlentherapie sowie das Legen von dauerhaften, vaskulären Zugängen (z.B. Portsystemen) tragen zur vermehrten Thrombophilie bei (Tab. 1).

temen) tragen zur vermehrten Thrombophilie bei (Tab. 1).

Innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose einer „idiopathischen“ tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie im höheren Lebensalter besteht für die betroffenen Patienten ein deutlich erhöhtes Malignomrisiko^{1,37}. Trotz der häufig nachweisbaren Veränderungen einer Reihe von Hämostasefaktoren, wie Thrombozytose oder hohe Fibrinogen-Werte, gibt es keine eindeutigen Parameter, die das Risiko einer bevorstehenden tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie voraussagen lassen. Entsprechende Studien bei Tumorpatienten mit modernen Aktivierungsmarkern erbrachten unbefriedigende Ergebnisse von niedriger Sensitivität und Spezifität^{12,26}. Da es nicht möglich ist, auf Grund von Hämostaseparametern eine Voraussage zu treffen, welche Krebspatienten mit großer Wahrscheinlichkeit eine Thrombose erleiden, sollte bei Tumorpatienten mit bestimmten Risikokonstellationen generell eine Thromboseprophylaxe angesetzt werden.

Thromboseprophylaxe

Die medikamentöse Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten ist in verschiedenen klinischen Situationen eindeutig indiziert, wird aber in anderen Situationen unterschiedlich beurteilt. Zu den eindeutigen Indikationen einer Prophylaxe gehören aufgrund der Studienlage ohne Einschränkung operative Eingriffe, während die Indikation zur Prophylaxe bei der Einleitung einer Chemotherapie oder der Behandlung mit Hormonen oder Antihormonen weniger klar ist. Unterschiedlich beurteilt wird auch die Indika-

Tabelle 1

Faktoren, die zur Thrombophilie bei Tumorpatienten beitragen; PAI = Plasminogen Aktivator-Inhibitor

Tumor-intrinsische Faktoren

- Freisetzung von Gewebefaktor (tissue factor, TF)
- Freisetzung von Cancer Procoagulant A (CPA)
- Erhöhung von Gerinnungsfaktoren, PAI und Thrombozyten
- Endothelschädigung (Tumoreinbruch, über Zytokine)
- Tumor-bedingte Kompression von Venen

Allgemeine Risikofaktoren des Tumorpatienten

- Immobilisation
- Operative Eingriffe
- Chemo- und Strahlentherapie
- Vaskuläre Zugänge (ZVK, Portsysteme)
- Frühere Thrombose
- Höheres Lebensalter

tion einer Thromboseprophylaxe bei zentralvenösen Verweilkathetern und Portsystemen. Darüber hinaus wird man sich, weniger zwingend aufgrund von Studien oder Konsensus als vielmehr „gefühlsmäßig“, bei bestimmten Tumorpatienten, die längerfristig immobilisiert sind oder deren Tumorhistologie sehr ungünstig ist und ein rasches Wachstumsverhalten aufweist, für eine medikamentöse Thromboseprophylaxe entscheiden.

Operationen

Operative Eingriffe und die dadurch bedingte Immobilisation der Patienten stellen per se ein erhöhtes Thromboserisiko dar und sind unbestrittene Indikationen für eine medikamentöse Thromboseprophylaxe. Nach einer Analyse des American College of Chest Physicians (1995) entwickeln Krebspatienten ohne Thromboseprophylaxe in 40–80% der Fälle eine Thrombose der Unterschenkelvenen und in 10–20% eine proximale Venenthrombose⁶. Für tödliche Lungenembolien ohne Thromboseprophylaxe bei Krebspatienten werden Zahlen zwischen 1% und 5% angegeben.

Die hohen Thromboseraten bei operativen Eingriffen von Tumorpatienten unterstreichen die Notwendigkeit, ohne Einschränkung eine peri- und postoperative, medikamentöse Thromboseprophylaxe vorzuschreiben. In den 70er- und 80er-Jahren war die Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem, unfraktioniertem Heparin (UFH), 10.000 bis 15.000 I.E./Tag, welches zwei Stunden präoperativ s.c. erstmals verabreicht wurde und dann je nach Risiko entweder alle zwölf Stunden oder alle acht Stunden über sieben bis zehn Tage fortgesetzt wurde, die Prophylaxe der Wahl. Aus einer Metaanalyse mit allgemein chirurgischen Patienten geht hervor, dass bei Krebspatienten, die niedrig dosiertes Heparin erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Heparin die postoperative Thromboserate von 30,6% auf 13,6% zurückging⁶. Nach Einführung der niedermolekularen Heparine (NMH) erfolgte in den vergangenen 15 Jahren die prophylaktische Behandlung chirurgischer Patienten zunehmend mit diesen Substanzen. Die wesentlichen Vorteile der NMH sind die überlegene und voraussagbare Bioverfügbarkeit von 90% und die längere Halbwertszeit gegenüber UFH, so dass eine einmalige subkutane Injektion täglich ausreicht. Darüber hinaus besteht ein geringeres Risiko, eine

heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT II) auszulösen.

In einer großen Zahl von Studien an chirurgischen Patienten konnte gezeigt werden, dass NMH gegenüber UFH in Wirksamkeit und Sicherheit mindestens ebenbürtig, im Trend sogar teilweise besser sind⁹. In zwei Studien wurde die prophylaktische Wirksamkeit von NMH zur Verhinderung thromboembolischer Komplikationen bei Krebspatienten, die sich einer abdominalen Operation unterziehen mussten, untersucht. In der ersten Studie wurden zwei Dosierungen des NMH Dalteparin, nämlich 2.500 oder 5.000 Anti-Xa-Einheiten (I.E.) verglichen². Bei den Krebspatienten fiel die Rate venöser Thromboembolien (VTE) von 14,9% bei einer Dosierung von 2.500 I.E. auf 8,5% bei einer Dosierung von 5.000 I.E. Hiermit konnte gezeigt werden, dass für Tumorpatienten eine Dosierung, die für Nichttumorpatienten ausreichend sein mag, nicht suffizient ist und dass die unter einer erhöhten Dosierung erzielte geringere VTE-Rate nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht.

In einer zweiten Studie wurde das NMH Enoxaparin in einer Dosierung von 40 mg einmal täglich s.c. mit UFH, 5.000 I.E. dreimal täglich, verglichen. Die Inzidenz tiefer Venenthrombosen betrug 18,2% in der mit UFH und 14,7% in der mit dem NMH Enoxaparin behandelten Patientengruppe⁹.

Aus diesen Studien lässt sich schließen, dass chirurgische Tumorpatienten immer zur Hochrisikogruppe gerechnet werden müssen und zur Thromboseprophylaxe entweder UFH in einer Dosierung von 15.000 I.E. zwei- oder dreimal täglich oder NMH in einer Dosierung für Hochrisikosituationen verabreicht werden muss. Das bedeutet zum Beispiel, dass die jeweils höhere Dosierung der Präparate Dalteparin (Fragmin®P Forte) oder Enoxaparin (Clexane 40®) angewendet werden muss.

Zur Dauer der Heparin-Prophylaxe bei operativen Tumorpatienten gibt es neuere Studien, aus denen in Analogie zu großen orthopädischen Operationen (Hüft-, Knieprothese) abzuleiten ist, dass eine drei- bis vierwöchige Behandlung vorteilhaft ist. In einer doppelblinden Multicenterstudie erhielten 332 Patienten mit geplanter offener Malignom-Operation mit kurativer Zielsetzung in

der Bauch- oder Beckenregion Enoxaparin 40 mg/d zunächst über sechs bis zehn Tage. Nachfolgend wurde in einem Arm mit Enoxaparin in derselben Dosierung über weitere 21 Tage weiterbehandelt und in dem anderen Arm ein Placebo verabreicht. Zum primären Studienendpunkt, dem Auftreten einer VTE zwischen Tag 25 und 31, kam es bei 4,8% der durchgehend mit Enoxaparin behandelten Patienten und bei 12% der Patienten in der Placebogruppe. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen blieb nach drei Monaten mit 5,5% thromboembolischen Ereignissen in der Enoxaparingruppe und mit 13,8% in der Placebogruppe weiterhin bestehen³.

Auch in einer zweiten, ähnlich angelegten Studie konnte Rasmussen et al.³¹ zeigen, dass eine auf vier Wochen ausgedehnte Thromboseprophylaxe mit 5.000 I.E. Dalteparin im Vergleich zur einwöchigen Prophylaxe das Risiko einer VTE von 19,6% auf 8,8% senken und somit mehr als halbieren konnte. Die Rate der proximalen Thrombosen ließ sich in dieser Studie von 10,4% auf 2,2% senken.

Chemo- und Hormontherapie

Eine Vielzahl von Risikofaktoren führt bei Krebspatienten zu einem Zustand der Hyperkoagulabilität. Eine wichtige Rolle nehmen hierbei auch die Behandlung mit zytostatischen Chemotherapeutika (Einzelsubstanzen wie auch Kombinationen von Einzelsubstanzen), Hormone, anti-hormonell wirksame Substanzen, Strahlentherapie wie auch Wachstumsfaktoren ein¹⁷. Thromboserisiken nach Krebstherapie hängen unter anderem auch von Interaktionen der verabreichten Substanzen, vom Gewebstyp und Tumorstadium sowie von anderen Risikofaktoren wie Alter, Operation und Immobilisation ab. Obwohl allgemein akzeptiert ist, dass die Krebstherapie Auslöser für thromboembolische Ereignisse sein kann, sind die Thrombose auslösenden, pathogenetischen Mechanismen nur unzureichend aufgeklärt, da zusätzlich zum Gewebszerfall krankheits- und therapiebedingte Faktoren wie die Aktivierung und Erhöhung von Gerinnungsproteinen, Veränderungen der Inhibitoren und Endothelzellschädigungen neben der Freisetzung von Prokoagulanzen aus den Tumoren das Bild verwirren.

Die meisten Studien, die sich mit thromboembolischen Komplikationen unter Chemotherapie befassen, liegen

Tabelle 2

Nichtrisiko- und Risikopatienten für antithrombotische Therapie
<p>Nicht-Risikopatienten – Standardtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient von Tumorleiden geheilt. • Vollremission, d.h. keine nachweisbaren Tumormanifestationen. • Maligne Hodgkin- und Non-Hodgkinlymphome. • Primärtumoren ohne erkennbares Blutungsrisiko. • (z.B. Prostata, Mamma, Lunge, Pankreas, Dickdarm, Ovar, Uterus, Sarkome u.a.). • Ausschließlich ossäre Metastasen (z.B. Mammakarzinom). • Lymphknotenmetastasen, kleine (wenige) Leber- und Lungenmetastasen.
<p>Risikopatienten – dosisreduzierte Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gehirntumoren, Gehirnmetastasen. • Ulzerierend oder exophytisch wachsender Tumor (z.B. Magen, Darm, Harnblase, Niere). • Thrombozytopenie (< 50 000/μl). • Manifeste hämorrhagische Diathese. • Bekanntes Blutungsleiden.

bei Patientinnen mit Mammakarzinom vor. Einige dieser Studien mit relativ ähnlichen Ergebnissen sollen nachfolgend aufgeführt werden. Zur alleinigen Gabe des Antiöstrogens Tamoxifen bei nodal-negativen, Hormonrezeptor positiven Patientinnen (Stadium I) gibt es Daten aus einer Studie mit Tamoxifen versus Placebo. Das Risiko, eine Thromboembolie zu erleiden, betrug 0,9% in der Tamoxifen- und 0,2% in der Placebogruppe¹⁰. In einer kanadischen Studie erlitten 1,4% der unter einer adjuvanten Tamoxifentherapie stehenden nodal-positiven Patientinnen (Stadium II) eine VTE. Erhielten die Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie mit dem CMF-Schema plus Tamoxifen, so stieg die Rate tiefer Venenthrombosen auf 9,6%²⁹. Ähnliche Ergebnisse wurden in der NSAPP-B20-Studie in den USA erhoben. Tamoxifen allein führte bei 1,8% der nodal-positiven Frauen zur tiefen Venenthrombose, unter CMF plus Tamoxifen lag die Thromboserate bei 7,0%. Eine Studie mit prä- und postmenopausalen Patientinnen im Stadium II eines Mammakarzinoms, die entweder über 12 oder 26 Wochen eine Polychemotherapie erhielten, ergab eine Gesamthromboserate von 6,8%²⁰.

Saphner et al.³³ analysierten die Daten von sieben aufeinander folgenden Studien der „Eastern Cooperative Oncology Group“. Die adjuvante Chemotherapie von Mammakarzinom-Patientinnen im Stadium II (prä- und postmenopausal) ergab eine venöse und arterielle Gesamthromboserate von 6,8%. Bei prämenopausalen Patientinnen erhöhte die zusätzliche Gabe des Antiöstrogens Tamo-

xifen die Thromboseraten von 0,8% (Chemotherapie allein) auf 2,3% (Chemotherapie plus Tamoxifen). Bei den postmenopausalen Frauen erhöhte die Zugabe der Chemotherapie zu Tamoxifen die Thromboseraten von 2,3% auf 8,0%³³.

Die Thrombosen ereignen sich offensichtlich nur während der aktiven Chemotherapie und/oder Antiöstrogen-Therapie, nach Beendigung der Therapie kommt es zu einer raschen Reduktion der Thromboseraten²⁰. Nach Weitz et al.⁴² haben Frauen, die unter Tamoxifen stehen und zusätzlich eine Faktor-

V-Leiden-Mutation aufweisen, ein deutlich erhöhtes Thromboembolierisiko. Bei Patientinnen im Stadium IV eines Mammakarzinoms (metastasiertes Stadium), die sich einer Polychemotherapie unterziehen, beschrieb Goodnough et al.¹³ eine Thromboserate von 17%. In einer Mammakarzinom-Studie randomisierten Levine et al.²² 311 Patientinnen im Stadium IV in eine Gruppe (n = 152), die mit Beginn der Chemotherapie zusätzlich sehr niedrig dosiertes Warfarin erhielt („very low-dose warfarin“), und in eine Placebogruppe (n = 159). Die Warfarin-Dosierung betrug 1 mg über sechs Wochen und wurde nachfolgend an eine INR zwischen 1,3 und 1,9 angepasst. Die durchschnittliche INR lag bei 1,5 und die durchschnittliche Warfarin-Dosis, um dieses Ziel zu erreichen, lag bei 2,6 mg täglich. Die Thromboembolierate in der Placebogruppe betrug 7, während sie in der Behandlungsgruppe bei 1 lag (p = 0,03). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 85%. Zu größeren Blutungen kam es bei zwei Patientinnen der Placebogruppe und einer Patientin in der Warfarin-behandelten Gruppe.

Auch in einem anderen Zusammenhang, nämlich bei der Prophylaxe eines Verschlusses von zentralvenösen Kathetern, hat sich niedrig dosiertes Warfarin als effektiv erwiesen⁴.

Andere Karzinome, wie beispielsweise Gehirntumoren, Adenokarzinome (Pankreaskarzinom, fortgeschrittene, gastrointestinale Karzinome), sind sicherlich mit einem erhöhten Thromboembolierisiko assoziiert. Aus der Literatur liegen jedoch bisher wenig klare Zahlen vor, wie

hoch die Thromboseinzidenz nach Einleitung einer Chemotherapie bei diesen Neoplasien ist. Kürzlich wurde bei Patienten, die wegen eines metastasierten Pankreaskarzinoms chemotherapiert wurden gezeigt, dass eine prolongierte Thromboseprophylaxe mit 1 mg/kg Enoxaparin nach zwölf Wochen zu einer Reduktion der VTE von 14,5% auf 5% führte (Riess et al., 2009). Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die postoperativ chemotherapiert wurden, kam es in 17% der Fälle zu einer Thromboembolie⁴⁰. Die Einführung der neueren Substanzen Thalidomid und Lenolidamid bei der Behandlung des multiplen Myeloms führte bei den Patienten zu Thromboseinzidenzen von 20–30%, insbesondere, wenn diese Substanzen nicht nur mit Kortikosteroiden, sondern mit Zytostatika kombiniert wurden. Daher muss heute, insbesondere bei Kombinationen mit Thalidomid bzw. Lenolidamid eine medikamentöse Prophylaxe mit einem NMH empfohlen werden (Palombo et al., 2006).

Die Zahlen thromboembolischer Komplikationen unter Chemotherapie wie auch unter Hormontherapie oder Antihormontherapie liegen niedriger als die entsprechenden Zahlen nach operativen Eingriffen. Ein operativer Eingriff findet in der Regel an einem definierten Tag statt, die nachfolgende Thromboembolieprophylaxe kann somit zeitlich begrenzt werden, während sich die Chemo- oder Hormontherapie über Wochen und Monate erstreckt. Es fehlt somit in der onkologischen Therapie die Zäsur Operationstag mit nachfolgend für sieben bis 28 Tage erhöhtem Thromboserisiko. Dies hätte zur Folge, dass onkologische Patienten im Falle einer medikamentösen Thromboseprophylaxe über die Chemotherapie hinaus langfristig mit einer antithrombotischen Therapie belastet würden, sei es nun durch eine Therapie mit Cumarin-Derivaten oder auch eine durch eine parenteral zu verabreichende Heparin-Therapie. Obwohl im Falle einer Prophylaxe mit einem NMH nur eine subkutane Injektion täglich ohne Überwachung erforderlich ist, die Prophylaxe also logistisch recht einfach ist, gibt es derzeit noch keine klaren, auf Studien basierenden Richtlinien, die besagen, welche Patienten davon profitieren würden. Auch ist ungeklärt, ob die positiven Daten mit sehr niedrig dosiertem Warfarin beim Mammakarzinom²² auf andere Tumorentitäten übertragbar sind. Daher kann man zum jetzigen Zeitpunkt eine generelle medikamentöse

Thromboseprophylaxe nach Einleitung einer Chemotherapie oder hormonellen Therapiemaßnahmen noch nicht empfohlen. Letztendlich muss im Einzelfall entschieden werden, ob bei einem Patienten ein deutlich erhöhtes Thromboserisiko (Thrombose während vorangegangener Chemotherapie, spontane Thrombose, zusätzliche Thrombophilie) vorliegt und der Patient daher auch längerfristig eine prophylaktische Therapie mit einem NMH über die Dauer der Chemotherapie oder Hormontherapie erhalten sollte. Auch der mögliche Überlebensvorteil durch NMH, der auf Grund retrospektiver Analysen diskutiert wurde¹⁴, konnte in einer wichtigen prospektiven Studie nicht gesichert werden¹⁵, wenn auch eine Subgruppe von Patienten mit weniger malignem Verlauf möglicherweise vom Einsatz eines NMH profitierten.

Strahlentherapie

Zur Thromboseinzidenz während und nach Strahlentherapie gibt es außer einer älteren Studie mit niedrig dosiertem Heparin³⁹ keine publizierten größeren Studien. Patienten mit tumorösen Prozessen im kleinen Becken (Uteruskarzinom, Ovarialkarzinom, Sarkome, Rektumkarzinom), die sich einer palliativen Strahlentherapie unterziehen müssen, sind besonders dann durch eine Thromboembolie gefährdet, wenn der Tumor zur Kompression der abführenden großen Beckenvenen führt. Bei solchen Patienten, aber auch bei allen bettlägerigen oder immobilisierten Patienten ist eine prophylaktische Therapie mit NMH über die absehbare Dauer der Strahlentherapie zu empfehlen.

Prophylaxe bei Patienten mit Portsyste men

Aus einer Reihe von Studien geht hervor, dass die Entstehung katheterassoziierter Thromben bei Portsyste men wesentlich häufiger ist als klinisch vermutet. In Autopsien fanden sich bei etwa 40% von Patienten mit Subclavia-Kathetern thrombotische Veränderungen, die zu einer mehr als 50%igen Einengung des Gefäßvolumens führten. De Cicco et al.⁸ konnten bei 60–70% von Tumorpatienten an den Spitzen der Portkatheter sonographisch thrombotisches Material, meist Fibrinfäden, nachweisen. In der Mehrzahl der Fälle waren diese Thromben jedoch klinisch asymptomatisch, das heißt, es lag klinisch keine Thrombose der oberen Extremität vor

und der Katheter konnte zur Infusion und auch Aspiration von Blut benützt werden. Während in einer Studie mit sehr kleiner Fallzahl Monreal et al.²⁷ auf den Vorteil einer Prophylaxe mit einem NMH hinwiesen, konnten in einer Studie an 425 Patienten der Nutzen einer Prophylaxe nicht belegt werden. Die 425 Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, die 18 Wochen lang 5.000 I.E. Dalteparin oder Placebo erhielten. Nach 16 Wochen wurde eine Phlebographie oder Ultraschalluntersuchung angesetzt. Die Rate der katheterassoziierten Thrombosen war in beiden Gruppen mit 3,7% und 3,4% sehr niedrig³². Der Grund für die im Gegensatz zu früheren Berichten sehr niedrigen Thromboseraten mag an verbesserten Materialien für die Katheter und einer besseren Technik, also der größeren Erfahrung bei der Implantation der Portsyste me liegen. Somit ist eine generelle Prophylaxe nach Portimplantation nicht zu empfehlen. Sollte es jedoch bei einem Patienten bereits zu einer Katheterthrombose des Portsyste ms gekommen sein, sollte dieser durch eine Prophylaxe mit einem NMH oder auch einem Cumarin-Derivat vor einem weiteren thrombotischen Verschluss geschützt werden.

Behandlung venöser Thromboembolien

Da es ein großes Spektrum von Tumoren unterschiedlicher Herkunft gibt, die sich in einem sehr frühen wie auch fortgeschrittenen Stadium befinden können, die sich im Differenzierungs- und Metastasierungsmuster unterscheiden sowie Chemotherapie- oder auch krankheitsbedingt von einer Thrombozytopenie begleitet sein können, kann es keine allgemeingültige Empfehlung zur antithrombotischen Therapie von akuten Thromboembolien bei Patienten mit malignen Erkrankungen geben. Es ist ein Unterschied, ob ein Patient ausschließlich Knochenmetastasen aufweist oder ob Gehirnmetastasen oder ausgedehnte Lebermetastasen vorliegen. Es ist auch zu berücksichtigen, ob der Primärtumor beispielsweise in der Mamma oder im Bronchus lokalisiert ist, oder ob er exophytisch und blutend in das Lumen der Harnblase, des Magens oder eines Darmabschnitts hineinwächst. Es gibt somit Situationen, die eine normale Antikoagulation wie bei Nichttumorpate nten erlauben, und es gibt Situationen, die eine Antikoagulation ganz verbieten (z.B. blutende Gehirnmetastasen) oder auf Grund eines hohen Blutungsrisikos ei-

ne Antikoagulation nur in eingeschränktem Maße, das heißt mit deutlich reduzierter Dosierung, erlauben (z.B. Blasen tumor mit Makrohämaturie).

In Tabelle 2 sind orientierende Richtlinien zur antithrombotischen Therapie akuter Thromboembolien bei Patienten mit Neoplasien zusammengefasst.

Tumorpatienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko

Die Behandlung akuter Thromboembolien bei Tumorpatienten unterscheidet sich bei fehlender tumorbedingter Blutungsgefahr grundsätzlich nicht von der Behandlung von Nichttumorpate nten. Dies bedeutet, dass initial unfractioniertes oder niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosierung zu verabreichen ist, gefolgt von der oralen Antikoagulation.

UFH wird zunächst als Bolus in einer Dosierung von 5.000 I.E. i.v. verabreicht, nachfolgend als Dauerinfusion, zunächst etwa 30.000 I.E. über 24 Stunden oder angepasst an die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die das 1,5- bis 2fache des Kontrollwerts betragen sollte. Häufig wird die Beobachtung gemacht, dass einige Tumorpatienten hohe Mengen Heparin (> 40.000 I.E.) benötigen, um eine aPTT-Verlängerung in den therapeutischen Bereich zu erzielen. Es kommt hierbei zur „Dissoziation“ des zirkulierenden Heparin-Spiegels von der aPTT. Dieses Phänomen wird auch als Heparin-Resistenz bezeichnet. Man nimmt an, dass die Resistenz der aPTT-Verlängerung unter anderem durch erhöhte Spiegel von Gerinnungsfaktoren, insbesondere von Fibrinogen und Faktor VIII zu erklären ist. Es wird empfohlen, dass in solchen Fällen die Heparin-Wirkung durch einen Anti-Faktor-Xa-Nachweis gemessen werden sollte. Durch diese Maßnahme soll sich eine inadäquate Heparin-Erhöhung bei „therapeutischem“ Heparin-Spiegel vermeiden lassen²³. Exzessiv hohe Heparin-Dosierungen führen, auch wenn die aPTT nicht entsprechend verlängert ist, zu erhöhten Blutungsrisiken²⁵.

Nachdem in den vergangenen 15 Jahren in einer Reihe von Studien gezeigt werden konnte, dass NMH in der Initialbehandlung von akuten tiefen Venenthrombosen genau so effektiv wie UFH sind^{16, 21, 38}, können NMH zur Initialbehandlung auch bei Tumorpatienten in einer gewichtsadaptierten Dosierung oder

Tabelle 3

Dosierungen der NMH zur Therapie von tiefen Venenthrombosen
Certoparin (Mono-Embolex®8000I.E. Therapie) 2 x 8.000 I.E./d. s.c.
Enoxaparin (Clexane®) 2 x 1 mg/kg/d s.c.
Nadroparin (Fraxiparin®) 2 x 87,5 I.E./kg/d s.c. (Faxodi®), 1 x 175 I.E./kg/d s.c.
Tinzaparin (innohep® 20.000 Anti-Xa I.E./ml) 1 x 175 Anti-Xa I.E./kg/d s.c.
Keine Zulassung in Deutschland (aber in Österreich, Schweiz): Dalteparin (Fragmin®) 1 x 200 I.E./kg/d s.c.

gewichtsunabhängig (Certoparin) nach den Richtlinien der Hersteller eingesetzt werden. Die Analyse der Daten der 405 Tumorpatienten in den drei oben aufgeführten Studien ergab, was die Studienendpunkte anbelangte, keine Unterschiede, ob nun die Patienten mit UFH unter Berücksichtigung der aPTT-Verlängerung oder mit NMH ohne Laborüberwachung behandelt wurden²⁴. Für den Einsatz von NMH sprechen jedoch die fehlende Notwendigkeit einer Laborüberwachung wie auch der Verzicht auf eine mehrtägige Dauerinfusion, da NMH, auch wenn sie therapeutisch dosiert werden, nur ein- bis zweimal täglich subkutan injiziert werden müssen. Dies bedeutet, dass in besonderen Fällen die Behandlung auch ambulant oder zuhause eingeleitet werden kann, was für viele Tumorpatienten, die heute zunehmend ambulant oder in Tageskliniken behandelt werden, sehr vorteilhaft ist und ihre Lebensqualität verbessert. Behandlungsmöglichkeiten mit NMH bestehen auch grundsätzlich, wenn kleinere Lungenembolien, die nicht hämodynamisch wirksam sind, dokumentiert wurden. NMH waren im Vergleich zu UFH auch bei der Behandlung von Lungenembolien ebenbürtig^{36, 38}. Die empfohlenen Dosierungen für NMH zur Behandlung tiefer Venen-thrombosen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

NMH zur Therapie von VTE

Die Dauer der Heparin-Therapie sollte im Normalfall nur fünf bis sieben Tage betragen, da die oralen Antikoagulanzen, sei es Phenprocumon oder Warfarin, schon am Tag 1 oder 2 nach Diagnosestellung eines thromboembolischen Ereignisses eingesetzt werden sollten, so dass eine Einstellung auf eine INR zwischen 2,0 und 3,0 spätestens am Tag 7 möglich ist. Nur in solchen Fällen, in denen nachfolgend noch diagnostische Eingriffe mit Entnahmen von Gewebs-

proben oder Operationen vorgesehen sind, sollte aus Gründen der Praktikabilität die Antikoagulation mit Heparin längerfristig fortgesetzt werden.

In der 2003 veröffentlichten CLOT-Studie¹⁸ konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass das NMH Dalteparin Warfarin in der Therapie von venösen Thromboembolien bei Tumorpatienten

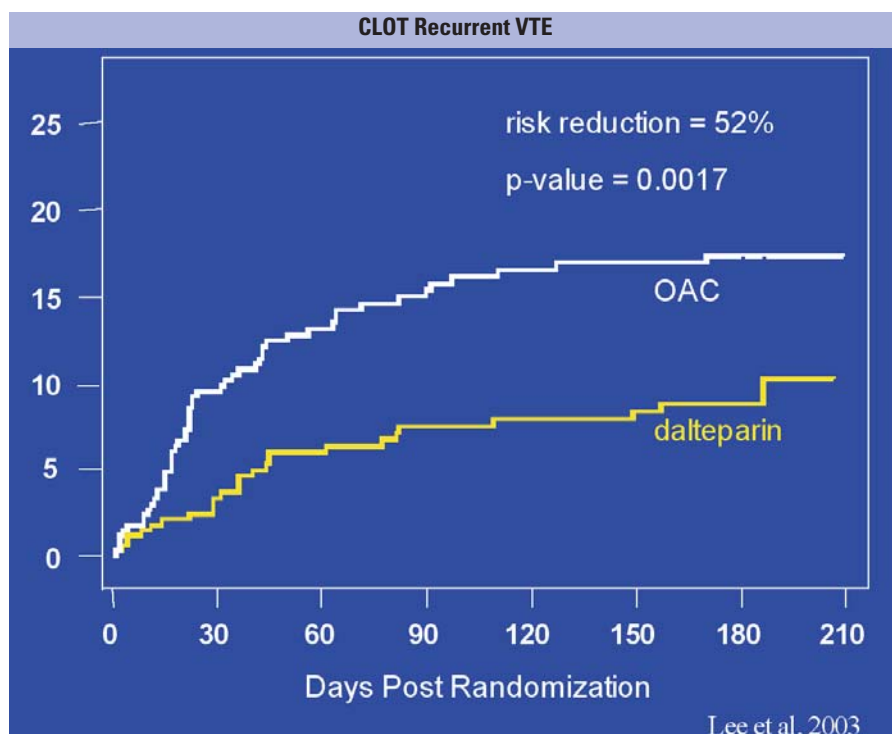
signifikant überlegen war. In dieser Studie von sechsmonatiger Dauer wurden 336 Patienten mit therapeutischen Dosen von Dalteparin (200 I.E./kg täglich) behandelt, 336 Patienten mit Warfarin mit einem Ziel-INR von 2,5. Die Dosierung von Dalteparin wurde nach vier Wochen um 25% reduziert.

53 Patienten (17,4%) unter Warfarin, aber nur 26 Patienten unter Dalteparin (8,8%) erlitten innerhalb der Studienzeit von sechs Monaten eine Rezidivthrombose (Abb. 1). Die Blutungskomplikationen unterschieden sich in beiden Gruppen nicht. Vergleichbar günstige Ergebnisse zugunsten von Tinzaparin über 84 Tage im Vergleich zu Warfarin wurden von Hull et al. (2006) berichtet. Zu Rezidivthrombosen kam es bei 7% der Patienten unter Tinzaparin und bei 16% unter Warfarin.

Tumorpatienten mit erhöhtem Blutungsrisiko

In Tabelle 2 sind in der unteren Hälfte die klinischen Situationen aufgeführt, die bei konventioneller Antikoagulation ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko erwarten lassen. Blutungen unter oralen Antikoagulanzen hängen weitgehend von der Intensität und Dauer der Antikoagulation ab, hinzu kommen jedoch noch patientenspezifische Faktoren wie das Alter der Patienten, die Art der Erkrankung, Komorbidität sowie der zusätzliche Einsatz von Medikamenten, die zur Hemmung der Plättchenfunktion führen. Hierbei handelt es sich bei Tumorpatienten häufig um nichtsteroidale Antiphlogistika. In einer großen retrospektiven Analyse an Tumor- und Nichttumorpatienten betrug die kumulative Rate größerer Blutungen nach zwölf Monaten 5,3% und nach 24 Monaten 10,6%¹¹. Eine Multivarianz-Analyse ergab bei Vorliegen eines Tumors ein vierfach höheres Risiko, eine Blutung zu erleiden. Eine andere Studiengruppe kam zu dem Schluss, dass ein Tumorleiden einen unabhängigen Risikofaktor von 2,5 für Blutungskomplikationen darstellte⁴³. Im Gegensatz zu den oben genannten Befunden fanden Prandoni et al.³⁰ in einer prospektiven Kohortenstudie an 355 Patienten mit einem ersten thromboembolischen Ereignis während der ersten drei Monate keine signifikanten Unterschiede hin-

Abbildung 1



Anzeige Plus 26

sichtlich größerer Blutungen zwischen Tumor- und Nichttumorpatienten. Ein Verzicht auf eine Antikoagulation bei Risikopatienten mit akuter Thrombose würde ein ungebremstes Thrombuswachstum nach proximal und die Entstehung von Lungenembolien begünstigen. Um dieser Gefahr entgegenzuwirken, wird man in der Akutphase auf unfractioniertes oder niedermolekulares Heparin in einer dem Blutungsrisiko angepassten reduzierten Dosierung zurückgreifen müssen. Die Dosierung wird hierbei bei sehr hohem Blutungsrisiko im Bereich der Prophylaxedosis, bei weniger ausgeprägtem Risiko aber höher liegen (etwa 50% der therapeutisch üblichen Dosierung). In bestimmten Fällen mag es auch möglich sein, kurzfristig unter engmaschiger klinischer Überwachung eine nahezu therapeutisch wirksame Dosierung des Heparins zu verabreichen. Auf Grund der Blutungsrisiken, die mit der Dauer der Behandlung zunehmen, wird jedoch der Übergang auf orale Antikoagulanzen problematisch. Daten zur Effektivität einer „Very-low-dose-Warfarin“-Therapie wie im Falle der Prophylaxe (s.o.) gibt es bei Tumorpatienten nicht. Auf Grund der Tumor-Thrombophilie ist auch nicht zu erwarten, dass eine orale Antikoagulanzen-Therapie mit einem INR < 2 wirksam sein kann. Die Blutungsrisiken verbieten jedoch eine längerfristige orale Antikoagulanzen-Therapie mit einem Ziel-INR, der im Bereich von 2 bis 3 liegt. Seit Einführung der NMH zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen haben diese sich in der Langzeittherapie von Tumorpatienten mit Blutungsrisiken auf Grund ihrer bekannten Vorteile als besonders bedeutsam erwiesen. Von wichtiger praktischer Bedeutung für die Patienten ist die Möglichkeit, mit einer einzigen subkutanen Injektion pro Tag auszukommen. In der oben aufgeführten CLOT-Studie konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass das NMH Dalteparin in therapeutischer Dosis dem Warfarin deutlich überlegen war, selbst wenn die Dosierung nach vier Wochen um 25% reduziert wurde¹⁸.

Aber auch niedrigere Dosen scheinen protektiv zu sein. Offensichtlich kann nach einer initial mehrtägigen therapeutisch wirksamen Heparin-Dosis auch ein dosisreduziertes NMH das Auftreten von Rezidivthrombosen weitgehend verhindern. So verglichen Pini et al.²⁸ den Stellenwert des NMH Enoxaparin mit Warfarin zur Frage der Verhütung einer

Rezidivthrombose über den Zeitraum von drei Monaten. Initial erhielten die 187 Studienpatienten die volle therapeutische Dosis von UFH über zehn Tage. Nachfolgend wurde in randomisierter Weise eine Gruppe mit 40 mg Enoxaparin s.c. einmal täglich und die andere Gruppe mit Warfarin (Ziel-INR von 2,0-3,5) behandelt. Der mittlere INR lag bei 2,7. Nach der dreimonatigen Behandlungszeit kam es bei sechs der NMH-Patienten und bei vier der Warfarin-Patienten zu einem Rezidiv der Thrombose. Zu Blutungen kam es bei vier der Enoxaparin-Patienten, aber bei zwölf der Warfarin-Patienten. Das et al.⁷ führten zwei Jahre später eine ähnliche Studie durch. Nach initialer Therapie mit UFH in therapeutischer Dosierung über zehn Tage wurden 107 Patienten in einer offenen prospektiven Studie in zwei Behandlungsarme randomisiert. Während die eine Hälfte der Patienten 5.000 I.E. des NMH Dalteparin erhielt, wurde die andere Hälfte standardmäßig mit Warfarin behandelt wobei der Ziel-INR 2,0 bis 3,0 betragen sollte. Zu Rezidiven kam es in der NMH-Gruppe bei drei Patienten und in der Warfarin-Gruppe bei einem Patienten. Blutungen traten bei keinem Patienten in der NMH-behandelten Gruppe und bei fünf Patienten in der Warfarin-behandelten Gruppe auf. Somit konnte mit beiden Studien gezeigt werden, dass nach initial adäquater Heparinisierung niedrig dosierte NMH einer therapeutisch wirksamen oralen Antikoagulanzen-Therapie nahezu ebenbürtig waren, während Blutungskomplikationen unter NMH wesentlich seltener auftraten. Eine subkutane Therapie mit einem NMH kann bei gegebener Indikation auch über Wochen oder sogar Jahre durchgeführt werden. So wird in einer Publikation des Jahres 1997 von vier Patienten mit ausgedehnten tumorbedingten Thrombosen berichtet, die über 5, 6, 26 und 27 Monate 30 mg Enoxaparin s.c. zweimal täglich erhielten, ohne dass es im Behandlungszeitraum zu einem Rezidiv gekommen wäre⁴¹.

In einigen Hochrisikosituationen werden jedoch sogar NMH in prophylaktischer Dosierung kontraindiziert sein. Diese Situationen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

In diesen Hochrisikosituationen muss man sich unter Umständen auf alleinige

Hochrisikosituationen mit Kontraindikationen gegenüber jeglicher antithrombotischen Therapie
<ul style="list-style-type: none"> • Zustand nach frischen Operationen von Hirntumoren, Hirnmetastasen oder anderen ZNS-Tumoren • Akut blutende Tumoren im GI-Bereich (Magen, Darm) • Akut blutende Tumoren im Urogenitalbereich (Niere, Blase, Uterus) • Blutungen bei sehr niedrigen Thrombozyten (< 20 000/µl) • z.B. Leukämien, nach intensiver Chemotherapie (Hochdosistherapie)

physikalische Maßnahmen beschränken, beispielsweise Kompressionsverbände. Bei rezidivierenden Lungenembolien kommt dem Vena-cava-Filter als einzige Behandlungsmöglichkeit eine wichtige Bedeutung zu³⁴.

Rezidivierende Thrombosen

Patienten mit malignen Erkrankungen haben, solange die Grundkrankheit andauert, ein deutlich erhöhtes Risiko, an einer Rezidivthrombose zu erkranken. In retrospektiven Studien werden bei Patienten mit unterschiedlichen Malignomen und auch Tumorstadien Rezidivraten, die zwischen 11% und 42% liegen, angegeben^{5, 24}. In einer Subgruppe von 58 Patienten mit Neoplasien kam es nach Prandoni et al. [30] in den ersten drei Monaten bei 10,3% der Patienten zu einem Thromboserezidiv, während dies bei Nichttumorpatienten in 4,7% der Fall war (p = 0,12). Unter Berücksichtigung eines gut eingestellten INR lag die Rezidivrate für Tumorpatienten bei 8,6% und für Nichttumorpatienten bei 1,3% (p < 0,01). Die Analyse von drei großen randomisierten Studien, in der UFH gegenüber NMH in der Akutphase verglichen wurde, ergab für die Karzinompatienten nach drei Monaten Warfarin-Therapie eine Thromboserezidivrate von 10%, während bei Patienten ohne Karzinom in 4% eine Rezidivthrombose auftrat^{16, 21, 38}.

Bislang gibt es keine Studien zur Frage der Dauer der Antikoagulanzen-Therapie bei Tumorpatienten. Es gibt jedoch Studien, die der Frage der notwendigen Dauer der Antikoagulanzen-Therapie nach tiefen Venenthrombosen jeglicher Ursache nachgehen. Hierbei konnte unter anderen Schulman et al.³⁵ zeigen, dass für Patienten mit anhaltender Thrombophilie das Risiko einer Rezidivthrombose wesentlich höher als für Patienten ohne anhaltende Thrombophilie (sog. sekundäre Thrombose) war. Patienten mit anhaltender Thrombophilie profitierten

von einer zweijährigen Antikoagulation mehr als von einer sechsmonatigen Antikoagulation, wobei das Blutungsrisiko bei zwei Jahren Dauer nur gering erhöht war. Sofern ein Tumor nicht kurativ behandelbar ist, wird auch die tumorbedingte Thrombophilie durch unter anderem Freisetzung prokoagulatorischer Tumorsubstanzen, Chemotherapeutika und Immobilisation anhalten. Aus diesem Grund muss für Tumorpatienten, wenn sich nicht durch die Tumorprogression neue Kontraindikationen ergeben, eine längerfristige Antikoagulation empfohlen werden.

Fibrinolytische Therapie bei Tumorpatienten?

Eine systemische fibrinolytische Therapie zur Fibrinolyse von tiefen Venenthrombosen im Oberschenkel oder Beckenbereich sollte nur bei kurativ behandelten Patienten mit guter Langzeitprognose unter Berücksichtigung der Indikationen und Kontraindikationen in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten

mit manifestem Tumorleiden ist einerseits die akute Blutungsgefahr zu berücksichtigen, andererseits sollte bedacht werden, dass viele dieser Patienten an einer unheilbaren Erkrankung leiden und wahrscheinlich den Benefit einer erfolgreichen Lyse, das heißt die Verhinderung eines postthrombotischen Syndroms, gar nicht mehr erleben.

Diese Einschränkungen gelten nicht für die akute, fulminante Lungenembolie. Auch bei einer eingeschränkten Lebenserwartung ist es zu rechtfertigen, eine lebensbedrohliche Lungenembolie durch eine einstündige hoch dosierte Lysetherapie in Anlehnung an die bekannten Schemata, die beim Myokardinfarkt zur Anwendung kommen, zu therapieren (z.B. 1,5 Mio. E. Streptokinase oder 100 mg r-tPA über eine Stunde). Hierbei können sogar so genannte relative Kontraindikationen in Kauf genommen werden. Diese Überlegungen gelten natürlich nicht für terminal kranke Tumorpatienten, bei denen es nicht selten im Finalstadium zu einer Lungenembolie kommen kann.

Einen wichtigen Stellenwert in der Onkologie haben Fibrinolytika bei der möglichen Wiedereröffnung von verschlossenen zentralvenösen Kathetern oder Portsystemen. Sofern der thrombotische Verschluss dieser Verweilkatheter nicht Tage, sondern Stunden zurückliegt, ist es in einem Teil der Fälle möglich, durch die lokale Infusion von Fibrinolytika (z.B. 20.000 E. Urokinase) und unter leichtem Druck eine Wiedereröffnung zu bewerkstelligen. Eine nachfolgende prophylaktische Heparinisierung mit NMH zur Vermeidung eines Re-Verschlusses ist indiziert.

Literatur beim Verfasser

*Prof. Dr. Erhard Hiller
Hämato-onkologische Gemeinschaftspraxis am Rotkreuzplatz
Winthirstraße 7, D-80639 München
Tel.: +49/173/88 50 924
erhard.hiller@gmx.de*

Therapiebeginn: schon ab Herbst möglich

Mit der Gräser-Tablette Grazax® steht neben der subkutanen bzw. sublingualen Immuntherapie in Tropfenform eine weitere effektive Behandlungsoption für Gräserpollenallergiker zur Verfügung. Die spezifische Immuntherapie greift direkt in den Krankheitsprozess ein und bekämpft damit neben den Symptomen vor allem die Ursache der Allergie.

Therapiebeginn: schon ab Herbst möglich

„Damit die Gräser-Tablette bereits ab dem ersten Tag der nächsten Pollensaison optimal wirken kann, sollte mindestens zwei, besser aber drei bis vier Monate vor dem Start des Gräserpollenfluges mit der täglichen Einnahme begonnen werden.“, erklärt Frau Prim. Emminger, Ärztliche Leiterin des Allergieambulatorium Rennweg Wien. Das bedeutet: Das beste Ergebnis erzielt man, wenn die belastungsfreien Herbst- und Wintermonate genutzt werden. Entsprechend den Empfehlungen der WHO für die spezifische Immuntherapie beträgt die optimale Behandlungsdauer drei Jahre auch über die Wintermonate.“ Grazax® ist außerdem die einzige Gräser-Tablette mit fortgesetzter Wirksam-

keit auch noch zwei Jahre nach Therapieende¹.

Zulassung auch für Kinder

Seit Anfang 2009 steht die innovative Therapieoption auch Kindern und Jugendlichen ab fünf Jahren zur Verfügung. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zeigten, dass auch bei Kindern eine deutliche Reduktion der Heuschnupfen-Symptome sowie einen verminderten Verbrauch an symptomlindernden Medikamenten erreicht werden konnte. Sogar Asthmasymptome wie Giemen, Husten, Kurzatmigkeit etc. und die Anzahl der Tage mit Asthmasymptomen konnten signifikant (jeweils um mehr als 60%) reduziert werden².

Verbesserte Lebensqualität

Die durch Rhinokonjunktivitis ausgelösten Symptome verursachen erhebliche Einbußen an Lebensqualität. Sozial-, Schul- bzw. Berufsleben sowie die Schlafqualität sind durch die Erkrankung beeinträchtigt. Die Patienten fühlen sich müde und abgeschlagen, eingeschränkte Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit sind die Folge. Auch hier kann die Gräser-Tablette durch die nachgewiesene anhaltende Symptomkontrolle punkten: 82 Prozent der mit der Gräser-Tablette behandelten Patienten gaben bereits im ersten Behandlungsjahr an, dass sie sich „besser“ oder „viel besser“ fühlten. (49 Prozent über Plazebo³).

„Für welche Patienten kommt die Gräser-Tablette am ehesten in Frage?“

Für welche Patienten kommt die Gräser-Tablette am ehesten in Frage?

Besonders für Patienten, bei denen die symptomatische Therapie allein nicht für eine Beschwerdefreiheit ausreicht sowie für jene mit Spritzenangst oder wenig Zeit für den regelmäßigen Arztbesuch ist die sublinguale Tablette eine echte Alternative zur Impfung.

Grazax® ist für Pulmologen, HNO-Ärzte, Pädiater und Dermatologen (OPII) frei verschreibbar. Die Folgeverschreibungen kann auch der Allgemeinmediziner übernehmen. *FB*

Literatur

1. Durham SR et al. Allergy 2010; 65 (Suppl 92): Abstract 1875
2. Bufe A et al., J Allergy Clin Immunol 2009;123:167-73
3. Dahl R et al., J Allergy Clin Immunol 2006;118(2):434-40

Neues zum atopischen Ekzem/Neurodermitis



Univ.-Prof. Dr. Tamara Kopp

Das atopische Ekzem (AE) ist eine chronisch oder chronisch-rezidivierend verlaufende, entzündliche Hauterkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch gerötete, schuppige, sehr trockene und juckende Haut. Die betroffenen Personen leiden sehr unter dieser Erkrankung und haben oft eine erheblich beeinträchtigte Lebensqualität. Die Ursache des AE ist noch nicht völlig geklärt. Ein Zusammenspiel aus genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen und immunologischen Veränderungen wird bei der Entstehung dieser Erkrankung als wichtig erachtet.

Epidemiologie

In der westlichen Welt leiden bis zu 20% der Kinder an dieser schubhaft verlaufenden Krankheit. Bei vielen Kindern kommt es aber mit zunehmendem Alter, besonders mit Eintritt in die Pubertät, zu einer dauerhaften Remission der Krankheit. Statistiken belegen, dass etwa 40% der an AE leidenden Kinder die Erkrankung mit zunehmendem Alter überwinden, während andere sie ihr ganzes Leben behalten. Bei den Erwachsenen sind 3–5% betroffen. Ein Beginn im Erwachsenenalter ist selten (Late onset atopic dermatitis).

Atopie und atopischer Marsch

Ein wesentlicher Punkt ist, dass das AE häufig mit Typ-I-Allergien wie allergische Rhinoconjunctivitis und allergisches Asthma vergesellschaftet ist. Diese Konstellation wird als Atopie beschrieben. Darunter versteht man eine genetisch bedingte Neigung Typ-I-Überemp-

findlichkeitsreaktionen zu entwickeln. So bilden sich bei 70–90% aller AE-Patienten spezifische IgE-Antikörper gegen an und für sich harmlose Umweltallergene. Untersuchungen haben gezeigt, dass Kinder mit AE ein erhöhtes Risiko haben, später im Leben respiratorische Allergien (allerg. Rhinoconjunctivitis und allergisches Asthma) zu entwickeln. Diese Entwicklung wird als „atopischer Marsch“ bezeichnet. Es ist daher wichtig, die Eltern von Kindern mit AE über diesen Zusammenhang aufzuklären, so dass diese auf erste Anzeichen einer allergischen Rhinoconjunctivitis und Asthma achten.

Klinik und Diagnose

Das klinische Erscheinungsbild des AE ist altersspezifisch. Während der ersten Lebensmonate kann sich eine gelbe Schuppenkruste am Capillitium bilden (Milchschorf). Die Erkrankung kann sich dann im Kleinkindesalter auf Gesicht und Streckseiten der Extremitäten ausbreiten. Danach entwickelt sich das typische Beugeneckzem. Häufig findet man als Folge von Juckreiz und Kratzen eine Lichenifikation der Haut.

Die Diagnosestellung des AE erfolgt klinisch. Als Hilfestellung wurden von Hanifin und Rajka exakte diagnostische Kriterien entwickelt. Demzufolge sind drei der vier Hauptkriterien nötig: Juckreiz, typische Morphologie und Verteilung der Hautläsionen, chronisch oder chronisch-rezidivierender Verlauf und positive Eigen- oder Familienanamnese für atopische Erkrankungen, zusätzlich zu mindestens drei von 21 Minor Kriterien.

Juckreiz und Neigung zu Infektionen

Zu den wesentlichen Merkmalen des AE zählt der quälende Juckreiz, der durch eine niedrige Juckreizschwelle erklärt wird. Umweltallergene wie Hausstaubmilben und irritierende Substanzen verschlimmern den „Itch-Scratch-Circle“ (Juck-Kratz-Zirkel). Am Ende steht die aufgeriebene, oft blutig aufgekratzte Haut. Dort siedeln sich Bakterien, Viren und Pilze an, führen zu Infektionen, die wiederum das Immunsystem massiv stimulieren und zu einem Schub führen können.

Barrieredefekt und genetische Prädisposition

Ganz typisch für die Erkrankung ist die trockene Haut. Grundlage der Symptomatik ist eine geschwächte Barrierefunktion der Epidermis. Die Ursache des Barrieredefekts liegt einerseits bei einem Mangel an Stratum-corneum-Lipiden wie Ceramid und Lipiden und andererseits an einem genetisch bedingtem Funktionsverlust von Filaggrin, einem Strukturprotein des Stratum corneums. Die Patienten leiden an einem Permeabilitätsbarrieredefekt. Die Feuchtigkeit kann nicht in der Haut gehalten werden, so dass diese austrocknet. Der Barrieredefekt begünstigt ein perkutanes Eindringen von Umweltallergenen und pathogenen Keimen und in der Folge die Entwicklung von allergischen Reaktionen und Infektionen.

Darüber hinaus bestehen bei Patienten mit AE ein Defekt der antimikrobiellen Barriere und eine erhöhte Infek-

tionsanfälligkeit für *S. aureus*, Herpes simplex und Malassezia. Ein wichtiger Aspekt hierbei sind Studien, die eine Verminderung an natürlich in der Haut vorkommenden antimikrobiellen Peptiden (z.B. α -Defensin und Cathelicidin) bei Patienten mit AE im Vergleich zu gesunden Personen aufzeigen.

Schon lange ist bekannt, dass das AE auf dem Boden einer genetischen Prädisposition entsteht. Zwei Drittel der Patienten weisen eine familiäre Vorgeschichte auf. Darüber hinaus zeigen Zwillingsstudien eine Konkordanz von 80% bei homozygoten und 30% bei dizygoten Zwillingen. Ein polygener Vererbungsmodus wurde vorgeschlagen. Genetische Studien zeigten den Einfluss von multiplen Mediatoren der atopischen Entzündung auf. Bis dato sind die „loss of function“-Mutationen des Filaggringens der bedeutendste genetische Defekt. Diese finden sich bei 18–47% aller getesteten europäischen Patienten mit AE und sind somit der wichtigste genetische Risikofaktor für die Entwicklung eines AE.

Zusätzlich beeinflussen endogene Faktoren wie Stress den Ausbruch und Verlauf der Erkrankung.

Therapie

Information und Aufklärung

Die Aufklärung der Patienten ist eine wichtige Säule in der Patientenführung und ermöglicht den Aufbau von Vertrauen zwischen Arzt, Patient und Familie. Den Patienten sollte eine strukturierte Neurodermitisschulung angeboten werden und folgende Punkte umfassen:

- Genetische Disposition,
- Behandlung der Trockenheit der Haut,
- Vermeidung von Triggerfaktoren,
- Vermeidung von Schwitzen,
- Maßnahmen gegen Innenraumallergien,
- Reduktion der Pollenexposition,
- Information zur Wirkung von Sonne,
- Vermeidung von bakteriell kontaminierten Umweltgegenständen,
- Vermeidung von Kontakt mit Menschen mit aktivem Herpes simplex,
- Information zu Vakzinierungen und
- Information zur Ernährung.

Die Therapie des AE richtet sich nach der Schwere der Symptome und wird individuell angepasst. Als Anhaltspunkt dient ein Stufenschema (Abb. 1).

Basispflege

Ein besseres molekulares und biochemisches Verständnis der Faktoren die der „trockenen Haut und der Allergieneigung“ zugrunde liegen wird zukünftig zu einer Verbesserung topischer Medikamente und zur Reparatur des Barriersystems führen.

Die tägliche Basispflege soll zweimal täglich angewendet werden und dient der Stabilisierung der Bar-

rierefunktion der Haut. Bei der Auswahl der Pflegecreme soll darauf geachtet werden, dass diese rückfettend ist und ca. 5% Urea beinhaltet. Produkte die Erdnussöl beinhalten, sollten aufgrund des allergenen Potentials gemieden werden. Darüber hinaus sollen unspezifische Triggerfaktoren vermieden werden. Topische reaktive, antientzündliche Therapie mit Glukokortikoiden und Calcineurininhibitoren

Zum Management von Schüben wird eine antiinflammatorische Behandlung mit topischen Glukokortikoiden und topischen Calcineurininhibitoren empfohlen. Topische Kortikosteroide bleiben die Hauptstütze der Therapie. Bei bestimmten Lokalisationen (Gesicht, Achseln, inguinal, Genitalregion), bei unzureichendem Ansprechen auf topische Kortikosteroide und im Langzeitmanagement sind die topischen Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus zu bevorzugen.

Topische Erhaltungstherapie mit Tacrolimus

Seit 2009 ist topisches Tacrolimus zur Erhaltungstherapie des AE bei Erwachsenen (0,1%) und Kindern (0,03%) zugelassen. Bei dieser proaktiven Behandlung wird Tacrolimus nach erfolgreicher Behandlung zweimal wöchentlich im Sinne einer Schubprophylaxe weiter verabreicht. Basis dieser Zulassung waren zwölfmonatige Studien bei Erwachsenen und Kindern, die unter Erhaltungstherapie erstens eine deutlich geringere Anzahl an Exazerbationen und zweitens eine deutlich längere Zeitspanne bis zum Auftreten der ersten Exazerbation zeigten und daher von der EMA

als klinisch effektiv und als kosteneffektiv evaluiert wurden.

Systemische antientzündliche Therapie

Eine systemische antientzündliche Behandlung sollte einzig bei sehr schweren Fällen zur Anwendung kommen. Systemische Kortikosteroide sind schnell wirksam, dürfen aber aufgrund der Nebenwirkungen nur kurzfristig angewendet werden. Darüber hinaus haben sich Cyclosporin A (3–5 mg/kg/Tag) und Azathioprin (2,5 mg/kg/Tag) als wirksam erwiesen. Alternativ konnte in kleinen Studien die Wirksamkeit von Mycophenolat Mofetil nachgewiesen werden.

Antimikrobielle Therapie mit DermaSilk

Patienten mit AE leiden aufgrund Ihres Barrieredefekts und der endogenen mikrobiellen Abwehrschwäche der Haut unter mikrobiell-bedingten Exazerbationen. DermaSilk (= AEGIS) ist eine speziell mit einer quaternären Ammoniumbase behandelte Seidenbekleidung, die Bakterien sowie Schimmel- und Hefepilze bindet und tötet und dadurch mikrobiell-bedingte Exazerbation reduziert. Es ist ein dauerhaft wirksames, antimikrobielles Material und sicher im Gebrauch. Studien zeigten wiederholt eine signifikante Verbesserung der Hautsymptomatik und eine Linderung des Juckreizes durch DermaSilk. Auch bei Kindern mit AE ist der Gebrauch von DermaSilk erstaunlich effektiv und vergleichbar mit einer modernen topischen Kortikosteroidbehandlung. Aufgrund der guten Studienergebnisse wird es in der Positionsarbeit zur Diagnose und Therapie des AE der European Academy of Dermatology and Venerology (2009) therapeutisch empfohlen.

Andere begleitende Therapien

Eine adjuvante Phototherapie kann das Erscheinungsbild des AE verbessern, die bakterielle Kolonisierung vermindern und den Verbrauch von topischen antientzündlichen Medikamenten reduzieren. Antibiotika und Virostatika sind bei Anzeichen einer bakteriellen Superinfektion und Eczema herpeticatum indiziert. Adjuvant können systemische Antihistaminika zur Erleichterung des Juckreizes verabreicht werden.

Biologika und Probiotika

Biologika

Bis dato gibt es einzelne Pilotstudien und Fallberichte zum Effekt von verschiedenen Biologika bei schweren therapieresistenten Patienten mit AE. Repräsentative randomisierte Studien fehlen. Daher kann diesbezüglich keine Empfehlung gegeben werden.

Probiotika

Therapieregime mit Probiotika zielen darauf ab, die Mikroflora im Darm zu modulieren und so eine „allergieprotektive“ T-Helfer-1-Immunantwort statt einer „allergiepermissiven“ T-Helfer-2-Immunantwort zu stimulieren. Leider konnte nach ersten vielversprechenden Ergebnissen kein nützlicher Effekt bestätigt werden.

*Univ.-Prof. Dr. Tamara Kopp
Univ.-Klinik für Dermatologie
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien
Tel: +43/1/40 400-77 05, Fax: Dw -75 74
tamara.kopp@meduniwien.ac.at*

Abbildung 1

Stufentherapie des atopischen Ekzems			
Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4
trockene Haut	leichte Ekzeme	moderate Ekzeme	persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme
			■ systemische Therapie (z.B. Cyclosporin A)
			■ äußerliche Behandlung mit Glucocorticoiden der Klasse 2 und 3 und/oder Calcineurinhemmern
			■ antiseptische Wirkstoffe ■ Behandlung des Juckreizes ■ äußerliche Behandlung mit Glucocorticoiden der Klasse 1 und 2 (äußerlich) und/oder Calcineurinhemmern
			■ Basispflege der Haut ■ Vermeidung und Reduktion von Provokationsfaktoren

Atopische Dermatitis

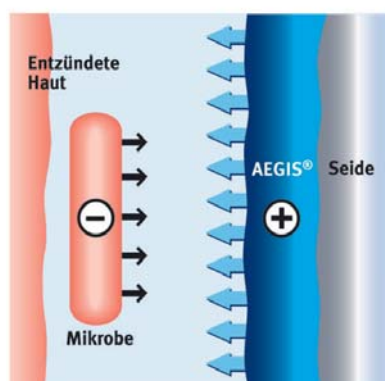
Medizinische Seide DermaSilk® schützt empfindliche Haut

Die medizinische Spezialseide DermaSilk kann durch ihr besonderes Wirkprinzip quälenden Juckreiz rasch stoppen, die Wundheilung beschleunigen und schmerzhafte Entzündungen verhindern. Studien an den Universitätskliniken in Wien, Zürich und Bologna zeigen u.a., dass die Wirkung der DermaSilk-Unterbekleidung mit jener von Kortison vergleichbar ist. Die Kombination aus Sicherheit, Wirksamkeit und Tragekomfort überzeugte auch die wissenschaftliche Vereinigung der europäischen Dermatologen (EADV). Im neuen Positionspapier der Arbeitsgruppe ETFAD (European Task Force on Atopic Dermatitis) wurde die Spezialseide deshalb als Behandlungsoption ab leichten Ekzemen empfohlen¹.

Wirkprinzip: Kurzschluss für Keime

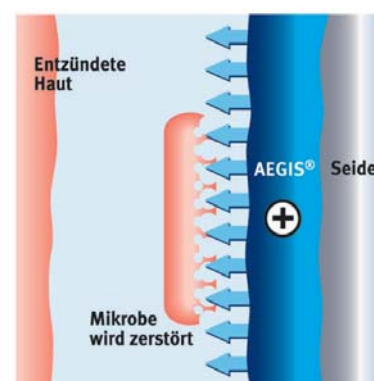
Seide kann Wärme und Feuchtigkeit der Haut gut regulieren. Ihre langen Fasern machen den Stoff geschmeidig, lindern den Juckreiz und beschleunigen die Wundheilung. Wissenschaftler machten sich diese positiven Effekte zunutze und veredelten die Seidenfaser mit der antimikrobiellen Substanz AEM5772/5 (AEGIS), die bereits seit vielen Jahren

Phase 1



in der Medizin zum Einsatz kommt (z.B. Steriltücher, OP-Kittel oder Katheter). Das positiv geladene Schutzschild AEGIS zieht negativ geladene Keime an und zerstört bei Kontakt durch einen elektrischen Kurzschluss ihre Zellwand. Dadurch kann die Besiedelung von Mikroorganismen und damit eine Infektion verhindert werden. Eine Untersuchung im EB-Haus Salzburg zeigte sogar bei Epidermolysis bullosa-Patienten sehr gute Erfolge. Eine Patientin mit einer milderer Form konnte sogar gänzlich auf ihre Medikation verzichten. Das EB-Haus empfiehlt DermaSilk seitdem als einziges Textil für EB-Patienten auf seiner Website.

Phase 2



Dauerhafte Schutzfunktion

Bei Fasern die mit Silber oder der Chemikalie Triclosan behandelt wurden, wird die Veredelung durch Schwitzen, Tragen und Waschen wieder herausgelöst. Diese Textilien verlieren deshalb mit der Zeit immer mehr an Wirkung. Die antimikrobiellen Veredelungen können auch von der Haut aufgenommen werden, weshalb die EADV z.B. im aktuellen Positionspapier¹ große Bedenken hinsichtlich der Sicherheit von silberbeschichteten Textilien bei Kleinkindern und Babies äußert.

Der AEGIS-Schutz von DermaSilk ist dauerhaft an die Seidenfaser gebunden und behält damit auch nach starkem Gebrauch und oftmaligem Waschen seine antibakterielle und antimykotische Funktion.

Das Produktsortiment umfasst Verbandstreifen und -schläuche, Handschuhe, Kopfhaube, Unterbekleidung etc. für Kinder und Erwachsene. DermaSilk ist als Medizinprodukt Klasse I registriert und im medizinischen Fachhandel (z.B. Bständig, Heindl, Tappe) erhältlich. *FB*

Mehr Information unter
www.dermasilk.at

1. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis; JEADV 2009



The nearest thing to a second skin.



Gräser- und Roggenpollenallergie wirkt auch noch zwei Jahre nach Therapieende

Langzeiteffekt der spezifischen Immuntherapie gegen Gräser- und Roggenpollenallergie erneut nachgewiesen

Gräserpollen sind der bedeutsamste Auslöser von pollenbedingten allergischen Atemwegserkrankungen, denn sie besitzen die stärkste allergene Potenz. Dazu dauert die Saison aufgrund der Artenvielfalt in etwa zwei Monate oder sogar noch länger an und macht den rund eine Million österreichischen Gräserpollenallergikern schwer zu schaffen. Zur Behandlung der Gräser- und Roggenpollenallergie steht in Österreich seit mehr als drei Jahren die Gräser- und Roggenpollenallergie als erste spezifische Immuntherapie in Tablettenform zur Verfügung.

Mit der Präsentation der 5-Jahres-Ergebnisse (drei Jahre Behandlung, zwei Jahren Nachbeobachtung) im Rahmen des diesjährigen Europäischen Kongresses für Allergologie, Asthma und klinische Immunologie (EAACI) in London konnte nun der Langzeiteffekt der Gräser- und Roggenpollenallergie erneut eindrucksvoll nachgewiesen werden. „Auch zwei Jahre nach Abschluss der dreijährigen Behandlung bleiben sämtliche Beschwerden an Nase und Augen um rund ein Drittel sowie der Bedarf an symptomlindernden Medikamenten weiterhin um etwa die Hälfte reduziert. Die Lebens- sowie Schlafqualität kann damit erheblich verbessert und das Risiko für eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufes deutlich gesenkt bzw. ausgeschaltet werden. Die aktuellen Ergebnisse bestätigen damit einen Langzeiteffekt der Gräser- und Roggenpollenallergie auch noch zwei Jahre nach Ende der Therapie“, so Prim. Dr. Waltraud Emminger, ärztliche Leiterin des Allergie-Ambulatoriums Rennweg, das eines der Studienzentren in Österreich war. Die Gräser- und Roggenpollenallergie ist damit die einzige spezifische Immuntherapie in Tablettenform, für die ein derartiger Langzeiteffekt in der Behandlung von Gräser- und Roggenpollenallergie nachgewiesen werden konnte. Die spezifische Immuntherapie – auch unter dem Begriff Allergie-Impfung bekannt – ist die einzige Behandlungsform, die neben den Symptomen auch die Ursache einer allergischen Erkrankung bekämpft. „Als Tablette ist sie für Gräserpollen-Allergiker eine praktische und patientenfreundliche Alternative zur Spritzenkur und bietet den behandelnden Ärzten nun auch die bislang wissenschaftlich am bes-

ten gesicherte Grundlage zur Behandlung des durch Gräser- und Roggenpollen ausgelösten Heuschnupfens.“

Diskussion der internationalen Behandlungsleitlinien erforderlich

Die neuen Studienergebnisse stellen einen möglichen Durchbruch in der künftigen Behandlung von Gräserpollenallergikern dar. „Die Studie liefert neue Erkenntnisse, die bei der künftigen Behandlung von Patienten mit Gräser- und Roggenpollenallergie in Betracht zu ziehen sind“, bestätigt Emminger. Die Gräser- und Roggenpollenallergie erfüllt die Forderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) nach klinischen Daten bezüglich der Behandlung allergischer Symp-



tome, Langzeit-Wirksamkeit sowie klinischem Effekt während und nach Abschluss der Behandlung. Europäische Aufsichtsbehörden haben die positive Wirkung der Behandlung mit der Gräser- und Roggenpollenallergie bereits anerkannt und im letzten Jahr aufgrund der eindeutigen Datenlage einer entsprechenden Anpassung der Zulassung zugestimmt (Fachinformation „disease modifying treatment“).

Gräser- und Roggenpollenallergie bekämpft Krankheitsursache

Heuschnupfen, der durch Gräserpollen ausgelöst wird, ist das häufigste Erscheinungsbild einer überschießenden Reakti-

on des Immunsystems. Traditionelle symptomatisch wirkende Medikamente wie Antihistaminika und Kortison-Nasensprays behandeln nur die kurzzeitigen Symptome des Heuschnupfens. „Die spezifische Immuntherapie mit der Gräser- und Roggenpollenallergie greift in den Krankheitsprozess ein und bekämpft damit nicht allein die Symptome sondern auch die Ursache der Allergie“, so Emminger.

Die Gräser- und Roggenpollenallergie ist eine schnell-löslche Tablette, die einmal täglich vom Patienten selbst zuhause verabreicht wird. Emminger: „In Österreich steht die Behandlung mit der Gräser- und Roggenpollenallergie für erwachsene Gräserpollen-Allergiker bereits seit mehr als drei Jahren zur Verfügung. Seit Anfang letzten Jahres gibt es die Gräser- und Roggenpollenallergie auch für Kinder und Jugendliche ab fünf Jahren.“

Die Diagnose einer Allergie und die Erstverschreibung der Gräser- und Roggenpollenallergie werden vom Facharzt (Kinderfacharzt bzw. Facharzt für Haut-, HNO- oder Lungenerkrankungen) durchgeführt, die Folgeverschreibung der spezifischen Immuntherapie in Tablettenform kann auch der Hausarzt übernehmen. Die Therapiekosten werden von der Krankenkasse übernommen. Die empfohlene Therapiedauer beträgt drei Jahre.

Über die GT-08 Studie

Bei der richtungsweisenden GT-08-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppen-Studie. Im Rahmen der Studie erhielten die Patienten randomisiert entweder drei Jahre lang die Gräser- und Roggenpollenallergie oder Placebo, gefolgt von einer zweijährigen Nachbeobachtungsphase. Während der gesamten Studienlaufzeit hatten alle Patienten freien Zugang zu symptomatisch wirkenden Medikamenten. Mit der Präsentation der 5-Jahres-Ergebnisse (drei Jahre Behandlung, zwei Jahren Nachbeobachtung) ist nun das bisher größte klinische Studienprogramm zur spezifischen Immuntherapie (GT-08) abgeschlossen.

FB

Literatur

1. Hinweis für medizinische Fachmedien: Handelsname Grazax®

Synergien durch Kooperation: GSK kooperiert mit SIKO Pharma GmbH

Mit drei bewährten und gut etablierten Monosubstanzen zur Behandlung von Asthma bronchiale und COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) startet die SIKO Pharma GmbH ab September 2010 in eine vorerst dreijährige Kooperation mit GlaxoSmithKline. Konkret geht es um drei bekannte Arzneimittel: Sultanol® (Salbutamol, führendes kurzwirksames β 2-Mimetikum¹), Serevent® (Salmeterol, langwirksames β 2-Mimetikum für eine erste Dauertherapie im frühen Stadium der COPD²) und Flixotide® (Fluticasonpropionat, Glukokortikoid für eine erste Dauertherapie bei mildem Asthma³).

„Wir sehen für die Indikationen Asthma und COPD einen wachsenden Markt“, unterstreicht Mag. (FH) Eva Köstenberger, Geschäftsführende Gesellschafterin der SIKO Pharma GmbH ihr Engagement für das Produktportfolio. „Nicht zuletzt deshalb haben wir unser Außendienst-Team durch weitere erfahrene, langjährig tätige Pharmareferenten aufgestockt und informieren die Ärzteschaft“.

Drastische Zunahme von COPD und Asthma

Die Prävalenz, eine COPD zu entwickeln, beträgt durchschnittlich 26,1% bei Österreichern über 40 Jahre⁴. Weltweit leiden etwa 210 Millionen Menschen an einer COPD, 2030 wird diese Erkrankung hinter Herzinfarkt und Schlaganfall bereits Platz drei in der Todesursachenstatistik einnehmen⁵.

80–90% der COPD-Fälle sind durch Rauchen verursacht. Da Warnsignale wie Husten und Atemnot negiert werden, bleibt die Erkrankung oft unbehandelt. Eine Heilung gibt es nicht, weil die strukturelle Veränderung der Lunge nicht reversibel ist. Die fortschreitende Verschlechterung der Lungenfunktion kann jedoch bei entsprechender Therapie deutlich verlangsamt werden.

25% der ÖsterreicherInnen leiden an einer Allergie, die häufig zu Asthma bronchiale führt. Tendenz steigend⁶. Nach Erhebungen der Globalen Initiative für Asthma (GINA) sind in Österreich etwa



Mag. (FH) Eva Köstenberger

vier Prozent der Erwachsenen sowie rund zehn Prozent aller Kinder und Jugendlichen betroffen⁷. Asthma stellt damit die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter dar⁷. In Österreich gibt es 600.000 bis 800.000 Asthmatiker⁸. Wenn Asthma nicht behandelt wird, schreitet die Entzündung der Atemwege voran.

Drei Klassiker von GSK

Sultanol®, Serevent® und Flixotide® gibt es in unterschiedlichen Darreichungsformen (unter anderem als bewährten Diskus®) für Erwachsene und größtenteils auch für Kinder/Jugendliche. Sie sind mittlerweile Klassiker bei der Behandlung von Asthma bronchiale und COPD. Abgestimmt auf den Schweregrad der Erkrankung sind sie auch kombiniert flexibel einsetzbar und entsprechen dabei den internationalen Stufenplänen zur medikamentösen Therapie (GOLD, GINA).

Die SIKO Pharma GmbH folgt seit April 2010 der SiKo Pharma von Mag. Siegfried Köstenberger nach, der seit der Gründung 2006 neue Wege bei der Bewerbung von so genannten Cash-cow Arzneimitteln einschlug: er schuf Synergien in Form von Kooperationen mit Pharmaunternehmen, die Interesse haben, durch neue Impulse den Lebenszyklus von etablierten Produkten zu verlän-

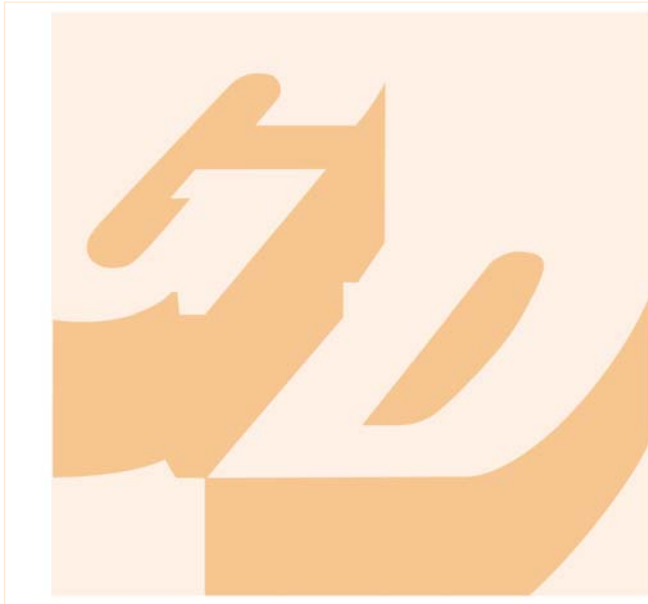
gern. Neue, innovative Arzneimittel können ebenfalls durch SIKO Pharma GmbH unterstützend vermarktet werden.

GlaxoSmithKline - eines der weltweit führenden forschenden Arzneimittel- und Healthcare-Unternehmen – engagiert sich für die Verbesserung der Lebensqualität, um Menschen ein aktiveres, längeres und gesünderes Leben zu ermöglichen. *FB*

Literatur

1. IMS 2010
2. GOLD. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention, 2009.
3. GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2009.
4. BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease), Schirnhöfer et al., Chest 2007, 131:29-36
5. <http://www.who.int/respiratory/copd/en>
6. Pressemitteilung ÖGP, Welt-Asthmatag am 4. Mai 2010
7. <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>
8. PA der Österreichischen Lungenunion zum Welt-Allergie- und Asthma-Tag, 12.4.10

Kontakt:
SIKO Pharma GmbH
Mag. (FH) Eva Köstenberger
Mariahilfer Straße 123/3. Stock
A-1060 Wien
eva.koestenberger@sikopharma.at
www.sikopharma.at



Symposium

„Konzepte der Dermokosmetik –
Probleme und Lösungen“

13. November 2010

Tagungsstätte:

Abion Spreebogen Waterside Hotel
Alt Moabit 99, D-10559 Berlin

Veranstalter:

GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V.

Organisation:

ID-Institute for Dermopharmacy GmbH
Gustav-Heinemann-Ufer 92, D-50968 Köln

Tel.: +49(0)2162/67454 Fax: +49(0)2162/80589

E-Mail: webmaster@gd-online.de

Internet: www.gd-online.de

Kosmetik-Symposien der GD

Am 12. und 13. November 2010 wird die Gesellschaft für Dermopharmazie in Berlin zwei Symposien zu aktuellen kosmetischen Themen ausrichten. Austragungsort beider Veranstaltungen ist das Abion Spreebogen Waterside Hotel, Alt Moabit 99, D-10559 Berlin.

Bei dem Symposium am Freitag, 12. November, das von der GD-Fachgruppe „Sicherheitsbewertung und Verkehrsfähigkeit“ vorbereitet wurde, werden die neue EU-Kosmetikverordnung und sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Sicherheitsbewertung kosmetischer Mittel dargestellt und diskutiert. The-

menschwerpunkte sind rechtliche Aspekte bei der Umsetzung der Verordnung, die neuen Aufgaben bei der Überwachung kosmetischer Mittel durch die Länder, der Stand der sicherheitstoxikologischen Prüfungen ohne Tierversuche sowie spezielle Fragestellungen, wie Naturstoffe in der Kosmetik, Nanopartikel in Kosmetika und rechtliche Aspekte zu Nutrikosmetika. Das Symposium wendet sich vorrangig an Mitarbeiter von Unternehmen der kosmetischen Industrie, die in den Bereichen Sicherheitsbewertung, Qualitätsmanagement, Forschung und Entwicklung und Marketing tätig sind, sowie an Fachleute aus Hoch-

schulen und Überwachungsinstitutionen.

Das Symposium am Samstag, 13. November, steht unter dem Titel „Konzepte der Dermokosmetik – Probleme und Lösungen“ und richtet sich in erster Linie an Dermatologen, Apotheker, pharmazeutische Mitarbeiter und andere Fachleute, die Kosmetika empfehlen und zu deren Anwendung beraten. Unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. Hans Christian Korting, München, Dr. Joachim Kresken, Viersen, und Dr. Tatjana Pavicic, München, werden Experten aus den Bereichen Dermatologie, Pharmazie und Kosmetologie praxisnah über Neuigkeiten zur Pflege der trockenen Haut, zur Wiederherstellung der epidermalen Barrierefunktion, zum Sonnenschutz und zu kosmetischen Wirkstoffe informieren. Begleitet wird die Veranstaltung von einer Fachaussstellung von Firmen der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie.

Ziel beider Symposien ist es, Vertreter verschiedener Fachgebiete aus Deutschland, Österreich und der Schweiz zum interdisziplinären und interprofessionellen Erfahrungs- und Gedankenaustausch zusammenzubringen.

FB

Nähere Informationen und Anmeldeunterlagen zu den Veranstaltungen finden sich unter der Internetanschrift www.gd-online.de.



Helpen Sie behinderten Kindern in Afrika, auf eigenen Beinen zu stehen.
Mit nur € 25,- monatlich. Info-Tel. 01/810 13 00

Woche für Woche Enbrel®

Enbrel® (Etanercept) ist der einzige rekombinante, humane TNF-alpha Rezeptor (TNF-R2), der zur Therapie der chronischen Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und – als einziges Biologikum – für die Therapie der juvenilen Plaque-Psoriasis ab acht Jahren zugelassen ist.

Der einzigartige Wirkmechanismus von Etanercept ermöglicht eine optimale Steuerbarkeit der Therapie. Zwei verfügbare Wirkstärken (25 mg und 50 mg), drei unterschiedliche Darreichungsfor-

men (Lyophilisat, Fertigspritze und der besonders anwendungsfreundliche Enbrel® Mylic® Fertigen) sowie ein flexibles Dosierschema ermöglichen eine individuelle, bedarfsorientierte Psoriasis-Behandlung. Enbrel® wird zur Therapie der Plaque-Psoriasis wöchentlich in einer Dosierung von 50 mg Etanercept pro Woche subkutan appliziert. Die kontinuierliche wöchentliche Gabe sorgt für Routine im Patientenalltag. Eine Initialdosierung von 2 x 50 mg Etanercept pro Woche für bis zu zwölf Wochen kann, speziell für ein rasches Ansprechen der Hautsymptomatik, indiziert sein.

Die aus dem speziellen Wirkmechanismus von Etanercept resultierende, kurze Halbwertszeit von < drei Tagen ist speziell in Hinblick auf (ungeplante) Operationen, bei Infekten, vor Impfungen oder bei überraschend eingetretenen Schwangerschaften positiv hervorzuheben. Aufgrund der Tatsache, dass bislang gegen Etanercept keine neutralisierenden Antikörper nachgewiesen werden konnten, ist auch nach längeren Therapiepausen ein gutes neuerliches Ansprechen auf Enbrel® gegeben.

Aktuelle Daten der PRESTA-Studie zeigen, dass die frühzeitige und konsequente Behandlung der Plaque-Psoria-



sis und Psoriasis-Arthritis mit Enbrel® sowohl das Hautbild, als auch arthritische Gelenks- und Sehnenbeschwerden effektiv verbessert.

FB

Referenzen

1. Enbrel® Fachinformation, Stand Februar 2010
2. Ortonne J.-P. et al., Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept, Br. J. Dermatol. 2009 Nov;161(5):1190-5
3. Sterry W. et al., Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriasis arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial, BMJ 2010;340:c147

Für weiterführende Hinweise:

Dr. Sabine Skomorowski
Brand Manager Dermatology
Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien
sabine.skomorowski@pfizer.com

ENB-041-10/17.09.2010



Aethoxysklerol® 0,5%, 1%, 2% und 3 %-Ampullen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Ampulle zu 2 ml enthält 10 mg, bzw. 20 mg, bzw. 40 mg, bzw. 60 mg Lauromacrol 400 (Synonym: Polidocanol). **Sonstige Bestandteile:** 84 mg Ethanol 96%, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** 1) Verödung von Besenreiservarizen (0,5% und 1%), 2) Verödung von sehr kleinen Varizen mit einem Durchmesser von weniger als 1 mm (retikuläre Varizen) (0,5%), Verödung von kleinen Varizen mit einem Durchmesser von 1-2 mm (retikuläre Varizen) (1%), Verödung von mittelgroßen Varizen mit einem Durchmesser von 2-4 mm (2%), Verödung von mittelgroßen bis großen Varizen mit einem Durchmesser von 4-8 mm (3%). Sklerosierung bei Hämorrhoidalleiden (Grad I und II) (3%), 0,5% und 1%: 3) Verödung oder Wandsklerosierung von endoskopisch diagnostizierten gastroösophagealen Varizen bei akuter Ösophagusvarizenblutung, Zustand nach Ösophagusvarizenblutung, Zustand nach einmaliger Sklerosierungstherapie, kompletter Portaldrainage, Shuntthrombose bei intrahepatischem Block, ausgeprägten Varizen (Grad III IV) mit Sekundärgefäßen, Epithelverdünnungen und Druckwerten über 2,94 kPa. Für die einzelnen Konzentrationen von Aethoxysklerol gelten die folgenden Indikationsabstufungen für die Stadien von Ösophagusvarizen: 0,5%: Wandsklerosierung (paravasal) der Speiseröhre: 1. akut in der Blutung, 2. elektiv im blutungsfreien Intervall (Erstsklerosierung), 3. prophylaktisch, vor einer Blutung (Erstsklerosierung). 1%: 1. Wandsklerosierung (paravasal) der Speiseröhre: Folgesklerosierungen bei Akutsklerosierung, elektiver und prophylaktischer Injektion von Ösophagusvarizen (beim Fehlen von Ulcerationen, sonst 0,5%). Bei größeren Ulcera Abwarten für eine Woche., 2. Intravasale Injektion, 3. Kombinierte intra- und paravasale Injektion. **Gegenanzeigen:** Die Anwendung von Aethoxysklerol ist absolut kontraindiziert bei: bekannter Allergie gegen Lauromacrol 400 oder einen der anderen Inhaltsstoffe von Aethoxysklerol, akuten schweren Systemerkrankungen (insbesondere wenn unbehandelt). Die Sklerosierung von Varizen ist absolut kontraindiziert bei: Immobilität, schwerer arterieller Verschlusskrankheit (Grad III und IV nach Fontaine), Patienten mit thrombotischen Erkrankungen, Patienten mit hohem Thromboserisiko (z. B. Patienten mit bekannter hereditärer Thrombophilie oder Patienten mit mehreren Risikofaktoren, wie Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva oder hormonaler Ersatztherapie, Adipositas, Rauchen, länger andauernden Phasen von Immobilität). Die Sklerosierung von Hämorrhoidalleiden ist absolut kontraindiziert bei: akuten Entzündungen im Analbereich (3%). Je nach Schweregrad kann eine Sklerosierung von Varizen und Hämorrhoidalleiden relativ kontraindiziert sein bei: fiebrhaften Zuständen, sehr schlechtem Allgemeinzustand, Bronchialasthma oder bekannter starker Neigung zu Allergien. 0,5% und 1%: bei Besenreiser: arterielle Verschlusskrankheit (Grad II nach Fontaine), 0,5%-3%: Beinödemen (wenn nicht durch Kompression beeinflussbar), entzündlichen Hauterkrankungen im Behandlungsareal, Symptomen einer Mikroangiopathie oder Neuropathie, eingeschränkter Mobilität. Je nach Schweregrad kann eine Sklerosierung von Hämorrhoidalleiden ebenfalls relativ kontraindiziert sein bei: chronischer entzündlicher Darmerkrankungen (z.B. Morbus Crohn), bekannter Hyperkoagibilität. 0,5% und 1%: Die Sklerotherapie von Ösophagusvarizen ist absolut kontraindiziert bei: Patienten im akuten Schockzustand. Da blutende Ösophagusvarizen eine akut lebensbedrohliche Situation darstellen, sind weitere Gegenanzeigen nicht zu berücksichtigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Sklerosierende Mittel zur lokalen Injektion. **ATC-Code:** C05BB02. **Inhaber der Zulassung:** Nycomed Austria GmbH, Linz. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0809]

Enbrel 25mg/50mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 25mg/50mg Injektionslösung in Fertigspritze, 50mg Injektionslösung im Fertigen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche/Fertigspritze enthält 25mg/50mg Etanercept, ein Fertigen enthält 50mg Etanercept. **Liste der sonstigen Bestandteile Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung:** Pulver: Mannitol (E421), Sacrose und Trometamol. **Lösungsmittel:** Wasser für Injektionszwecke. **Liste der sonstigen Bestandteile Fertigspritze/Fertigen:** Sacrose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** 25mg: rheumatoide Arthritis, polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans), Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen; 50mg: rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans), Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. Enbrel 25mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche enthält 25mg Etanercept. Die gebrauchsfertige Lösung enthält 25mg Etanercept pro ml. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Pulver: Mannitol (E421), Sacrose, Trometamol, Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, Benzylalkohol. **Anwendungsgebiete:** Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. **Gültig für alle Darreichungsformen:** **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Sepsis oder Risiko einer Sepsis. Eine Behandlung mit Enbrel sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden. Zusätzlich für Enbrel 25mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: Enbrel darf nicht bei Früh- oder Neugeborenen angewendet werden, weil das Lösungsmittel Benzylalkohol enthält. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB01. **Inhaber der Zulassung:** Wyeth Europa Ltd., Humbercourt Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire, SL6 0PH, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** L04AC05. **Stand der Information:** Dezember 2009. Weitere Angaben zu Anwendungsgebieten, Wirkmechanismus, Dosierung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Bezeichnung des Arzneimittels: STELARA® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze für den Einmalgebrauch enthält 45 mg Ustekinumab in 0,5 ml. Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper gegen Interleukin (IL)-12/23, der unter Verwendung rekombinanter DNA-Technologie in einer murinen Myelomzelllinie produziert wird. **Sonstige Bestandteile:** Sacrose, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** STELARA® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose). **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** L04AC05. **Stand der Information:** März 2010. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

ABONNEMENT

- Ich bestelle den **facharzt Dermatologie** zusammen mit **DER MEDIZINER** zum 1-Jahres-Abonnement-Preis von € 39,- inkl. Porto.
- Ich bestelle den **facharzt Dermatologie** zusammen mit **DER MEDIZINER** zum 2-Jahres-Abonnement-Preis von € 76,- inkl. Porto.

Falls ich mein Abonnement nicht verlängern will, werde ich dies bis spätestens sechs Wochen vor Auslaufen des Abos per Einschreiben oder E-Mail mitteilen. Erhalten Sie keine Nachricht von mir, verlängert sich mein Abonnement automatisch um ein Jahr.

Um die DINERS CLUB GOLD CARD zu erhalten, ist es erforderlich, dem MEDIZINER-Club (s.u.) beizutreten (Beitritt und Mitgliedschaft sind kostenlos).

Titel, Name, Vorname

Straße

PLZ/Ort

Datum

Unterschrift und Stempel (falls vorhanden)

CLUB-ANMELDUNG

- Ja, ich möchte dem MEDIZINER-Club beitreten. Es entstehen für mich dabei keine Kosten.

Als Abonnent des **facharzt** und des **MEDIZINERs** erhalte ich nach Einsendung dieser Karte ein spezielles Antragsformular auf Ausstellung einer DINERS CLUB GOLD CARD von AIR-PLUS, Rainerstraße 1, A-1040 Wien.

- Ich möchte für die Dauer meines Abonnements kostenlos die **Diners Club Gold Card** beziehen.

Mir ist klar, dass mein Antrag den üblichen Kriterien für Privatkarten entsprechen muss und gegebenenfalls auch abgelehnt werden kann.

Datum _____

Unterschrift

facharzt

Dermatologie

3/2010



Durch Ankreuzen des gewünschten Produktes können Sie bequem Literatur bzw. ein Informationsgespräch bestellen. Das ausgefüllte und unterschriebene Blatt schicken oder faxen Sie einfach an die untenstehende Adresse. Wir leiten Ihre Anfrage sofort weiter.

Anzeige +	Literatur	Informationsgespräch
Aethoxysklerol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AlutardSQ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DerMel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DermaSilk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enbrel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grazax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Phadia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NasuMel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stelara	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wichtig!

Bei Literaturanforderung bitte unbedingt hier (Absender) signieren!

Titel, Name, Vorname

Straße, PLZ/Ort

Datum

Fax: 04263/200 74

verlagdermediziner gmbh Steirer Straße 24, A-9375 Hüttenberg