

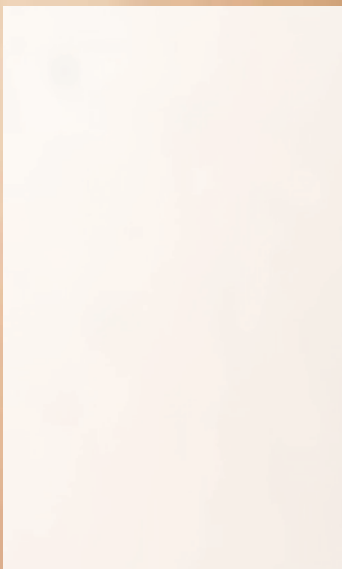
Ausgabe 2/2010

# facharzt

DERMATOLOGIE

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

## Malignes Melanom – Inzidenz, Früherkennung und therapeutische Optionen



verlagdermediziner

COVERSTORY

**4 Malignes Melanom – Inzidenz, Früherkennung und therapeutische Optionen**  
 OA Dr. med. Marc Schlaeppi, LA Dr. med. Mark Anliker, OA PD Dr. med. Lucie Heinzerling, LA Dr. med. Roger von Moos



Impressum

**Verleger:** Verlag der Mediziner gmbh. **Herausgeber und Geschäftsführer:** Peter Hübler. **Projektleitung:** Ewald Sternad. **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. **Cover:** istockphoto.com

FORTBILDUNG

**Thromboseprohylaxe in Orthopädie und Sportmedizin** ..... 8  
 Dr. Patrick Vavken MSc FRSPH, Dr. Andreas Lunzer, Univ.-Prof. Dr. Josef G. Grohs

**Venenprobleme durch lange Reisen?** ..... 12  
 Priv.-Doz. Dr. Barbara Binder

**Neues von den neuen Antithrombotika** ..... 14  
 Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger

**Nutzen der topischen Sauerstofftherapie bei chronischen Wunden** ..... 16  
 Dr. Thomas Wild, Dr. Thomas Eberlein

**Urtikaria** ..... 22  
 Dr. Patricia Gill-Figwer

FORUM MEDICUM

Alle Darreichungsformen von Enbrel® nun in der gelben Box  
**Enbrel® 50 mg MYCLIC® Fertigpen seit 1. Februar in der gelben Box!** ..... 10

**Medizinischer Honig zur Wundbehandlung** ..... 25

**SIKO Pharma GmbH neu am Pharmamarkt** ..... 26

**Fachkurzinformation** ..... 20, 26

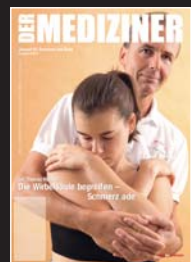
**Offenlegung nach § 25 Mediengesetz. Medieninhaber:** Verlag der Mediziner gmbh. **Richtung der Zeitschrift:** Medizinisch-pharmazeutisches Informationsjournal für österreichische Ärztinnen und Ärzte. Soweit in diesem Journal eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf 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!

Einladung in den Golden Club



und



&



gratis für die Dauer des Abos

Wer für ein Jahres-Abo € 39,- investiert, wird mit „Goodies“ nahezu überschüttet. Siehe [www.dinersclub.at](http://www.dinersclub.at)

Nähere Informationen auf Seite 27 und [www.mediziner.at](http://www.mediziner.at)

Anzeige Plus 27

# Malignes Melanom – Inzidenz, Früherkennung und therapeutische Optionen

OA Dr. med. Marc Schlaeppli, LA Dr. med. Mark Anliker, OA PD Dr. med. Lucie Heinzerling, LA Dr. med. Roger von Moos

Patienten mit einem malignen Melanom (MM) sind jünger als andere Patienten mit soliden Tumoren. Bräunen und die Freizeit-Sonnenexposition sind wesentliche Risikofaktoren. Durch Screening und Früherkennung kann die Prognose von Patienten verbessert werden. Wichtigste Therapie bleibt die chirurgische Exzision. Die Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens hat einen prognostischen Wert und sollte ab einem Breslow von 1 mm durchgeführt werden. Die Rolle des adjuvanten Interferons wird weiterhin untersucht. Interferon verlängert das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit Tumordicke > 1,5 mm. Bei einem befallenen Sentinel-Lymphknoten verlängert Interferon zusätzlich das metastasenfremde Überleben. Bei Patienten mit ulzerierten Tumoren zeigte sich in einer aktuellen Studie sogar eine Tendenz zur Überlebenszeitverlängerung. Beim metastasierten Melanom gibt es bisher keine lebensverlängernde Therapie. Aus diesem Grunde sollte hier eine konventionelle Systemtherapie gut abgewogen werden und nur in palliativer Intention verabreicht werden. Um erfolgreichere Therapien zu entwickeln, wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Substanzen und

Kombinationen im Rahmen von Studien geprüft.

## Inzidenz und Früherkennung

Das maligne Melanom (MM) ist einer der häufigsten tödlichen Tumoren des jungen Erwachsenen. Die Inzidenz nimmt in der Schweiz rasant zu und hat innerhalb Europas die zweithäufigste Frequenz (ca. 25 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr) und weltweit die siebthöchste Mortalitätsrate<sup>1</sup>, wobei v. a. die Männer mittleren Alters und mit kaufmännischen und akademischen Berufen ein überdurchschnittliches Melanomrisiko tragen<sup>2</sup>. Dies macht deutlich, dass v. a. das Bräunen und die UV-Exposition während der Ferien/Freizeit eine große Rolle spielen. Wir bezahlen für das Sonnenverhalten der letzten 30 Jahre (fry now, pay later).

Zwei Drittel der Melanome treten an den Extremitäten auf, 20% am Stamm und nur 5–10% an Kopf und Hals. Zudem treten die Letzteren eher im höheren Alter auf und sind vom Typ des Lentigo Maligna Melanoms (LMM). Wir sehen Melanome ab der Adoleszenz mit einem Plateau bei 45–55-Jährigen<sup>3</sup>. Im Schnitt sind die Melanompatienten jünger als Patienten

mit anderen soliden Tumoren. Da Melanozyten in der Embryogenese aus der Neuralleiste in die Haut einwandern, sind sie auch bei Malignität in der Lage als einzelne Zellen Metastasen zu setzen und ab ca. 0,75 mm bis 1 mm Dicke des MM lymphogen, hämatogen oder perkutan zu metastasieren. Bei systemischen Metastasen haben wir bis heute keine sinnvolle lebensverlängernde Therapie.

In diesem Licht gewinnen die Früherkennung und das Screening von Risikopersonen eine bedeutende Rolle. Die Melanomsterblichkeit konnte insbesondere aufgrund der Detektion in früheren Stadien, d. h. bei geringerer Tumordicke nach Breslow, gesenkt werden. Dazu tragen Aktivitäten der Schweizerischen Krebsliga (z.B. Sonnenmobil), der europaweite „Melanoma Monday“ sowie Aktionen mit öffentlicher dermatologischer Untersuchung von auffälligen Pigmentmalen bei. Personen mit erhöhtem MM-Risiko sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Bei den MM werden das superfiziell spreitende Melanom (SSM), das noduläre Melanom (NMM), das Lentigo Maligna Melanom (LMM; meist in lichtexponierten Lokalisationen v. a. im Gesicht) und das akrolentiginöse Melanom (ALM; genital, Fuß, Finger) unterschieden. Selten treten Aderhautmelanome und primäre MM-Metastasen ohne bekannten Primärtumor auf. Seltenerweise werden Schleimhautmelanome enoral, im Magen-Darm-Trakt und vaginal diagnostiziert. Nur 20% der MM entstehen aus vorbestehenden Naevuszellnaevi, 80% entstehen de novo.

Für die Früherkennung ist die öffentliche Informationsarbeit, Selbstuntersu-

Tabelle 1

Relatives Risiko zur Entwicklung eines malignen Melanoms gegenüber Normalbevölkerung	
Hauttyp I	Relatives Risiko 2,3
Melanom in der Familie	Relatives Risiko 1,7
> 100 Naevuszellnaevi	Relatives Risiko 7–12
Dysplastisches Naevuszellnaevussyndrom	Relatives Risiko 6–18
Sonnenbrände vor dem 16. Lebensjahr	Relatives Risiko 2,4–3,5
Melanom in der Eigenanamnese	Relatives Risiko ca. 3–4
St. n. Chemotherapie	Relatives Risiko 2,3
Langzeitimmunsuppression	Relatives Risiko ca. 8

Tabelle 2

Sicherheitsabstände und Zusatzaßnahmen bei der chirurgischen Therapie eines primären kutanen Melanom (pTis-4 NO MO) <sup>1</sup>		
Tumordicke	Sicherheitsabstand	Bemerkungen
Melanoma in situ PTis NO MO	0,5 cm	Radiotherapie beim Lentigo-maligna Melanom bei älteren Patienten möglich
< 2 mm (pT1-2 NO MO)	1 cm	Tumordicke > 1 mm: Sentinellymphknotenbiopsie <sup>1</sup>
> 2 mm (pT3-4 NO MO)	2 cm	Sentinellymphknotenbiopsie <sup>1</sup> Interferontherapie <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Diese Therapien sollten nur in spezialisierten Zentren im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen.

chung durch den Patienten, Screening durch den Hausarzt und Untersuchung beim Hautfachspezialisten essentiell. Die Fachärzte finden die dünnsten Melanome, gefolgt von den Hausärzten. Kriterien für Dysplasie oder ein bereits beginnendes Melanom sind Größe über 5 mm (selten auch kleinere Melanome), Mehrfarbigkeit, unregelmäßige Begrenzung, Pigmentabbruch, Asymmetrie, Wachstum, Unterschied zu den übrigen Pigmentmahlen (das sogenannte „hässliche Entlein“), Exulzeration, Blutungsneigung und dermatoskopische Kriterien (black dots, Schleierbildung, Trabekelbildung u.a.m.).

**Chirurgische Frühmaßnahmen**

Die primär kurative Therapie ist die chirurgische Exzision. Inzisionsbiopsien sollten vermieden werden. Die Primärexzision sollte mit kleinem Sicherheitsabstand von 2 mm gegen die Seiten und unter Mitnahme des subkutanen Fettgewebes erfolgen, um das Aufspüren des Sentinellymphknotens bei der Nachexzision nicht zu kompromittieren. Die Nachresektion erfolgt in Abhängigkeit von der Tumordicke nach Breslow (Tabelle 2). Sie senkt die lokale Rezidivrate, verbessert aber nicht das Gesamtüberleben. Die Nachexzision (und gegebenenfalls Sentinel-Lymphknotenexzision) sollte innerhalb von vier Wochen nach Primärexzision erfolgen. Prognostisch wertvoll ist die Exzision und Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens ab einer Tumordicke von 0,75 mm bis 1 mm, da eine adjuvante Therapie mit Interferon gerade beim Vorhandensein von Mikrometastasen empfohlen wird.

**Adjuvante Immuntherapie**

Nach einer Studie von Kirkwood et al.<sup>5</sup> gilt hoch dosiertes Interferon alpha (IFN-α) über ein Jahr beim Hochrisikomelanom (Breslow > 4 mm und/oder Lymphknotenmetastasen) in den USA als Standard. Da die Folgestudien keine Verbesserung des Überlebens zeigten, wird diese Behandlung in Europa kontrovers diskutiert. Zudem konnten Pectasides et al. Ergebnisse zeigen, nach denen vier Wochen IFN-α i.v. dem Jahresschema bezüglich Wirksamkeit äquivalent waren, aber deutlich besser verträglich<sup>6</sup>.

Allgemein anerkannt ist die Verlängerung des rezidivfreien Intervalls bei niedrig dosierter Interferontherapie (IFN-α: 3 x 3 Mio E s.c./Woche) bei Patienten ab einem Breslow von > 1,5 mm<sup>6,7</sup>. Auch bei

Patienten mit Lymphknotenmetastasen konnte eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens unter IFN-α festgestellt werden. In einer EORTC-Studie (Nr. 18991) wurde die Therapie mit adjuvantischem pegyliertem Interferon (peg-IFN) über fünf Jahre bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen (Stadium III) untersucht. Eggermont et al. zeigten ein verlängertes metastasenfreies Überleben (distant metastasis free survival = DMFS) bei Patienten mit einem mikroskopischen Lymphknotenbefall (positiver Sentinel-Lymphknoten;<sup>8</sup>). Einen Einfluss auf das Gesamtüberleben durch die Therapie konnte nicht gezeigt werden. Jedoch ergab eine retrospektive Subgruppenanalyse eine verringerte Mortalität bei Patienten mit ulzerierten Melanomen<sup>9</sup>. Anzumerken ist weiterhin, dass nur 23% der Patienten die Behandlung mit peg-IFN über vier bis fünf Jahre durchführen konnten. Die anderen Patienten brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. Hauptnebenwirkungen waren Fatigue, Hepatotoxizität und Depression.

Unserer Meinung nach sollte die Behandlung mit peg-IFN oder einem äquivalent dosierten IFN-Patienten bei einem positiven Sentinel-Lymphknoten (Stadium IIIA) oder ulzerierten Primärtumor nahegelegt werden. Entsprechend den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie sollte bei Patienten mit einer Tumordicke > 1,5 mm die Interferontherapie besprochen werden. Die Therapiedauer bleibt unklar, sollte aber mindestens 18 Monate betragen. Hoch dosiertes IFN über ein Jahr erscheint uns aus den oben erwähnten Gründen nicht gerechtfertigt. Patienten mit Fernmetastasierung sollten ermuntert werden, sich im Rahmen von Studien behandeln zu lassen.

**Palliative Therapien**

Die Prognose beim metastasierten malignen Melanom (MMM) ist sehr ernst.

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit viszeralen Metastasen ist kleiner als 10%. Je nach Befallsmuster beträgt das mittlere Überleben drei bis zwölf Monate. Je nach Ausdehnung und Lokalisation des Befalls stehen verschiedene therapeutische Optionen zur Wahl (Tab. 3).

Keine der systemischen Therapien mit konventionellen Chemotherapeutika oder mit Immunmodulatoren (Interferon, Interleukin) konnten bis heute in einer randomisierten Phase-III-Studie einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen. Das allgemein gebräuchliche Dacarbacin, welches vielerorts als Standard gilt, hat nie in einer Phase-III-Studie gegenüber Placebo einen Überlebensvorteil gezeigt. Wenn möglich, sollten Patienten deshalb im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Chemotherapien außerhalb von Studien sollten unter dem Aspekt der Palliation und im Sinne von möglichst geringen Nebenwirkungen gewählt werden.

Bei Low-risk-Lokalisationen (Weichteile, Lymphknoten) und langsamer Tumorkinetik besteht in der Regel keine Indikation für eine Polychemotherapie. Als die am besten untersuchte und zugleich älteste Substanz gilt Dacarbacin (DTIC). Klinische Phase-II-Studien zeigen, dass sich in 5,3–28,6% der Fälle eine Rückbildung der Tumormasse um mehr als 50% erzielen lässt<sup>10</sup>. Komplette Remissionen sind sehr selten und meist nur von kurzer Dauer. Durch die Einführung effektiver Antiemetika aus der Klasse der HT3-Antagonisten sowie dem Neurokinin- und Substanz-P-Antagonist Aprepitant konnte die subjektive Verträglichkeit von Dacarbacin verbessert werden. Dacarbacin kann in verschiedenen Schemata verabreicht werden. Hierbei ist die Applikation von 200–250 mg/m<sup>2</sup> über fünf Tage am gebräuchlichsten. Die Einmalapplikation von 850–1.000 mg/m<sup>2</sup> vermochte in einer Vergleichsstudie statistisch gleichwertige Resultate zu zeigen. Dacarbacin ist ein

Tabelle 3

Therapeutische Optionen bei fortgeschrittenem Melanom	
Zahl und Lokalisation der Metastasen	Therapiemodalitäten
	1. Wahl 2. Wahl 3. Wahl
In-Transit-Metastasen (wenige) (pTxN2cM0) multiple In-Transit-Metastasen (> 5) (pTxN2c, M0)	1. chirurgische Entfernung 2. Radiotherapie 1. Extremitätenperfusion* 2. Exzision (systemische Chemoimmunotherapie*) 3. Radiotherapie (systemische Chemoimmunotherapie*)
lokoregionäre Lymphknoten (pTxN1, 2abc, 3M0)	1. radikale Lymphadenektomie, wenn nicht radikal operabel: - Radiotherapie - zusätzliche Interferontherapie*
solitäre ZNS-Metastase (pTxNxM3)	1. Neurochirurgie 2. stereotaktische RT, Gamma Knife* je nach Lokalisation ist dies auch erste Wahl
solitäre Lungenmetastase (pTxNxM1)	1. Chirurgie 2. Chemoimmuntherapie*
multiple Metastasen (pTxNxM1a-c) schmerzhafte Knochenmetastasen (pTxNxM1a-lo)	1. Chemoimmuntherapie* 1. Radiotherapie 2. evd. Blavoophonate

\*nur in erfahrenen Zentren Quelle: deutschsprachige Expertenrunde der Cancer Conference Zürich 2004

Zytostatikum, das über die Hemmung der DNS-Synthese als Purinanalogon wirkt. Es wird in der Leber zum wirksamen Metabolit MTIC umgebaut. Die Wirksamkeit von Dacarbacin ist dadurch direkt an die Leberfunktion gebunden. Ein Patient mit eingeschränkter Leberfunktion erwartet sowohl ein geringeres Ansprechen auf die Therapie wie auch erhöhte Toxizität. Dacarbacin ist nicht liquorgängig, so dass Hirnmetastasen nicht mitbehandelt werden. Es können also ZNS-Metastasen auch bei Patienten mit sonst gutem Ansprechen zum Tod führen.

Temozolomid ist ebenfalls eine alkylierende Substanz, welche aufgrund des kleinen Molekulargewichts und niedriger Plasmaproteinbindung die Blut-Hirn-Schranke passieren kann. Die Konzentration von Temozolomid in der cerebrospinalen Flüssigkeit beträgt 30–40% der Plasmakonzentration. Temozolomid zeigte Wirksamkeit bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen bei verschiedenen Pri-

märtumoren, vor allem bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom und metastasierendem Melanom. Temozolomid wird als Temodal® in Tablettenform peroral verabreicht. Temozolomid zeigte in zwei Phase-III-Studien gleiche Wirksamkeit in Bezug auf das Gesamtüberleben wie DTIC.

Eine Behandlung von Hirnmetastasen kann bei einzelnen Metastasen mittels Chirurgie oder Gammaknife erfolgen. Multiple ZNS-Metastasen können mit Ganzhirnbestrahlung therapiert werden. Weiterhin kann eine Behandlung symptomatischer Metastasen bei Knochenmetastasen mittels Bestrahlung erfolgen (Tab. 3). Bei drohendem mechanischen Ileus kann eventuell eine chirurgische Intervention angezeigt sein.

Bei lebensbedrohlichen Situationen (z.B. massive Lebermetastasierung, paraneoplastische Gerinnungsstörungen etc.) mit rascher Tumorkinetik empfiehlt sich, sofern die Behandlungsindikation gestellt

ist, eine Polychemotherapie (z.B. DTIC + Vindesin + Cisplatin), allenfalls auch eine Biochemotherapie (mit Interleukin-2), da mit einer solchen Therapie in der Regel die Ansprechwahrscheinlichkeit höher ist und unserer Erfahrung nach auch rascher eintritt. Bei ZNS-Metastasen empfehlen sich liquorgängige Substanzen wie Temozolomid oder Fotemustin.

Bei multiplen In-Transit-Metastasen der Extremitäten, die einer Exzision nicht mehr zugänglich sind, kann die Extremitätenperfusion erwogen werden. Hierbei hat sich gezeigt, dass die Remissionsraten bei Hyperthermie mit Melp-halan, Interferon und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-α) am höchsten sind.

**Perspektiven**

Im Zentrum des Interesses stehen zielgerichtete Therapien gegen das Melanom. Hierfür gibt es verschiedene Ansätze<sup>9</sup>.

**Signal-Transduktionshemmer**

Verschiedene Moleküle, die die Signalübertragung hemmen, sogenannte Signal-Transduktionshemmer, werden im Rahmen von klinischen Studien geprüft (Phase I, II und III<sup>10</sup>). Vermutlich stellt der RAF/RAS/MEK Pathway einen der wichtigsten Aktivierungswege (bei 40–60% der Melanome aktiviert) dar. Ein anderer wichtiger Downstream Pathway ist PI3K/Akt3, welcher bei 5–10% der Melanome aktiviert ist<sup>11</sup>. Die meisten dieser Substanzen sind in oraler Form erhältlich.

**Monoklonale Antikörper**

Der monoklonale Antikörper gegen VEGF (Bevacizumab) blockiert die Angiogenese. Diverse Studien kombinieren Bevacizumab mit konventionellen Chemotherapeutika aber auch mit Signal-Transduktionshemmern, um eine bessere

Tabelle 4

Empfehlungen für die Nachsorge kutaner maligner Melanome (Intervalle in Monaten); nach Garbe et al. <sup>17</sup>					
Stadium und Tumordicke	Körperliche Untersuchung	Körperliche Untersuchung 1.–5. Jahr	Lymphknoten-sonografie 6.–10. Jahr	Blutuntersuchung ** Protein S100 1.–5. Jahr	Bildgebende Untersuchung *** 1.–5. Jahr 1.–5. Jahr
I, < 1 mm	6	12	Keine	Keine	Keine
I + II, > 1 mm	3	6–12	6	3–6	Keine****
III *	3	6	3–6	3–6	6
IV			Individuell		

\* Das Stadium III umfasst alle Formen der lokoregionären Metastasierung. Das neue AJCC-Stadium IIC (> 4 mm Tumordicke + Ulzeration) sollte wie Stadium III behandelt werden, da die Prognose vergleichbar ist.

\*\* Für die Rezidiverkennung ist allein Protein S100 geeignet.

\*\*\* Abdomen-Sonografie und Röntgen-Thorax-Untersuchung, oder CT bzw. MRT oder PET.

\*\*\*\* Im Rahmen adjuvanter Therapien werden bildgebende Untersuchungen in 6- bis 12monatlichen Abständen empfohlen.

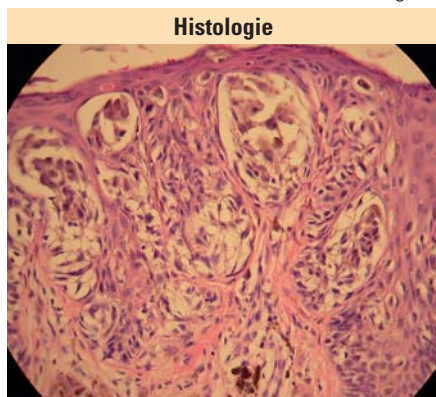
Abbildung 1a



Abbildung 1b



Abbildung 1c



Tumorantwort zu induzieren. Erste Resultate sehen viel versprechend aus. Zwei Phase-II-Studien – unter anderem auch von der schweizerischen Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung (SAKK) zeigen viel versprechende Daten<sup>12</sup>.

Monoklonale Antikörper gegen CTLA-4 werden zurzeit in Phase-III-Studien geprüft (Ipilimumab und Tremelimumab). Diese Substanzen verhindern die Toleranz gegen Eigengewebe und induzieren eine Anti-Tumor-Response. Hierbei besteht die Gefahr der Induktion von Autoimmunreaktionen. Aktuell wird eine Phase-III-Studie mit Dacarbacin +/- Ipilimumab durchgeführt. Die Resultate hierzu stehen noch aus. Eine Phase-III-Studie von Tremelimumab im Vergleich zu DTIC wurde

nach der zweiten Zwischenauswertung vorzeitig abgebrochen, da kein Vorteil des Gesamtüberlebens erreichbar schien<sup>13</sup>. Es ist somit zu überlegen, ob diese Substanzen in Kombinationen mit anderen Molekülen eingesetzt werden sollten.

### Vakzine

Verschiedene Vakzinationstherapien werden seit langem erprobt, z.B. wurden autologe oder allogene zellbasierte Vakzinierungen getestet. All diese Studien vermochten bis dato jedoch kein verbessertes Überleben zu zeigen<sup>14</sup>. Daneben werden heute peptidbasierte Vakzine und dendritische Zellvakzine geprüft. Vor allem bei langsam wachsenden Tumoren oder als Prophylaxe bei tumorfreien Hochrisikopatienten scheint es auch weiterhin sinnvoll, Patienten im Rahmen von klinischen Studien so zu behandeln. Solche Studien werden aktuell in der Schweiz in St. Gallen und Lausanne durchgeführt.

### Inhibitoren von Anti-Apoptose-Proteinen

Ein weiterer möglicher Angriffspunkt in der Melanomtherapie sind die Anti-Apoptose-Proteine. Diese mitochondrial gesteuerten Pathways werden häufig durch Proteine der bcl-2-Familie reguliert. Oblimersen ist ein Antisense-Molekül, welches gegen die mitochondriale bcl-2-Proteine gerichtet ist. Eine Phase-III-Studie bei 771 Patienten zeigte für Oblimersen in Kombination mit DTIC ein statistisch verbessertes krankheits-freies Überleben und ein verbessertes Ansprechen, aber kein verbessertes Gesamtüberleben<sup>15</sup>. Es gilt also – wie bei allen Molekülen – die Patientengruppe zu definieren, die aufgrund der Aktivierung von molekularen Pathways potentiell am meisten von einer solch selektiven Therapie profitiert.

### Intratumorale Gentransfer-Therapie

Verschiedene Phase-I/II-Studien mit Gentransfer wurden durchgeführt oder sind offen. Hierbei wurde Adenovirus-Interleukin-2 (TG1024) in Kombination mit DTIC verwendet. Bei fünf von 25 Patienten konnte eine Tumorresponse erreicht werden, bei zwei Patienten eine komplette Remission. Andere Studien verwendeten Interleukin-12 kodierende Plasmid-DNA für die direkte Injektion in den Tumor, oder onkolytische Herpes-simplex-Viren, die für GM-CSF kodieren<sup>16</sup>. Eine Phase-III-Studie ist geplant.

Zusammenfassend muss gesagt werden, dass weitere intensive Anstrengungen in der klinischen Forschung notwendig sind, um bei dieser schwierig zu behandelnden Erkrankung Fortschritte zu erzielen.

### Nachsorge

Die Nachsorge sollte in regelmäßigen Abständen in Abhängigkeit von Tumordicke und Stadium erfolgen (Tab. 4; nach Garbe et al.<sup>17</sup>).

### Literatur

- Geller AC et al.: Screening, early detection, and trends for melanoma: Current status (2000-2006) and future directions. J Am Acad Dermatol 2007;57:555-72.
- Gass R, Bopp M.: Melanom-Mortalität: Trends in der Schweiz. Praxis 2005;94:1295-1300.
- Anliker MD.: Klinisches Tumorregister am Inselspital: Die Fünfjahresüberlebensrate bei den häufigsten Tumoren der Jahre 1984-86. Inauguraldissertation Medizinische Fakultät Bern 1993.
- Dummer R et al.: Die aktualisierten schweizerischen Richtlinien zur Behandlung des kutanen Melanoms - wo stehen wir heute? Schweiz Med Forum 2006;6:196-201.
- Kirkwood JM et al.: Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol. 1996 Jan;14(1):7-17.
- Pectasides D et al.: Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alpha-2b in patients with resected high-risk melanoma. J Clin Oncol. 2009 Feb 20;27(6):939-44. Epub 2009 Jan 12.
- Grob JJ et al.: Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet. 1998 Jun 27;351(9120):1905-10.
- Eggermont et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alpha-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: Final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet 2008; 372:117-126.
- Melanoma: Perspectives of the Global Melanoma Task Force: Annals of Oncology, Volume 20, 2009 Supplement 6
- Hauschild A et al. Phase III randomized, placebo controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel in second line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. J Clin Oncol (in press)
- LoPiccolo J et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway: effective combinations and clinical considerations. Drug Resist Updat 2008; 11:32-50
- von Moos R et al. Temozolomide combined with Bevacizumab in metastatic melanoma. A multicenter phase II trial (SAKK 50/07) EJC Supplements Vol 7 N 3 September 2009
- Ribas A et al. Phase III open label randomized comparative study of tremelimumab and chemotherapy (Temozolomide or dacarbazine) in patients with advanced melanoma 2008 ASCO Annual Proceedings Part I. J Clin Oncol 2008; 26:Abstr. LBA9011
- Morton DL et al. An international randomized phase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allegeric melanoma vaccine or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Oncol 2007; 25:Abstr 8508
- Bedikian AY et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: The Oblimersen Melanoma Study Group. J Clin Oncol 2006; 24:4738-4745
- Senzer NN et al. Phase II clinical trial with a second generation GM-CSF encoding, oncolytic herpesvirus in unresectable metastatic melanoma. 2008. ASCO Annual Proceedings Part I. J Clin Oncol 2008; 26: Abstract 9008
- Garbe C et al.: Kurzleitlinie - Malignes Melanom der Haut. J Dtsch Dermatol Ges. 2008 May;6 Suppl 1:S9-S14.

OA Dr. med. Marc Schlaeppli,  
LA Dr. med. Mark Anliker, OA PD  
Dr. med. Lucie Heinzerling,  
LA Dr. med. Roger von Moos  
Kantonsspital St. Gallen  
Onkologie/Hämatologie  
Rorschacherstraße 95  
CH-9007 St. Gallen  
marc.schlaeppli@kssg.ch

# Thromboseprohylaxe in Orthopädie und Sportmedizin



Dr. Patrick Vavken MSc FRSPH, Dr. Andreas Lunzer, Univ.-Prof. Dr. Josef G. Grohs (Foto)

## Venöse Thromboembolien

Venöse Thromboembolien gehören zu den am meisten gefürchteten Komplikationen der orthopädischen Chirurgie, da sie schwere, mitunter tödliche Folgen sonst herausragend erfolgreicher Eingriffe sind. Die absolute jährliche Inzidenz tiefer Venenthrombosen (TVT) wird für Österreich auf 160/100.000 Personen geschätzt, mit 20/100.000 symptomatischen, nicht tödlichen und 50/100.000 tödlichen Pulmonalembolien (PE). Die TVT ziehen aber auch weniger lebensbedrohliche, dafür chronische Komplikationen wie das postphlebitische Syndrom oder venöse Ulcera cruris nach sich, welche mit einer Inzidenz von 75/100.000 geschätzte Kosten von 600–900 Millionen Euro jährlich verursachen. Werte für die Inzidenz dieser Komplikationen nach Knie- und Hüftersatz sind in Tabelle 1 dargestellt. Dabei ist aber zu bedenken, dass die exakte Messung dieser Ereignisse schwierig ist, da sowohl die Venographie nicht 100% akkurate Ergebnisse bringt (einzelne Plaques können sich zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits wie-

Tabelle 1

Risiko (%) thromboembolischer Ereignisse in Hüft- und Knieersatz					
Eingriff	All TVT (Radiologie)	proximale TVT (Radiologie)	Klinische TVT	nicht tödliche PE	tödliche PE
Hüft-TEP	32 (23–42)	16 (10–25)	1,9 (1,1–2,8)	1,2 (0,6–2,2)	0,3 (0,1–0,8)
Knie-TEP	66 (58–76)	16 (10–24)	9 (7–11)	1,9 (2,1–3,0)	0,4 (0,1–1,1)

TVT und PE nach totaler Endoprothese (TEP) in Prozent absolutes Risiko ohne Prophylaxe mit 95% Konfidenzintervall in Klammer (modifiziert nach Gillspie W et al., JBJS 2000;82-B:475-9).

der aufgelöst haben), als auch die kausale Verkettung zwischen PE und Fatalität nicht immer gegeben ist, da vor allem bei multimorbiden Patienten Pulmonalembolien Nebeneignisse im Rahmen einer Grunderkrankung sein können. Offensichtlicher ist das Risiko einer TVT und ihrer Folgekomplikationen durch intrinsische Faktoren jedes Patienten individuell unterschiedlich. Wichtige und häufige Risikofaktoren sind Art des Eingriffs und Ausmaß der Immobilisierung, Alter, Gewicht, Malignome, frühere TVT oder PE in der Anamnese, Schwangerschaft, hoch dosierte Östrogene oder venöse Insuffizienz. Diese Faktoren sollten Eingang in die Auswahl des Prophylaxeschemas finden.

## Thromboseprohylaxe

Die Optionen in der Prophylaxe postoperativer Thrombosen lassen sich in pharmakologische und mechanische Methoden untergliedern. Niedrig dosiertes Heparin (low-dose-Heparin, LDH), die klassische Form der Thromboseprohylaxe, zeigt typischerweise eine Reduktion von 40–60% in der Inzidenz von TVT und PE, jedoch sind Blutungen relativ häufig (2%), weshalb Heparin in der Routine der österreichischen Orthopädie kaum mehr zum Einsatz kommt. In den USA ist die Prophylaxe mit Warfarin (Coumadin, entspricht in Österreich Marcoumar oder Phenprocoumon) mit einer niedrigen INR von 2–2,5

Tabelle 2

Durchschnittliche Effektivität eines LMWH in der Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse nach Hüft- und Knieersatz					
Eingriff	Ereignis	Absolutes Risiko	Reduktion des absoluten Risikos (ARR)	Number needed to treat (NNT)	Zusätzliche Blutungen pro verhindertem Ereignis
Hüft TEP	alle PE	0,015	0,0075	133	< 1
	tödliche PE	0,003	0,0015	666	3
	proximale TVT	0,16	0,08	13	< 1
Knie TEP	alle PE	0,02	0,01	100	< 1
	tödliche PE	0,001	0,0005	2000	10
	proximale TVT	0,16	0,08	13	< 1

Tabelle 2 zeigt repräsentative Werte für die Wirksamkeit eines LMWH. Die number needed to treat (NNT) gibt die Anzahl an Patienten an, die behandelt werden müssen, um ein Ereignis zu verhindern. Die Zahl der zusätzlichen Komplikationen die dadurch entstehen ist in der letzten Spalte gegeben (modifiziert nach Gillspie W et al., JBJS 2000;82-B:475-9).

üblich, vor allem da eine höhere Blutungsneigung nach Gabe von niedrigmolekularem Heparin (LMWH) angenommen wird. Der Beweis dieser Annahme ist derzeit ausständig. Die Effektivität von Warfarin, LMWH und Aspirin kann – bei akkurater Dosierung – als gleich angesehen werden. In Europa haben sich die LMWH durchgesetzt, welche effektiver als LDH sind und gleichzeitig mit einem rund viermal geringeren Blutungsrisiko assoziiert sind. Tabelle 2 gibt Werte zur Effektivität von LMWH.

Mechanische Methoden der postoperativen Thromboseprophylaxe kommen vergleichbar wenig zum Einsatz. Thrombosestrümpfe zeigten in der Allgemeinchirurgie gute Erfolge, ihre Effektivität

in der Orthopädie ist aber noch nicht ausreichend untersucht worden um ein klares Bild zu geben. Pumpen zeigten für Patienten nach Operationen der unteren Extremität eine mit pharmakologischen Methoden vergleichbare Effektivität, wobei aber praktisch keine Nebenwirkungen (z.B. Blutungen) auftreten. Im Vordergrund stehen hier jedoch Probleme mit der Compliance.

Die aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe in der orthopädischen Chirurgie gemäß ACCP (American College of Clinical Pharmacy) sind: keine Prophylaxe für Kniearthroskopie, Vorfußoperation oder Ruhigstellung einer unteren Extremität sofern kein erhöhtes Risiko besteht, sonst Dosierung entsprechend des gewählten Wirkstoffes (Tabelle 3). Dies widerspricht zwar dem klinischen Alltag, aber ein positiver Effekt der Thromboseprophylaxe in diesen Fällen konnte nicht nachgewiesen werden.

Thromboseprophylaxe bei Knie- oder Hüftersatz ist unbedingt indiziert. LMWH sollten in der Dosierung entsprechend des gewählten Wirkstoffes (Tabelle 3) einmal täglich s.c. (morgens oder abends) beginnend 12 Stunden prä- oder 12 Stunden postoperativ verabreicht werden. Es besteht aber immer noch ein Restrisiko von bis zu 15%! Fondaparinux (Arixtra) kann

Tabelle 3

**Dosierungen von LMWH in der Orthopädie**

Medikament	Dosierung
Fragmin	5.000 IE
Fraxiparin	0,3-0,6 mL
Ivor	3.500 IE
Lovenox	40 mg
Sandoparin	3.000 IE

Tabelle 3 gibt die typische Dosierung in adäquater Höhe für orthopädische Patienten wieder. Es ist wichtig zu beachten, dass diese Dosierungen individuell an den Patienten angepasst werden müssen! Die übliche Dosierung für Fondaparinux (Arixtra) ist 2,5 mg.

Abbildung 1

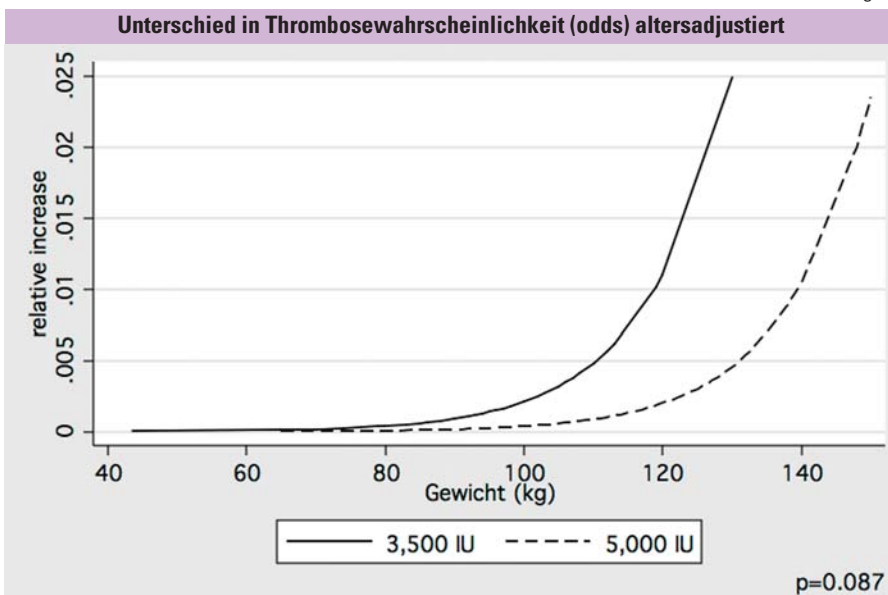


Abbildung 1 zeigt die Wahrscheinlichkeit einer Thrombose (in odds) für zwei verschiedene Dosierungen von Bemiparin (3.500 und 5.000 IE) pro Körpergewicht, unter Berücksichtigung von Altersunterschieden. Während die Wahrscheinlichkeit einer Thrombose für beide Dosierungen bis zu ca. 90–100 kg sehr ähnlich ist, zeigt sich, dass ab 100 kg der Unterschied stark zunimmt. Aus diesen Daten folgt, dass Patienten mit derartig hohem Gewicht von höheren Dosierungen profitieren würden (Vavken et al, WKWO im Druck).

gegenüber LMWH eine weitere Senkung von venösen Thromboembolien von bis zu 50% bewirken, ist aber bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 30 ml/min) kontraindiziert. Die Dosierung erfolgt als 2,5 mg einmal täglich s.c. (morgens oder abends) ab dem Morgen des ersten postoperativen Tages. Nach Entlassung sollte die Thromboseprophylaxe mit LMWH für drei bis vier Wochen fortgeführt werden, da dadurch die Zahl der gesamten TVT um 50% und der proximalen TVT um 33% gesenkt wird. Als Bemerkung am Rande mit indirekter Relevanz für Orthopäden sollten rückenmarksnahe Manipulationen (Punktion, Katheterentfernung) nicht früher als 24 Stunden nach Fondaparinux-Gabe oder 12 Stunden nach LMWH in prophylaktischer Dosis vorgenommen werden. Vor rückenmarksnaher Manipulation (Anästhesie) sollte zwei bis vier Stunden keine LMWH bzw. 12 Stunden keine Fondaparinux-Gabe erfolgen.

### Thromboseprophylaxe des adipösen Patienten

Wie bereits oben erwähnt, ist das Gewicht – und die damit einhergehenden

Effekte auf Mobilität und Stoffwechsellage – ein wichtiger individueller Risikofaktor für venöse Thromboembolien, der auch in gängigen Dosierungsschemata berücksichtigt ist. Die Orthopädie hat aber seit der Entwicklung dieser Schemata einen beachtlichen Anstieg sowohl in der Anzahl adipöser Patienten, als auch im Gewichtschnitt aller Patienten gesehen. Diese Beobachtung führte logischerweise zur Frage, ob die aktuell verbreiteten Dosierungsschemata, vor allem im oberen Bereich, noch gültig sind.

In einer zwei-jährigen prospektiven Cross-over-Studie an der Univ.-Klinik für Orthopädie der MedUni Wien wurden 723 Patienten über 90 kg Körpergewicht mit 3.500 IE oder 5.000IE Bemiparin Natrium (Ivor) postoperativ behandelt und über 66,8 Patiententage nachverfolgt. Als Endpunkte wurden klinisch relevante thromboembolische Ereignisse und Blutungen oder verzögerte/gestörte Wundheilung definiert. Die Art der Operation, Alter, exaktes Gewicht, Geschlecht und Ausmaß der Immobilität wurden als Kovariablen mit eingeschlossen. In einem Poisson-Regressionsmodell zeigte sich zwar kein

Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Dosierungen (Rate Ratio 0,25, 95% Konfidenzintervall 0,01–14,95), die Ergebnisse dieser Studie zeigten aber, dass bei einer weiteren Steigerung der Volkskrankheit Adipositas höhere Dosierungen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil bringen werden können (Abbildung 1).

*Dr. Patrick Vavken MSc FRSPH  
Sports Medicine Research Laboratory,  
Department of Orthopedic Surgery,  
Children's Hospital Boston, Harvard  
Medical School, Boston, USA  
Dr. Andreas Lunzer,  
Univ.-Prof. Dr. Josef G. Grohs,  
Univ.-Klinik für Orthopädie,  
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien  
Tel.: +43/1/40 400-40 78  
josef.grohs@meduniwien.ac.at*

## Alle Darreichungsformen von Enbrel® nun in der gelben Box Enbrel® 50 mg MYCLIC® Fertigpen seit 1. Februar in der gelben Box!

Seit 1. Februar 2010 befindet sich nun auch die jüngste Handelsform von Enbrel®, der 50 mg MYCLIC® Fertigpen in der gelben Box des Erstattungskodex. Als Indikationen für die Erstattung wurden Rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, Psoriasis Arthritis und Plaque Psoriasis aufgenommen.

Gleichzeitig mit der Aufnahme in die gelbe Box ist der Enbrel® 50 mg MYCLIC® Fertigpen nun preisreduziert und somit gleichpreisig mit der Enbrel® 50 mg Fertigspritze am Markt erhältlich.

Der Enbrel® MYCLIC® mit 50 mg stellt eine patientenfreundliche Weiterentwicklung der in gleicher Dosierung erhältlichen Fertigspritze dar. Er zeichnet sich durch ein großes Sichtfenster aus, durch das die Patienten nach dem Auslö-

sen des Aktivierungsknopfes selbst überprüfen können, wann die Injektionslösung vollständig verabreicht wurde. Zudem bestätigt je ein deutlich hörbarer Klick den Beginn und das Ende der Injektion und die innovative Sicherheits-

sperre verhindert ein versehentliches Auslösen des Pens. Der Injektionsvorgang kann durch das Drücken des Aktivierungsknopfes erst gestartet werden, wenn der Fertigpen fest auf die Injektionsstelle gedrückt wird. Die einfache Anwendung mit dem Enbrel® MYCLIC® erleichtert Betroffenen die Applikation des Wirkstoffes und durch die nicht sichtbare Nadel kann der Fertigpen auch bei Patienten mit Spritzenangst zu einer verbesserten Therapietreue führen.

FB



Für weiterführende Hinweise:  
Dr. Evelyne Ellinger  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H,  
Wien  
Evelyne.Ellinger@Pfizer.com  
AUT-ENB05-0110



# Venenprobleme durch lange Reisen?



Priv.-Doz. Dr. Barbara Binder

Die bedeutendste Komplikation stellt die Reisetrombose dar. Diese wird auch als sogenannte „Sitzthrombose“ bezeichnet, da sie vornehmlich nach langem Sitzen auf Reisen auftritt. Dabei ist es unabhängig, ob die Reise mit Flugzeug, PKW, Bahn oder Bus erfolgt. Neben den allgemeinen Risikofaktoren, bedingt durch die Reiseumstände per se, müssen noch individuelle Risikokonstellationen vor-

liegen, damit eine tiefe Beinvenenthrombose bzw. ein thrombembolisches Geschehen auftritt. Mit Zunahme der Mobilität der Menschen und deren Reiselust ist es bedeutend, Passagiere mit niedrigem, mittlerem oder hohem Risiko zu erkennen und die entsprechenden prophylaktischen Maßnahmen einzuleiten.

Definiert wird die Reisetrombose als Auftreten einer Thrombose des tiefen Venensystems der unteren Extremität (mit/ohne pulmonal-embolische Komplikationen) in zeitlichem Zusammenhang mit einer vielstündigen Reise in vorwiegend sitzender Position bei Personen, die bei Antritt der Reise keinen Hinweis auf eine akute venöse Thrombembolie aufwiesen. (Konsensuspapier Reisetrombose Phlebologie 2001: 30:101-103). Erstmals beschrieben wurde die Reisetrombose 1954 von Homans.

kosität und führen ebenfalls zu einer erhöhten Thromboseneigung. Neben der erhöhten Blutgerinnungsneigung (angeboren oder erworben) stellen vorbestehende Erkrankungen (Malignome, Herzinsuffizienz, Adipositas, stattgehabtes thrombembolisches Geschehen) sowie Schwangerschaft und Hormontherapie, ebenso wie erhöhtes Lebensalter einen thrombogenen Risikofaktor dar (Braun S, Jünger M: Hautarzt 2003: 54:518-523; Mulac K: J Kardiologie 2007: 14: 329-332).

Abhängig von diesen vorbestehenden Erkrankungen des Reisenden ergeben sich daraus die drei Risikoprofile: niedriges, mittleres und hohes Risiko (Tabelle 1).

Tabelle 1

## Reisetrombose-Risikogruppen

Wiener Konsensuskonferenz 2001 der phlebologischen und angiologischen Fachgesellschaften Deutschland, Österreich, Schweiz.

### Gruppe 1: niedriges Risiko

Jede vielstündige Reisedauer in vorwiegend sitzender Position, die ansonsten keine der in den weiteren Risikogruppen angeführten persönlichen Risikofaktoren haben.

### Gruppe 2: mittleres Risiko

- Zusätzlich zur vielstündigen Reisedauer sind gegeben;
- Schwangerschaft oder postpartale Phase;
- Alter > 60 Jahre;
- Klinisch relevante Herzerkrankung;
- Nachgewiesene Thrombophilie/familiäre Thromboseneigung;
- Größere Varizen, chronisch venöse Insuffizienz
- Ovulationshemmer, postmenopausale Hormonersatztherapie;
- Adipositas (BMI > 30);
- Exsikkose.

### Gruppe 3: hohes Risiko

- Zusätzlich zur vielstündigen Reisedauer sind gegeben;
- Anamnestisch bekannte, venöse Thromboembolien, auch länger zurückliegend;
- Manifeste maligne oder sonstige schwere Erkrankungen;
- Gelenkübergreifende Ruhigstellung einer unteren Extremität;
- Kurz zurückliegender operativer Eingriff mit hohem Thromboserisiko.

## Ursachen für die Entstehung einer Reisetrombose

Eine zentrale Rolle in der Entstehung einer Thrombose stellt die sogenannte Virchow'sche Trias auch heute noch dar:

1. die Verlangsamung des venösen Blutflusses (Stase),
2. eine Venenwandschädigung und
3. eine erhöhte Blutgerinnungsneigung.

In der speziellen Situation der Reisetrombose stellt die venöse Stase durch längerfristige gleichbleibende Körperhaltung mit absolutem Bewegungsmangel und Ausfall der Muskelpumpe einen Hauptfaktor in der Entwicklung einer TVT dar. Vermehrter Flüssigkeitsverlust v.a. beim Fliegen und verringerte Flüssigkeitszufuhr erhöhen die Blutvis-

## Klinik

Die Symptomatik der Reisetrombose beginnt meist erst nach zwei bis drei Tagen. Das klinische Vollbild der TVT zeigt eine ausgeprägte Beinschwellung, Beinzyanose, Wadenschmerz beim Ballotement der Wade, bei Dorsalflexion im Sprunggelenk und Schmerzen der Fußsohle bei Kompression derselben. Im Anfangsstadium sind diese Zeichen oft nur teilweise vorhanden. Vor allem die Schwellung ist initial nur subfascial, was sich klinisch als pralle Wade darstellt, und erst bei Fortbestehen der Thrombose entsteht ein zusätzliches epifasciales Ödem, welches das gesamte Bein umfassen kann. Der Schmerz kann aber auch nur an einem umschriebenen Druckpunkt an der Wade lokalisiert sein, der vor allem bei Bewegung verstärkt wird. Die bläulich livide Verfärbung tritt oft erst nach längerem Bestehen der TVT

auf (Abb. 1). In seltenen Fällen führt erst das Ereignis einer symptomatischen Pulmonalembolie zur Diagnosestellung einer Beinvenenthrombose.

## Diagnostik

Die Diagnostik der TVT umfasst eine genaue, gezielte Anamnese inklusive Vorerkrankungen und eventuell bestehenden Risikofaktoren, die klinische Untersuchung, die Durchführung eines D-Dimer-Tests sowie als bildgebendes Verfahren die Untersuchung mittels farbkodierter Duplexsonographie (FCDS) bzw. Kompressionssonographie und/oder einer Phlebographie.

Die Bestimmung des D-Dimers, ein Fibrinogenspaltprodukt, im Plasma stellt ein zusätzliches Hilfsmittel dar. Das D-Dimer hat zwar keine hohe Spezifität für eine TVT, da es auch bei akuten Entzündungen, malignen Prozessen, in der Gravidität sowie bei st.p. Operation und Trauma erhöht ist, aber es weist eine Sensitivität von bis zu über 90% auf. Ein negatives D-Dimer schließt ein thrombembolisches Geschehen mit großer Wahrscheinlichkeit aus; ein positives D-Dimer ist hingegen nicht beweisend für eine TVT.

Abbildung 1



## Therapie

Die Therapie der TVT beinhaltet zwei bedeutende Säulen: die Antikoagulation und die Kompression. Nach Ausschluss der Kontraindikationen erfolgt initial eine Antikoagulation mittels niedermolekularem Heparin (NMH) in sogenannter therapeutischer Dosierung; überlappend wird eine orale Antikoagulationstherapie eingeleitet. Gleichzeitig wird mit einer Kompressionstherapie mittels Kompressionsverband begonnen, unter der absoluten Voraussetzung, dass keine eingeschränkte arterielle Durchblutung besteht (Tasten der Fußpulse!). Nach vollständigem Abschwellen des Beines kann auf einen Kompressionsstrumpf der Kompressionsklasse II gewechselt werden.

### Prophylaktische Möglichkeiten

Die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung einer Reisetrombose umfassen allgemeine und spezifische Maßnahmen, abhängig vom individuellem Risikoprofil.

Zu den Allgemeinmaßnahmen zählen weite, nicht beengende Kleidung und regelmäßige Bewegungsübungen während der Reisezeit. Das Betätigen der Waden-Muskelpumpe bewirkt eine Beschleunigung des Blutflusses, außerdem sollte regelmäßig aufgestanden werden. Für Auto-/Busreisende sind regelmäßige Pausen einzuplanen. Ausreichende Trinkmenge in Form von Wasser und Säften ist notwendig; unbedingt zu meiden ist Alkohol. Außerdem sollte auf Sedativa verzichtet werden.

Prädisponierte Reisende sollten zusätzlich Kompressionsstrümpfe tragen bzw. sollte bei hohem Risiko eine Thromboseprophylaxe mittels niedermolekularem Heparin durchgeführt werden. Niedermolekulares Heparin wird etwa zwei Stunden vor Reiseantritt verabreicht. Bei geplanten Rundreisen kann eine tägliche Thromboseprophylaxe entsprechend dem Risikoprofil notwendig werden (Tabelle 2.: Risiko und Therapie). Bei Vorliegen einer Unverträglichkeit auf niedermolekulares Heparin kann auf Substanzen wie Fondaparinux subcutan ausgewichen werden.

Von Acetylsalicylsäure ist keine Wirkung zur Thromboseprophylaxe zu erwarten. Ebenso sind orale Venentherapeutika in dieser Indikation nicht evaluiert bzw. wirken nur als Ödemprotektiva.

Tabelle 2

### Prophylaxe der Reisetrombose

Wiener Konsensuskonferenz 2001 der phlebologischen und angiologischen Fachgesellschaften Deutschland, Österreich, Schweiz.

#### Gruppe 1: niedriges Risiko

Allgemeine Maßnahmen

- Bewegungsübungen, z.B. Fußwippen; isometrische Übungen; im Auto wiederholte Pausen einlegen und einige Schritte gehen;
- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr (Zurückhaltung mit Alkohol);
- Zurückhaltung beim Gebrauch von Sedativa und Hypnotika.

#### Gruppe 2: mittleres Risiko

Allgemeine Maßnahmen (s. Gruppe 1)

- Wadenstrümpfe im Druckbereich der Kompressionsklasse 1, bei Patienten mit venöser Insuffizienz medizinische Kompressionsstrümpfe je nach Indikation;
- Im Einzelfall, z.B. bei Schwangerschaft oder Thrombophilie, kann niedermolekulares Heparin gegeben werden (s. Gruppe 3).

#### Gruppe 3: hohes Risiko

Allgemeine Maßnahmen (s. Gruppe 1)

- Kompression (s. Gruppe 2);
- Niedermolekulares Heparin;
- Subkutane Applikation knapp vor Reiseantritt;
- Vor jeder Reise mit erhöhtem Thrombosrisiko (Definition siehe oben), bei Rundreisen daher eventuell einmal täglich;
- Hochrisikodosisierung (in Analogie zur Prophylaxe bei internistischen Risikopatienten).

## Konklusion

Das Auftreten einer Reisetrombose nach Langstreckenreisen ist an sich ein sehr seltenes Ereignis, vor allem wenn keine individuellen Risiken vorliegen und allgemeine Maßnahmen wie regelmäßige Bewegung und ausreichende Flüssigkeitszufuhr eingehalten werden. Im Vorfeld sollte bei bekannten Risiken zusammen mit dem behandelnden Arzt eine Risikoabschätzung vorgenommen werden, um die sinnvollsten prophylaktischen Maßnahmen dem Reisenden empfehlen zu können.

Priv.-Doz. Dr. Barbara Binder  
Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie  
Medizinische Universität Graz  
Auenbruggerplatz 8, A-8036 Graz  
barbara.binder@klinikum-graz.at

# Neues von den neuen Antithrombotika



Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger

Fast zwei Jahre ist es her, dass die neuen Antithrombotika, Pradaxa® (Dabigatran-etexilat) und Xarelto® (Rivaroxaban), ihre Zulassung für die postoperative Thromboseprophylaxe nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz in Österreich erhalten haben. Pradaxa® ist ein oral zu verabreichender direkter und selektiver Thrombininhibitor, Xarelto® ist ebenfalls oral zu verabreichen und hemmt direkt und selektiv die Wirkung von Faktor Xa im Gerinnungssystem. Beide Substanzen haben eine gut vorhersagbare Dosis-Wirkungs-Beziehung und müssen nicht überwacht werden. Damit stehen sie letztendlich nicht nur in Konkurrenz zu den Heparinen sondern vor allem auch zu den Vitamin-K-Antagonisten. Im Vergleich zu diesen müssten sich die neuen Substanzen in Indikationen der Langzeitantikoagulation bewähren. Die entsprechenden Studien wurden lang erwartet, liegen nun zum Teil aber bereits vor.

## RELY – Dabigatran beim Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die zugrunde liegende Ursache bei ca. 15% aller ischämischen cerebralen Insulte. Das Risiko von Patienten mit Vorhofflimmern eine systemische Embolie zu erleiden, steigt mit zunehmender Anzahl von Risikofaktoren und liegt zwischen 2% (weniger als ein Risikofaktor) und fast 20% (fünf bis sechs Risikofaktoren). Die derzeitigen Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften lauten, dass alle Patienten mit Vorhofflimmern eine antithrombotische Therapie erhalten sollen. Für Patienten mit niedrigem Risiko wird Aspirin und für jene mit einem höheren Risiko werden Vitamin-K-Antagonisten empfohlen.

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurden nun die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran-Etexilat in

zwei verschiedenen Dosierungen (110 mg 2 x tgl. oder 150 mg 2 x tgl.) im Vergleich zum Vitamin-K-Antagonisten Warfarin mit einem Zielbereich der INR von 2,0–3,0 bei ca. 18.000 Patienten mit Vorhofflimmern überprüft. Das Alter der Patienten betrug im Mittel 73 Jahre und die Patienten hatten durchschnittlich zwei Risikofaktoren. Abbildung 1 zeigt Ihnen die Ergebnisse der Studie im Hinblick auf die Wirksamkeit der Substanzen gemessen an der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines systemischen ischämischen Ereignisses, wobei die meisten davon cerebrale Insulte waren. Die niedrigere Dosis von Dabigatran zeigte eine vergleichbar gute Wirksamkeit zu Warfarin (HR 0,91; 95% CI 0,7–1,1), die höhere Dosis war hingegen signifikant besser als Warfarin (HR 0,66; 95% CI 0,5–0,8) in der Verhütung von ischämischen Insulten.

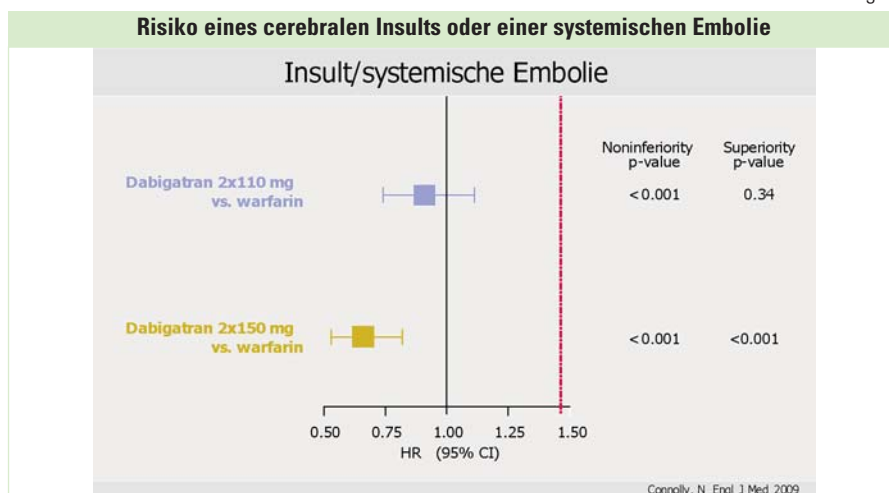
Das Risiko für schwere Blutungen war bei Patienten mit der höheren Dosierung ähnlich wie bei den mit Warfarin behandelten. Patienten, die mit Dabigatran 2 x 110 mg behandelt wurden, hatten jedoch ein um 20% niedrigeres Risiko. In beiden Dabigatrangruppen kam es signifikant seltener zum Auftreten intrakranieller Blutungen als bei Warfarin (Abbildung 2).

Pradaxa® ist derzeit noch nicht für die Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern zugelassen.

## RECOVER – Dabigatran für die Akutbehandlung der venösen Thromboembolie

In dieser randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen-Studie wurde Dabigatran (2 x 150 mg per os tgl.) mit einem

Abbildung 1



Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin, Zielbereich-INR 2,0–3,0) bei mehr als 2.500 Patienten für die Akutbehandlung der proximalen Venenthrombose oder Pulmonalembolie verglichen (Schulman S, NEJM 2009). Die Dauer der Behandlung betrug sechs Monate. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, das Auftreten venöser Thromboembolien oder der damit verbundene Tod, trat bei 2,4% der mit Dabigatran behandelten Patienten und bei 2,1% der Patienten, die Warfarin erhalten hatten, auf (Abbildung 3). Dieser Unterschied war nicht signifikant und die primäre Hypothese der Studie, Dabigatran sei nicht weniger wirksam als Warfarin (Nicht-Unterlegenheit), wurde mit hoher Signifikanz bestätigt.

Abbildung 2

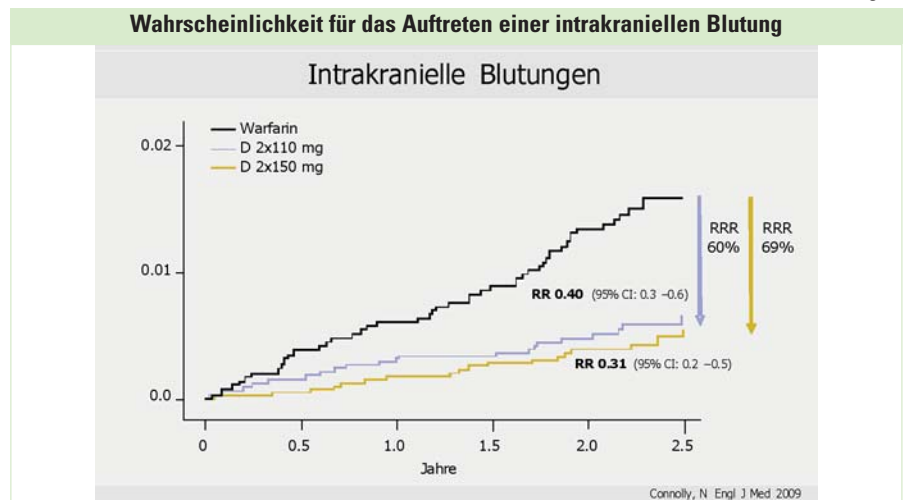


Abbildung 3

Schwere Blutungen traten in der Dabigatran-Gruppe seltener (1,6%) als in der Warfarin-Gruppe (1,9%) auf. Schwere oder klinisch relevante Blutungen waren bei den mit Dabigatran behandelten Patienten signifikant seltener (Abbildung 4). Zusammenfassend könnte mit Dabigatran ein neues Antikoagulanz für die Sekundärprophylaxe der venösen Thromboembolie zur Verfügung stehen, das gleich wirksam ist wie die bisherige Standardtherapie, aber ein wesentlich geringeres Blutungsrisiko vermittelt. Allerdings ist Praxa® derzeit noch nicht für die Behandlung von Patienten mit akuter venöser Thromboembolie zugelassen.

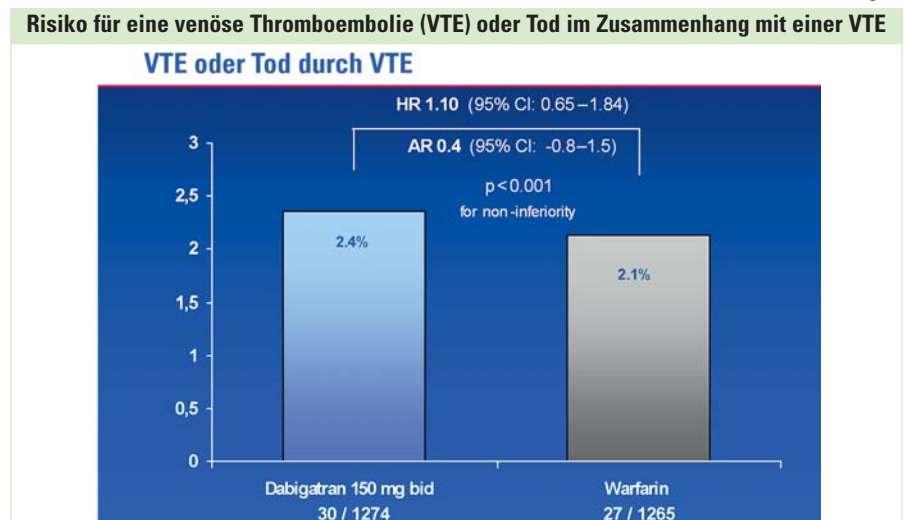
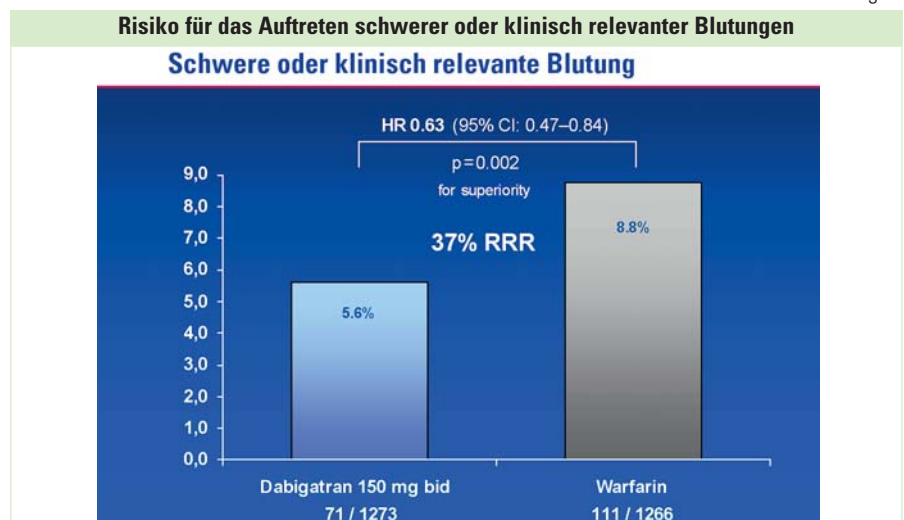


Abbildung 4

### EINSTEIN extended – Rivaroxaban für die Langzeitprophylaxe nach venöser Thromboembolie

In der doppelblinden EINSTEIN-extended-Studie wurden ungefähr 1.200 Patienten, die wegen einer akuten venösen Thromboembolie entweder mit einem Vitamin-K-Antagonisten oder Rivaroxaban über einen Zeitraum von sechs Monaten bereits behandelt wurden, für weitere sechs bis zwölf Monate zu entweder 20 mg Rivaroxaban per os täglich oder Placebo randomisiert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, die symptomatische rezidivierende venöse Thromboembolie, trat bei 7,1% der Patienten, die Placebo erhielten hatten, und bei 1,3% der mit Rivaroxaban behandelten Patienten auf. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant. Nur vier (0,7%) der 598 mit Rivaroxaban behandelten Patienten erlitten eine schwere Blutung, tödliche Blutungen wurden nicht beobachtet. Schwere Blutungskomplikationen traten unter Placebo nicht



auf. Rivaroxaban erscheint daher für die Langzeittherapie der venösen Thromboembolie geeignet: Das Rezidivrisiko wird um mehr als 80% gesenkt und das Blutungsrisiko ist relativ gering. Xarelto® ist derzeit noch nicht in dieser Indikation zugelassen.

Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger  
Univ.-Klinik für Innere Medizin I  
Währinger Gürtel 18–20  
A-1090 Wien  
Tel.: +43/1/40 400-44 10  
sabine.eichinger@meduniwien.ac.at

# Nutzen der topischen Sauerstofftherapie bei chronischen Wunden

Dr. Thomas Wild, Dr. Thomas Eberlein

Amerikanische Indianer, die hoch in den Bergen lebten, glaubten seit Jahrhunderten, dass ihre Wunden rascher heilen, wenn sie verwundet in die „dickere“ Luft der Täler hinabstiegen<sup>1</sup>. Der moderne Beginn der Sauerstofftherapie datiert in den 60er-Jahren des letzten Jahrhunderts. Der bekannte Meeresforschers Jacques-Yves Cousteau ließ im Jahr 1962 eine Unterwasserstation in Marseille errichten. In dieser Station, der Conshelf I, untersuchte Cousteau, ob Menschen für längere Zeit unter Wasser leben können. Die Entdeckung, dass Kratzer und kleinere Wunden der Taucher in der im Vergleich zur Außenwelt feuchteren und sauerstoffreicheren Atmosphäre der Stahlkammern schneller heilten, führte letztendlich zur Etablierung der hyperbaren Kammern in der Wundbehandlung und zur Entstehung der hyperbaren Medizin.

Die Wundbehandlung in der hyperbaren Kammer ist zeit- und personalaufwändig und mit nicht unerheblichen Risiken verbunden. Daher befasste sich der amerikanische Neurochirurg Boguslav H. Fischer schon kurze Zeit nach Etablierung der hyperbaren Kammern mit der Entwicklung und Erforschung einer „Miniaturversion“, die Sauerstoff topisch direkt auf die Wunde aufbringt und mit niedrigeren Drücken arbeitet. Erste Ergebnisse wurden im Jahr 1966 publiziert<sup>2</sup> und drei Jahre später druckte das renommierte amerikanische Fachmagazin *The Lancet* eine Arbeit Fischers mit einem Bericht über 56 Patienten<sup>3</sup>. Im Verlauf der nächsten Jahrzehnte befassten sich mehrere Forscher mit der topischen Sauerstofftherapie<sup>2-28</sup>. Trotz durchwegs hervorragender Wundheilungsergebnisse wurde dieser Therapieform kaum Beachtung geschenkt.

Der Mechanismus und die räumliche Struktur der ATP-Synthase erst Mitte der 80er-Jahre aufgeklärt. Die Forscher Paul D. Boyer und John E. Walker bekamen dafür den Nobelpreis im Jahr 1997.

Die meisten Organe des menschlichen Körpers werden über die Lunge und den Blutkreislauf mit Sauerstoff versorgt. Das größte menschliche Organ, die Haut, wird jedoch zu einem nicht unwesentlichen Teil per diffusionem direkt mit Sauerstoff aus der Atmosphäre versorgt. Die Grenze zwischen externer Versorgung und innerer Versorgung über Kapillaren scheint das Stratum corneum zu sein<sup>29</sup>.

Bei der Entstehung von chronischen Wunden können verschiedenste Ursachen eine Rolle spielen. Einer der wesentlichen Gründe ist aber in Erkrankungen zu sehen, die zu einer gestörten Durchblutung und damit verminderten Sauerstoffversorgung führen, wie z.B. im Rahmen eines Diabetes mellitus oder arteriosklerotischer Prozesse.

Die Wunde benötigt O<sub>2</sub> u.a. auch, um den Angriff von Bakterien abzuwehren und das fehlende Gewebe wieder aufzufüllen. Die bedeutsamsten Zellen, die mit Energie versorgt werden müssen, sind Makrophagen für die Infektabwehr, Fibroblasten für den Gewebeaufbau und die Kollagensynthese und schließlich Epithelzellen, um den Wundschluss zu gewährleisten. All diese Zellen brauchen Sauerstoff, um Ihre Funktion wahrnehmen zu können.

O<sub>2</sub> ist jedoch nicht nur als Energielieferant von Bedeutung. Über alle Phasen

Nunmehr sind für die Praxis geeignete Geräte verfügbar und neue wissenschaftliche Daten dazu publiziert. Grund genug, diese interessante Therapieoption etwas näher unter die Lupe zu nehmen.

## Sauerstoff und Wundheilung

Sauerstoff ist eine der Grundvoraussetzungen für das Leben auf der Erde im Allgemeinen und des Menschen im Speziellen. Für die ablaufenden Lebensprozesse in der Zelle wird Energie benötigt, die zum größten Teil über das Adenosin-triphosphat (ATP) bereitgestellt wird. ATP ist nicht speicherbar. Für die Synthese von ATP mittels der Substrate Zucker und Sauerstoff ist die sogenannte Atmungskette verantwortlich. Interessanterweise wurden der molekulare Me-

Abbildung 1

Kammer für die stationären und tagesklinischen Anwendungen.



Nr.	Erstautor/Jahr	Titel	Studien Design	Ätiologie der Wunden	Ergebnisse
1	Gorecky, 1964	Oxygen Under Pressure Applied directly to Bed Sores: Case Report	Fallstudie mit einem Patienten	Dekubitus	zwei Ulcera ohne Verbesserung nach neun Monaten heilten innerhalb von vier Wochen rezidivfrei ab
2	Fischer, 1966	Low Pressure Hyperbaric Oxygen Treatment of Decubit and Skin Ulcers	Fallstudie	15 Patienten mit Meningozele, Diabetisch/arteriosklerotischen Ulcera und Dekubitus	Sehr gute Heilungsergebnisse bei allen Wunden
3	Fischer, 1969	Topical hyperbaric oxygen treatment of pressure sores and skin ulcers	Fallstudie mit 58 Patienten	Fallstudie mit 52 Patienten und Kontrollierte Studie bei 6 P. mit bilateralen Läsionen. Gesamt: Diabetis (2), Venöse Ulcera (19), Dekubitus (29), Ischämisch (6), Trauma (2)	52/58 Wunden heilten ab. vier von sechs nichtheilende Wunden aufgrund bei Therapiebeginn nicht erkannter Osteomyelitis
4	Torelli, 1973	Topical Hyperbaric Oxygen for Decubitus Ulcers	Vorstellung des Verfahrens/ Fallstudie	Fall und Verfahrensreport mit 70 Dekubitus Patienten	Praktikabler und sicheres Verfahren für die Behandlung von Dekubitalulcera mit sehr guten Ergebnissen
5	Fischer, 1975	Treatment of ulcers on the legs with hyperbaric oxygen	Fallstudie mit 30 Patienten	Wunden der unteren Extremitäten: Verbrennungen (5), Dekubitus (16), Venöse Ulcera (3), Postchirurgisch (2), Rheumatoide Arthritis (3), Hyper-Gammaglobulinämie (1)	28/30 Wunden heilten vollständig
6	Olejniezak, 1976	Topical Oxygen Promotes Healing of Leg Ulcers	Fallstudie mit 174 Patienten und verschiedenen Wunden	Venöse Ulcera (102), Arteriosklerotisch (33), posttraumatisch (33), Sichelzellanämie (4), Lupus erythematodes (2)	Verbesserung in allen Wunden. 96% Wundheilung in venösen Wunden, 70% in ischaemischen Ulcera.
7	Diamond, 1982	The effect of Topical hyperbaric oxygen on lower extremity ulcerations	Fallstudie	elf Patienten mit Wunden verschiedener Ätiologie	Healing in „all cases“
8	Heng, 1983	Hyperbaric oxygen therapy for a foot ulcer in a patient with polyarteritis nodosa	Fallstudie	ein Patient mit Fußulcus bei Panarteritis Nodosa	Heilung
9	Heng, 1984	Hyperbaric oxygen therapy for pyoderma gangrenosum	Fallstudie	zwei Patienten mit multiplen Ulcera an unteren Extremitäten bei Pyoderma Gangränosum	Gute Heilung in beiden Fällen nach sechs und zwölf Wochen
10	Heng, 1984	A simplified hyperbaric oxygen technique for leg ulcers	Prospektive, kontrollierte Studie	Ischämische Wunden	Fünf von sechs Patienten in der TWO <sub>2</sub> -Gruppe mit insgesamt 27 Wunden heilten vollständig in drei Wochen vs. Null von fünf in der Kontrollgruppe
11	Ignacio, 1985	Topical oxygen therapy treatment of extensive leg and foot ulcers	Fallstudie	15 Patienten, 12 mit Diabetes, 12 mit Osteomyelitis, einer mit Elephantiasis, zwei Charcot-Füße	11/15 Patienten heilten (73%)
12	Lehmann, 1985	Human Bite Infections of the Hand: Adjunct Treatment with Hyperbaric Oxygen	(Randomisierte), kontrollierte Studie	43 Patienten mit menschlichen Bißwunden an der Hand; 16 mit TWO <sub>2</sub> und 27 Kontrollen	Bei schweren Entzündungen Reduktion der Krankenhaustage von 4,7 vs. 11,2 Tage und Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit nach 2,5 vs. 7,3 Wochen
13	Upson, 1986	Topical hyperbaric oxygenation in the treatment of recalcitrant open wounds. A clinical report	Fallstudie	zwei Patienten mit arteriellen Ulcera	Beide geheilt
14	Leslie, 1988	Randomized controlled trial of topical hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers	Prospektive randomisierte Studie über zwei Wochen	28 Patienten; 12 in TWO <sub>2</sub> -Gruppe 16 Kontrollen	Mehr als 55% Reduktion der Wundfläche in beiden Gruppen; Kein signifikanter Unterschied.
15	Landau, 1988	Topical Hyperbaric Oxygen and Low Energy Laser Therapy for the treatment of diabetic foot ulcers	Fallstudie	50 Patienten mit diabetischen Ulcera. 15 ausschließlich mit TWO <sub>2</sub> und 35 in Kombination mit Niedrig-Energie-Laser Behandlung	43/50 Patienten heilten
16	Heng, 2000	Angiogenesis in necrotic ulcers treated with hyperbaric oxygen	Prospektive, randomisierte Studie	40 Patienten mit hauptsächlich Druckulcera. Viele mit Diabetes und Osteomyelitis assoziiert	90% heilten in der TWO <sub>2</sub> -Gruppe vs. 22% in der Kontrollgruppe
17	Heng, 2000	Enhanced healing and cost-effectiveness of low-pressure oxygen therapy in healing necrotic wounds: A feasibility study of technology transfer.	Fallstudie/ virtuelle Kontrollgruppe aus Institution	15 Patienten mit 24 Wunden verschiedener Ursache; davon vier mit Osteomyelitis	22 der 24 Ulcera heilten innerhalb von 12 Wochen. Deutliche Kosteneinsparungen im Vergleich zu nicht mit TWO <sub>2</sub> behandelten Patienten der Institution
18	Landau, 2001	Topical Hyperbaric Oxygen and Low Energy Laser Therapy for Chronic Diabetic Foot Ulcers Resistant to Conventional Treatment	Fallstudie	100 Patienten mit Diabetischen Ulcera mit Ulcusalter von 7 ± 5 Monaten wurden mit TWO <sub>2</sub> und Niedrig-Energie-Laser behandelt	81% heilten

Nr.	Erstautor/Jahr	Titel	Studien Design	Ätiologie der Wunden	Ergebnisse
19	Edsberg, 2002	Topical hyperbaric oxygen and electrical stimulation: exploring potential synergy	Fallstudie	acht Patienten mit Dekubitus Grad III und IV.	sechs von acht Wunden heilten in 16 Wochen
20	Edsberg, 2002	Reducing epibole using topical hyperbaric oxygen and electrical stimulation	Fallstudie	ein Patient mit Grad-IV-Dekubitus-Ulcus	Heilung
21	Kallianen, 2003	Topical oxygen as an adjunct to wound healing: a clinical case series	Fallstudie	58 Wunden verschiedener Ätiologie bei 32 Patienten.	65% der Wunden heilten ohne chirurgische Intervention; 72,2% mit chirurgischer Intervention (Flap/Graft)
22	Ishii, 2004	Efficacy of topical hyperbaric oxygen for refractory foot ulcer	Fallstudie	zwei Patienten mit unklaren Ulcera wurden mittels O <sub>2</sub> -Oxygenierung in „Tüte“ behandelt	beide Wunden heilten nach drei bzw. neun Monaten
23	Landau, 2006	Topical hyperbaric oxygen and low-energy laser for the treatment of chronic ulcers	Fallstudie	274 Patienten; 218 Patienten mit diabetischen und 156 Patienten mit venösen Ulcera	Heilung jeweils 78% in beiden Gruppen
24	Gordillo, 2008	Topical oxygen therapy induces vascular endothelial growth factor expression and improves closure of clinically presented chronic wounds.	kontrollierte Studie	57 Patienten; 32 HBS vs. 25 TWO <sub>2</sub> . Wunden verschiedener Ätiologie	HBO erzielte keine Verringerung der Wundfläche. TWO <sub>2</sub> verbesserte die Wundgröße und führte zu erhöhtem VEGF
25	Tawfick, 2009	Does Topical Wound Oxygen (TWO <sub>2</sub> ) Offer an Improved Outcome Over Conventional Compression Dressings (CCD) in the Management of Refractory Venous Ulcers (RVU)?	kontrollierte Studie	83 Patienten mit venösen Ulcera. 46 Patienten mit TWO <sub>2</sub> und 37 Kontrollpatienten mit konventionellen Kompressionsverbänden	80% der TWO <sub>2</sub> -Patienten heilten vs. 35% der Kontrollen innerhalb von zwölf Wochen
26	Aburto, 2010	A Randomized Controlled Trial to Evaluate Different Treatment Regimes with Topical Wound Oxygen (TWO <sub>2</sub> ) on Chronic Wounds	randomisierte, kontrollierte Studie	20 diabetische Ulcera und 20 venöse Ulcera. Jeweils zehn erhielten TWO <sub>2</sub> vs. konventionelle Wundauflagen	Diabetes: 90% vs. 50% heilten; venöse Ulcera: 50% vs. 30% heilten in zwölf Wochen
27	Blackman, 2010	Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Severe Diabetic Foot Ulcers: A Prospective Controlled Study	kontrollierte Studie	28 Patienten mit diabetischen Ulcera. 17 erhielten TWO <sub>2</sub> und elf moderne Wundauflagen	82% der TWO <sub>2</sub> -Patienten heilten nach 90 Tagen vs. 43% der Kontrollpatienten

der Wundheilung wird Sauerstoff als Substrat für wesentliche Enzyme der Wundheilung benötigt. In der ersten Phase, der Entzündungsphase, bilden neutrophile Granulozyten und Makrophagen sogenannte reaktive Sauerstoffspezies (ROS – reactive oxygen species). ROS werden intrazellulär und extrazellulär für die Infektabwehr eingesetzt. Bei einem Infekt kann die körpereigene NADPH-verknüpfte Oxidase den Verbrauch auf das 50-fache steigern. Etwa 98% des O<sub>2</sub>-Verbrauchs der Granulozyten in der Wunde wird zur Bildung von ROS benötigt<sup>30</sup>. Neuere Erkenntnisse weisen darauf hin, dass die beim oxydativen Burst frei werdenden Sauerstoffradikale wichtige Signalstoffe für viele

Prozesse der Wundheilung wie Zellmigration, Zellproliferation und die Gefäßneubildung sind<sup>31</sup>.

Ein wesentlicher Meilenstein in der Wundheilung ist die Bildung von Granulationsgewebe. Granulationsgewebe ist reich an Kapillaren – daher die intensive rote Färbung – und besteht im Wesentlichen aus Zellen und extrazellulärer Matrix. Die Fibroblasten zeichnen sich für den Aufbau der EZM verantwortlich, die wiederum aus Glykosaminoglykanen, Proteoglykanen und Kollagenfasern besteht. Kollagen ist das Hauptprotein der EZM und des menschlichen Körpers.

Ca. 30% der Proteine des gesamten Körpers sind Kollagen. In der Haut macht Kollagen etwa 80% der Gesamtmasse aus. Die Kollagensynthese einer Wunde ist folglich essentiell für die Wundheilung. Für die Kollagenbildung wird O<sub>2</sub> als Substrat benötigt. Drei Peptidketten werden im endoplasmatischen Reticulum hydroxyliert, um eine Kollagen-Triplehelix zu bilden. Das wesentliche Enzym in diesem Prozess ist die Prolin-Hydroxylase. Nach der Ausschleusung einer Vorstufe des Kollagens benötigt die Lysyl-Oxidase wiederum Sauerstoff, um die extrazelluläre Quer-

vernetzung der Kollagenfibrillen zu bilden. Diese Quervernetzung ist verantwortlich für die Faserfestigkeit des Kollagens. Ist die Funktion der Lysyl-Oxidase eingeschränkt, sind die Kollagenfasern lückenhaft und instabil.

Kollagen und das verwandte Elastin werden aber auch von Endothelzellen beim Aufbau von Gefäßen synthetisiert, um die Gefäßwände zu stabilisieren und elastisch zu halten.

Das Maß für den Anteil des Sauerstoffs im Gewebe ist der Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>). Während der arterielle pO<sub>2</sub> 100 mmHg beträgt und z.B. bei Inhalation von reinem O<sub>2</sub> auch auf 200 mmHg ansteigen kann, findet man am Rand einer Wunde pO<sub>2</sub>-Werte von 40–60 mmHg, im Zentrum von chronischen Wunden jedoch regelhaft Werte unter 10 mmHG<sup>32</sup>.

Diese niedrige Sauerstoffkonzentration im Zentrum einer chronischen Wunde hat komplexe Ursachen. Durch das Gewebetrauma mit Zerstörung von Kapillaren wird die notwendige Diffusionsstrecke des O<sub>2</sub> erhöht. Das Gewebsödem im Rahmen des entzündlichen Prozesses verstärkt diesen Effekt. Bei chronischen

Abbildung 2



Wunden besteht häufig zusätzlich noch ein eingeschränkter funktioneller Gefäßstatus (z.B. im Rahmen arteriosklerotischer Prozesse oder eines Diabetes mellitus). Auf der anderen Seite ist der O<sub>2</sub>-Verbrauch der Wunde deutlich erhöht. Eine hohe Inflammationsaktivität und die granulativ Wiederauffüllung des Gewebdefekts sind hoch sauerstoffbedürftige Prozesse. Somit ist die Sauerstoffbilanz der Wunde einerseits durch einen erhöhten Verbrauch, andererseits auch durch ein vermindertes O<sub>2</sub>-Angebot gekennzeichnet.

Die systemische hyperbare Therapie mit Drücken von bis zu 2,5 atm und Inspiration von Luft mit 21% Sauerstoff erhöht den arteriellen pO<sub>2</sub>-Druck auf ein Vielfaches. Sie ist jedoch auf ein intaktes Kapillarnetzwerk angewiesen, um den pO<sub>2</sub> der Wunde nennenswert zu erhöhen. Folglich erscheint die lokale Oxygenierung der Wunde sinnvoll, da keine intakte Gefäßinfrastruktur notwendig ist, um O<sub>2</sub> an den Ort des Geschehens zu bringen. Sauerstoff besitzt jedoch eine sehr geringe Löslichkeit im wässrigen Milieu. Daher erschien es vielen Experten lange unwahrscheinlich, dass durch topische O<sub>2</sub>-Gabe der Gewebe-pO<sub>2</sub> erhöht werden kann.

Moderne Applikationstechniken (z.B. AOTI – Advanced Oxygen Therapy Inc.) lösen dieses Problem mit zwei Komponenten. Zum einen wird in eine Einmal- oder wieder einsetzbare Kammer höher konzentrierter O<sub>2</sub> eingesetzt, zum anderen arbeiten solche Geräte mit zyklischen Drücken zwischen 5 mbar und 50 mbar, was den Diffusionsdruck weiter erhöht. Gleichzeitig wird eine relevante Kompression ausgeübt, ohne dass die Wunde berührt wird.

In seiner ersten Publikation aus dem Jahre 1966 berichtete Fischer über keine Heilungserfolge bei Applizierung von Sauerstoff und Drücken unter 10 mmHg<sup>2</sup>. Der Druck scheint aber von immenser Bedeutung bei der topischen Anwendung zu sein. Bereits 1975 maß Fischer den kapillaren pO<sub>2</sub> in Wunden und nutzte kapillares Blut aus der Fingerspitze als Vergleich<sup>6</sup>. Der pO<sub>2</sub> in den Wundkapillaren bei einem Druck von 22 mmHg stieg nach einer Stunde TWO<sub>2</sub> auf 115 mmHg und nach zwei Stunden auf 120 mmHg bei einem Ausgangswert von weniger als 80 mmHg. Der pO<sub>2</sub> in der Fingerspitze blieb während der Therapie konstant bei 96–97 mmHG.

Ein Jahr später berichtete Olejniczak über sehr positive Ergebnisse bei 174 Patienten mit nur 12 mmHg Druck<sup>7</sup>. Er maß den pO<sub>2</sub>-Wert im Granulationsgewebe nahe der Wundoberfläche und in 1 mm Tiefe während einer Sauerstoffbegasung bei 12 mmHg Druck. Der pO<sub>2</sub> im Plasma der Wundoberfläche stieg von anfänglich 50 mmHg im Granulationsgewebe auf 450 mmHg und fiel innerhalb von zwei Minuten wieder auf 50 mmHg zurück, wenn die Sauerstoffquelle entfernt wurde. Olejniczak hatte technisch große Probleme, den pO<sub>2</sub>-Druck in 1 mm Tiefe und tiefer zu messen und fand keinen Anstieg des pO<sub>2</sub> bei O<sub>2</sub>-Begasung und 12 mmHg Druck. Bei Begasung mit Stickstoff fiel der pO<sub>2</sub> auf 4,5 mmHg im Plasma und zeigte somit, wie wichtig der atmosphärische O<sub>2</sub> für die Versorgung des Epithels der Haut ist.

Fries konnte im Jahr 2005 die Diffusion von O<sub>2</sub> bei einem höheren Druck (22 mmHg) bestätigen<sup>33</sup>. Messungen in der Wunde von Schweinen in 2 mm Tiefe zeigten, dass nach topischer Behandlung mit Sauerstoff unter Druck der pO<sub>2</sub> im Wundzentrum innerhalb von vier Minuten von 5–7 mmHg auf über 40 mmHg anstieg. Fries zeigte weiterhin, dass ein wesentlicher Wachstumsfaktor für die Gefäßneubildung, das VEGF, in seiner Konzentration deutlich anstieg und im Vergleich zu Kontrollen deutlich mehr Gefäße im Granulationsgewebe nachweisbar waren. Diese Ergebnisse wurden am Menschen bestätigt. Sowohl Scott, als auch Gordillo fanden deutlich erhöhte VEGF-Konzentrationen nach topischer Gabe von Sauerstoff unter Druck<sup>25,34</sup>.

### Evidenz von TWO<sub>2</sub> bei der Wundheilung

Im Rahmen eines systematischen Literaturreviews mit dem Suchbegriff „topical oxygen“ wurden sämtliche Studien auf Sekundärverweise geprüft und diesen nachgegangen. Die Tabelle 1 im Anhang fasst die klinischen Publikationen zusammen. Es wurden nur Publikationen inkludiert, in welchen Patienten klinisch mit TWO<sub>2</sub> behandelt wurden. Es existieren darüber hinaus eine ganze Reihe weiterer Publikationen, die sich theoretisch mit TWO<sub>2</sub> befassen, verschiedene Übersichtsarbeiten und mindestens fünf Positionspapiere verschiedener medizinischer Gesellschaften. Mit der Ausnahme der Arbeit von Feldmeier aus dem Jahr 2005, die sehr sachlich und umfassend den damaligen Wissensstand zusammenfasst,

muten die hyperbaren Positionspapiere recht populistisch an und weisen relativ offenkundig auf das Ziel, die bestehende Erstattung für die systemische Therapie in einigen Ländern zu festigen sowie die topische Anwendung zu diskreditieren. Hier ist anzumerken, dass insbesondere die Anwendung der hyperbaren Kammer mit bis zu 2.000 US\$ pro Sitzung und bis zu 60 Sitzungen im Behandlungsverlauf erstattet wird.

Das Thema der topischen Sauerstoffbehandlung blieb seit der ersten uns bekannten Studie aus dem Jahr 1964 kontinuierlich interessant. Verschiedenste Autoren und Arbeitsgruppen haben sich über die Jahre mit dem Thema beschäftigt. Es verwundert in diesem Zusammenhang etwas, dass es fast 50 Jahre gedauert hat, bis ein vermarktungsfähiges Produkt vorliegt und die betreffende notwendige Studienlage hergestellt wurde.

Insgesamt umfassten die Studien zu TWO<sub>2</sub> über 1.250 Patienten. Eine Schwäche der zum Teil recht alten Studien ist, dass nicht immer klar beschrieben wird, welche Wundätiologie behandelt wurde. Trotzdem sind fast 500 sicher dem diabetischen Fuß-Ulcus, fast 400 Patienten dem venösen Ulcus und 127 Patienten sicher dem Dekubitus zuzuordnen. Die schiere Anzahl an Patienten, die mit guten bis sehr guten Ergebnissen behandelt wurde, ist überraschend.

In den Studien wurden verschiedene Geräte und Drücke verwendet. Mehrere Punkte kristallisieren sich dabei heraus. Der applizierte Druck scheint immens wichtig. Geräte, die einen Druck von unter 10 mmHg benutzen, scheinen unwirksam. Drücke von 22 mmHg sind klinisch wirksam, bedürfen allerdings anscheinend täglicher Behandlungsdauer von bis zu zwölf Stunden. Nur ein Gerät arbeitet mit einem zyklischen Druck von 50 mbar und befeuchtet den Sauerstoff, um ein Austrocknen der Wunde zu verhindern. Die zyklischen Drücke sorgen dabei für eine Massage des Gewebes und reduzieren analog zu Kompressionsverbänden das Wundödem. Die letzten Studien (Firma AOTI, Irland) zeigen durchwegs gute Heilerfolge bei klinisch machbare 60 bis 90 Minuten Behandlungsdauer.

### Zusammenfassung

Bei der Heilung von Wunden nimmt die Verfügbarkeit von Sauerstoff eine Schlüs-

selrolle ein. Chronische Wunden leiden gewissermaßen unter einem Sauerstoff-Dilemma. Einerseits ist der Bedarf aufgrund von Infektionen und Aufbauprozessen erhöht, andererseits die Verfügbarkeit von O<sub>2</sub> aufgrund von Wundödem, beeinträchtigten Gefäßstrukturen und der oftmals zugrunde liegenden vaskulär relevanten Erkrankungen verringert. Die topische Anwendung von Sauerstoff kann den pO<sub>2</sub>-Wert auf Größen erhöhen, die verschiedene Enzyme der Wundheilung wieder arbeiten lassen. Die Effektivität von T<sub>WO</sub><sub>2</sub> ist in einer Vielzahl von Studien mit unterschiedlicher Qualität eindrucksvoll belegt. Ein neues Therapieverfahren arbeitet mit Druckgradienten, die kontinuierlich gute Ergebnisse zeigten und gleichzeitig die Therapiedauer auf ein klinisch machbar erscheinendes Maß von 60 bis 90 Minuten reduziert.

*Dr. Thomas Wild*  
**Facharzt für Chirurgie**  
*Leiter Fachbereich Medizin*  
**„Wound Care Management“**  
*Institut für Pflegewissenschaft*  
**Paracelsus Medizinische**  
*Privatuniversität*  
**Dr. Thomas Eberlein**  
*Facharzt für Dermatologie*  
*und Allergologie*  
**Strubergasse 21, A-5020 Salzburg**  
**Tel.: +43/662/44 2002-0**  
**thomas.wild@pmu.ac.at**  
**www.pmu.ac.at**

**Literatur**

1. Hunt TK, Pai MP. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet.* 1972 Oct;135(4):561-7.
2. Fischer BH. Low Pressure Hyperbaric Oxygen Treatment of Decubiti and Skin Ulcers. *Proce Annu Clin Spin Cord Inj Conf.* 1966, 15; 97-101
3. Fischer BH. Topical hyperbaric oxygen treatment of pressure sores and skin ulcers. *Lancet.* 1969, Aug 23;2(7617): 405-409
4. Gorecki Z. Oxygen Under Pressure Applied directly to Bed Sores: Case Report. *J Am Geriatr Soc.* 1964 Dec;12:1147-8.
5. Torelli M. Topical hyperbaric oxygen for decubitus ulcers. *Am J Nurs.* 1973 Mar;73(3):494-6.
6. Fischer BH. Treatment of ulcers on the legs with hyperbaric oxygen. *J Dermatol Surg.* 1975 Oct;1(3):55-8.
7. Olejniczak S, Zielinski A. Topical oxygen promotes healing of leg ulcers. *Med Times.* 1976 Dec;104(12):114-21.
8. Diamond E et al. The effect of topical hyperbaric oxygen on lower extremity ulcerations. *J Am Podiatry Assoc* 1982 Apr(72(4):180-5
11. Heng MC. Hyperbaric oxygen therapy for a foot ulcer in a patient with pyodermitis nodosa. *Australas J Dermatol.* 1983 Dec;24(3):105-8.
12. Heng MC. Hyperbaric oxygen therapy for pyodermitis gangrenosum. *Aust N Z J Med.* 1984 Oct;14(5):618-21.
13. Heng MC, Pilgrim JP, Beck FW. A simplified hyperbaric oxygen technique for leg ulcers. *Arch Dermatol.* 1984 May;120(5):640-5.
14. Ignacio DR et al. Topical oxygen therapy treatment of extensive leg and foot ulcers. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1985 Apr;75(4):196-9.
15. Lehman WL et al. Human Bite Infections of the Hand: Adjunct Treatment with Hyperbaric Oxygen. *Infections in Surgery.* 1985, 460-5
16. Upson AV. Topical hyperbaric oxygenation in the treatment of recalcitrant open wounds. A clinical report. *Phys Ther.* 1986 Sep;66(9):1408-12.
17. Leslie CA, et al. Randomized controlled trial of topical hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 1988 Feb;11(2):111-5.
18. Landau Z. Topical hyperbaric oxygen and low energy laser for the treatment of diabetic foot ulcers. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1998;117(3):156-8.
19. Heng MC et al. Angiogenesis in necrotic ulcers treated with hyperbaric oxygen. *Ostomy Wound Manage.* 2000 Sep;46(9):18-28, 30-2.
20. Heng MC et al. Enhanced healing and cost-effectiveness of low-pressure oxygen therapy in healing necrotic wounds: a feasibility study of technology transfer. *Ostomy Wound Manage.* 2000 Mar;46(3):52-60, 62.
21. Landau Z, Schattner A. Topical hyperbaric oxygen and low energy laser therapy for chronic diabetic foot ulcers resistant to conventional treatment. *Yale J Biol Med.* 2001 Mar-Apr;74(2):95-100.
22. Edsberg LE et al. Topical hyperbaric oxygen and electrical stimulation: exploring potential synergy. *Ostomy Wound Manage.* 2002 Nov;48(11):42-50.
23. Edsberg LE et al. Reducing epibole using topical hyperbaric oxygen and electrical stimulation. *Ostomy Wound Manage.* 2002 Apr;48(4):26-9.
24. Kalliainen LK et al. Topical oxygen as an adjunct to wound healing: a clinical case series. *Pathophysiology.* 2003 Jan;9(2):81-87.
25. Ishii Y et al. Efficacy of topical hyperbaric oxygen for refractory foot ulcer. *Materials Science and Engineering C* 24 (2004) 329-332
25. Landau Z, Sommer A, Miller EB. Topical hyperbaric oxygen and low-energy laser for the treatment of chronic ulcers. *Eur J Intern Med.* 2006 Jul;17(4):272-5.
26. Gordillo GM et al. Topical oxygen therapy induces vascular endothelial growth factor expression and improves closure of clinically presented chronic wounds. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008 Aug;35(8):957-64. Epub 2008 Apr 21.
27. Tawfik W, Sultan S. Does topical wound oxygen (T<sub>WO</sub><sub>2</sub>) offer an improved outcome over conventional compression dressings (CCD) in the management of refractory venous ulcers (RVU)? A parallel observational comparative study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Jul;38(1):125-32. Epub 2009 May 22.
28. Aburto I, Frye C. A Randomized Controlled Trial to Evaluate Different Treatment Regimes with Topical Wound Oxygen (T<sub>WO</sub><sub>2</sub>) on Chronic Wounds. Poster at Symposium of Advanced Wound Care (SAWC) and Wound Healing Society (WHS) Orlando, USA April 2010 (Accepted)
29. Blackman E et al. Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Severe Diabetic Foot Ulcers: A Prospective Controlled Study. *Ostomy Wound Manage.* 2010 (In Press)
30. Stücker M, Moll C, Altmeyer P. Cutaneous oxygen supply. With special consideration of skin uptake of oxygen from the atmosphere. *Hautarzt.* 2004 Mar;55(3):273-9.
31. Allen DB et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg* 1997; 132: 991-6.
32. Niethammer P et al. A tissue-scale gradient of hydrogen peroxide mediates rapid wound detection in zebrafish. *Nature.* 2009 Jun 18;459(7249):996-9. Epub 2009 Jun 3
33. Niinikoski J, Grisliis G, Hunt TK. Respiratory gas tensions and collagen in infected wounds. *Ann Surg.* 1972 Apr;175(4):588-93.
34. Fries, RB, Wallace, WA and Roy, S. Dermal excisional wound healing in pigs following treatment with topically applied pure oxygen. *Mutat Res.* 2005; 579: 172-181.
35. Scott, G and Reeves, R. Topical Oxygen Alters Angiogenesis Related Growth Factor Expression in Chronic Diabetic Foot Ulcers. Symposium on Advanced Wound Care. *Irish J Med Science* 2007.176 (1) Supplement 2:5

Lovenox 20 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg / 100 mg / 120 mg / 150 mg-Spritzampullen, Lovenox 10 x 20 mg Pen / 10 x 40 mg Pen, Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen, Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen, Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Lovenox 20 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg / 100 mg / 120 mg / 150 mg Spritzampullen: 1 Fertigspritze zu 0,2/0,4/0,6/0,8/1,0/1,2/1,5 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 20,00 mg / 40,00 mg / 60,00 mg / 80,00 mg / 100,00 mg / 120,00 mg / 150,00 mg, entsprechend ca. 2.000 / 4.000 / 6.000 / 8.000 / 10.000 / 12.000 / 15.000 IE Anti-Faktor Xa\* (ca. 500 - 1.000 / 1.000-2.000 / 1.500-3.000 / 2.000-4.000 / 2.500-5.000 / 3.000-6.000 / 3.750-7.500 aPTT) - Lovenox 10 x 20 mg Pen / 10 x 40 mg Pen: 1 Pen zu 3,0 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 200,00 mg / 400,00 mg, entsprechend ca. 20.000 / 40.000 IE Anti-Faktor Xa\* (ca. 5.000-10.000 / 10.000-20.000 aPTT), entsprechend 10 Einzeldosen zu 20 mg / 40 mg Enoxaparin-Natrium - Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen: 1 Ampulle zu 1,0 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 100,00 mg, entsprechend ca. 10.000 IE Anti-Faktor Xa\* (ca. 2.500-5.000 aPTT) - Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen / Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche: 1 Durchstichflasche zu 10,0 ml / 3 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 100,00 mg / 300,00 mg, entsprechend ca. 10.000 / 30.000 IE Anti-Faktor Xa\* (ca. 2.500-5.000 / 7.500-15.000 aPTT) - \*Die aPTT ist ein Maß für die gerinnungshemmende Wirkung, während die Anti-Xa-Aktivität die antithrombotische Wirkung widerspiegelt. Die Aktivität liegt zwischen 90 und 125 IE. Anti-Faktor-Xa-Aktivität je Milligramm, berechnet auf die getrocknete Substanz. Das Verhältnis der Anti-Faktor-Xa-Aktivität zur Anti-Faktor-IIa-Aktivität liegt zwischen 3,3 und 5,3. Liste der sonstigen Bestandteile: Lovenox 20 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg / 100 mg / 120 mg / 150 mg Spritzampullen, Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen, Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen: Wasser für Injektionszwecke - Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen: zusätzlich Natriumchlorid - Lovenox 10 x 20 mg Pen / 10 x 40 mg Pen / Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche: Benzylalkohol, Wasser für Injektionszwecke • **Anwendungsgebiete:** Lovenox 10 X 40 mg Pen ; Lovenox 40 mg / 60 mg / 80 mg / 100 mg / 120 mg / 150 mg Spritzampullen, Lovenox 100 mg / ml Durchstichflasche; Lovenox 100mg / 1 ml Ampullen: Zur Behandlung tiefer Venenthrombosen und zur Therapie der Pulmonalembolie. Zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des nicht-transmurales Myokardinfarkts. Zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI) • Zusätzlich für Lovenox 100 mg / 1 ml Ampullen: Zur Antikoagulation bei Hämodialyse und Hämofiltration • Zusätzlich für Lovenox 40 mg Spritzampullen / Lovenox 10 x 40 mg Pen: Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Hochrisikopatienten. Zur Reisetromboseprophylaxe bei Personen mit hohem Risiko zur Entwicklung einer tiefen Venenthrombose, die nicht mit anderen Antikoagulantien behandelt werden • Lovenox 20 mg Spritzampullen / Lovenox 10 X 20 mg Pen : Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit mittlerem Thromboembolierisiko • Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen: Zur Antikoagulation bei der Hämodialyse und Hämofiltration • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Heparin oder Heparin-Derivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine, oder einen der sonstigen Bestandteile; Thrombozytopenie mit positivem In-vitro-Aggregationstest in der Gegenwart dieses niedermolekularen Heparins; Hämorrhagische Diathese, z.B. Purpura, Hämophilie, Patienten mit erhöhter Kapillarpermeabilität; Hämorrhagischer Insult, Enzephalomalazie, akute intrakranielle Blutungen, Operationen am Zentralnervensystem sowie am Auge, proliferative Retinopathie diabetica, Ulcus pepticum, Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Blutungen in der Lunge, aktive Tuberkulose; schwere Leberinsuffizienz, Pankreatitis; Blutungen der Niere und der ableitenden Harnwege; unkontrollierte schwere Hypertonie; Endocarditis lenta; Abortus imminens • **Zusätzlich für Lovenox 10 x 20 mg Pen / 10 x 40 mg Pen / Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche:** Anwendung bei Säuglingen und Kindern bis 3 Jahren: Lovenox 10 x 20 mg Pen / 10 X 40 mg Pen / Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche beinhaltet Benzylalkohol als Konservierungsstoff und darf daher nicht bei Säuglingen und Kindern bis 3 Jahren angewendet werden. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und allergische Reaktionen hervorrufen (die Verabreichung von Medikamenten, die Benzylalkohol beinhalten, wurde mit tödlichen Fällen von „Gasping Syndrome“ assoziiert) • **Zulassungsinhaber:** sanofi-aventis, Wien • **Verschreibspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig • **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, Heparingruppe (ATC-Code B01AB05) • **Stand der Information:** Juli 2008. Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.



# Urtikaria



Dr. Patricia Gill-Figwer

Die Urtikaria (Nesselausschlag) ist eine durch eine Urtica (Quaddel) definierte Hauterkrankung. Sie gehört mit einer Inzidenz von 20% zu den häufigsten Hautkrankheiten.

Sie ist charakterisiert durch oberflächlich juckende Schwellungen der Haut. Diese Schwellungen (= Quaddeln) ist beetartig und flüchtig, d.h. sie bestehen an ein und derselben Körperstelle nicht länger als sechs Stunden. Bei unklarem Hautbefund kann man diese Veränderung markieren – im Falle einer Urtikaria ändert sich die Konfiguration (Begrenzung) der Hauterscheinung.

Falls diese Veränderungen länger als sechs Wochen rezidivierend auftreten, spricht man von chronischer Urtikaria, sonst handelt es sich um eine Akutform. Zu 80% tritt Urtikaria spontan auf (Tab. 1).

Urtikaria tritt leider häufig chronisch auf und kann auch mehrjährig bestehen. Dadurch sind die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit der betroffenen Patienten deutlich eingeschränkt.

Eine Quaddel entsteht durch lokale Vasodilatation mit erhöhter Kapillarpermeabilität und Plasmaaustritt. Das Auftreten einer Quaddel wird durch die Ausschüttung von Histamin aus Mastzellen

verursacht. Diese Hautveränderungen können überall am Integument auftreten. Manchmal kommt es auch zu systemischen Reaktionen wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Zusätzlich können auch gastrointestinale und respiratorische Symptome vorhanden sein.

Mehr als die Hälfte der von Urtikaria betroffenen Patienten leidet zusätzlich unter einem Angioödem. Der Pathomechanismus des Angioödems ist ident mit dem der Urtikaria, jedoch treten die Hautveränderungen eher in der tiefen Dermis auf. Dadurch werden sie auch eher schmerzhaft als juckend empfunden. Diese zum Teil massiven Schwellungen können bis zu drei Tagen anhalten. Bevorzugt tritt ein Angioödem im Bereich der Lippen und des Genitale auf. Sind die Zunge oder der Laryngopharynx betroffen, kann diese Schwellung lebensbedrohlich sein.

Ein Angioödem kann durch C1-Esterase-Inhibitor-Mangel auftreten und ist durch Substitution desselben zu therapieren. Falls bei einem Angioödem kein solcher Mangel nachweisbar ist, kommt als Auslöser eine histaminbedingte Aktivierung der Mastzellen – wie bei der Urtikaria – in Frage. Diese Aktivierung kann IgE-abhängig oder ohne Abhängigkeit von IgE verlaufen.

## Akute Urtikaria

Bei der akuten Urtikaria unterscheidet man eine allergische und eine nichtallergische Verlaufsform. Die akute Urtikaria ist definiert durch das Auftreten von Quaddeln (urticae), welche nicht länger als sechs Wochen bestehen.

Die allergische Urtikaria wird durch eine IgE-vermittelte Allergie auf z.B. Nahrungsmittelallergene ausgelöst. Diese Form kommt vor allem bei Atopikern vor.

Die nichtallergische Form ist häufig mit Infekten assoziiert. Dabei spielen vor allem akute Infekte des oberen Respirationstraktes und der Harnwege eine Rolle. Oftmals findet man auch eine „pseudoallergische“ Reaktion auf NSTAR (nicht steroidale Antiphlogistika), vor allem Acetylsalicylsäure löst oft eine solche Reaktion aus.

Bei der Therapie der akuten Urtikaria sollten in erster Linie die auslösenden Faktoren eliminiert werden. Möglicherweise auslösende Medikamente müssen abgesetzt werden. Infekte sollen bei Bedarf auch antibiotisch behandelt werden.

Als primär symptomatische Therapie werden nicht sedierende H1-Antihistaminika verabreicht. Die Dosierung ist allerdings deutlich höher als bei „normaler“ Allergie (wie z.B. Pollinose) anzusetzen und dadurch ist auch mit erhöhten Nebenwirkungen zu rechnen (vor allem Müdigkeit). Damit besteht ein Off Label Use und der Patient ist dementsprechend aufzuklären. Die Antihistamintherapie wird über einen längeren Zeitraum verabreicht, wobei bei klinischer Erscheinungsfreiheit eine langsame Dosisreduktion angestrebt wird.

## Chronische Urtikaria

Bei chronischen Verläufen muss mittels genauer Anamnese nach einem aus-

Tabelle 1

<b>Spontane Urtikaria:</b>	akut chronisch
<b>Physikalische Urticaria</b> Sonderformen	

lösenden Agen gesucht werden. Chronische Infekte (viral, bakteriell, parasitär) müssen genauso ausgeschlossen werden wie rezidivierend auftretende Allergien.

Mastzellaktivierende Medikamente wie NSTAR, Morphin, Codein, Muskelrelaxantien und Dextran können für das Auftreten einer chronischen Urtikaria verantwortlich sein. Ebenso muss eine Autoreaktivität ausgeschlossen werden (z.B. Nachweis von Schilddrüsenantikörpern).

Manchmal bestehen andere internistische Erkrankungen und sogar Malignome als ursächliche Auslöser.

Routine-Pricktests auf Inhalations- oder Nahrungsmittelallergene sind von geringem diagnostischem Wert, da eine IgE-vermittelte Hyposensibilisierung sehr selten als Auslöser einer chronischen Urtikaria auftritt.

Die Therapie der chronischen Urtikaria besteht in erster Linie in einer Vermeidung von Triggerfaktoren. Als Therapieziel sollte eine Maximierung von Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit im Mittelpunkt stehen.

Als Antihistaminika sind in erster Linie wenige bis gar nichtsedierende Präparate zu verwenden. Bei fehlendem Ansprechen auf Antihistaminika auch in erhöhter Dosis (oft bei positivem autologem Serotest) müssen oft Medikamente im Off Label Use eingesetzt werden. Dabei muss ein Risiko-Nutzen-Profil deutlich abgewogen werden und der Patient ist über den Off Label Use aufzuklären.

Anzeige Plus  
27

**Physikalische Urtikaria**

Eine physikalische Urtikaria wird durch reproduzierbare externe physikalische Stimuli ausgelöst. Urtikae persistieren meist bis zu Stunden. Der genaue Pathomechanismus dieser Form ist ungelöst. Leider besteht diese Form der Urtikaria oft bis zu fünf Jahren oder län-

Tabelle 2

<b>Physikalische Urtikariaformen</b>
Urticaria factitia
Wärmeurtikaria
Kälteurtikaria
Druckurtikaria
Solare Urtikaria
Vibratorische Urtikaria

ger. Manchmal kann eine physikalische Form gemeinsam mit einer chronischen Form auftreten. Je nach Auslöser unterscheidet man verschiedene Formen (Tab. 2).

Die Urticaria factitia wird durch physikalische Scherkräfte ausgelöst. Typisch sind lineare, stark juckende Urtikae im Verlauf des Kontaktes (z.B. Streifen mit einem Stift). Zur Diagnosestellung sollte ein Dermographismus überprüft werden, zusätzlich ist eine Infektdiagnostik wie bei einer chronischen Urtikaria durchzuführen. Auch die Therapie entspricht der Therapie der chronischen Urtikaria.

Eine Wärmeurtikaria wird durch lokale Wärme ausgelöst und tritt manchmal in Kombination mit einer Druckurtikaria auf. Die Diagnose erfolgt durch Wärmetestung. Als Therapeutika stehen Antihistaminika und in seltenen Fällen auch Hydroxychloroquin (Off Label Use!) zur Verfügung.

Bei der Kälteurtikaria ist neben einem Kälteauslöser (Luft, Wasser, Wind, Gegenstände) auch eine Abklärung der Kryoglobuline, Kälteagglutinine und von Kryofibrinogen durchzuführen.

Zusätzlich ist eine Serologie auf Borrelien, Lues und ev. HIV als infektiöse Trigger zu erheben. Eine Kombination mit cholinergischer Urtikaria ist möglich. Therapeutisch kommen neben Antihistaminika oft auch längerdosierte Antibiotika (Doxycyclin, Penicillin) zum Einsatz.

Die verzögerte Druckurtikaria tritt meist erst bis zu sechs Stunden nach Einwirken eines vertikalen Drucks auf. Die Schwellungen sind eher tief und schmerzhaft als juckend. Bevorzugt betroffen sind die Handinnenflächen, Fußsohlen, Hüften, die Haut unter BH-Trägern und Gürteln. Es können sogar Allgemeinsymptome (Müdigkeit, Arthralgien, Myalgien) assoziiert sein. Die Diagnose erfolgt durch eine genaue Drucktestung. Bei länger bestehenden Hautveränderungen muss eine Vaskulitis biopsisch ausgeschlossen werden.

Als Therapie dieser vor allem bei Männern auftretenden Form sind manchmal zusätzlich zu Antihistaminika orale Glukokortikosteroide oder Dapson in Erwägung zu ziehen.

Die solare Urtikaria, ausgelöst durch UV oder im schlimmsten Fall durch

Tabelle 3

Sonderformen der Urtikaria
Cholinergische Urtikaria
Anstrengungsinduzierte Urtikaria
Aquagene Urtikaria
Kontakturtikaria

sichtbares Licht, ist durch Photoprovokation zu diagnostizieren. Differentialdiagnostisch ist immer eine polymorphe Lichtdermatose, ein Lupus erythematosus und eine erythropoetische Protoporphyrurie abzugrenzen.

Als Therapie stehen das Photohardening und Antihistaminika zur Verfügung. Bei Nichtansprechen muss auf eine Plasmapherese oder intravenöse Immunglobuline zurückgegriffen werden.

Die Vibrationsurtikaria kann durch Vermeidung des auslösenden Agens (z.B. Presslufthammer, Radfahren über Kopfsteinpflaster) vermieden werden.

### Cholinergische Urtikaria

Die cholinergische Urtikaria tritt meist bei Jugendlichen auf und persistiert für fünf bis sechs Jahre. Die Urtikae in diesen Fällen sind sehr klein (stecknadelkopfgroß) und treten infolge der Erhöhung der Körperkerntemperatur auf (heißes Bad, emotionaler Stress, physikalische Anstrengung).

Manchmal finden sich auch Allgemeinsymptome wie Kopfschmerz und Schwindel. Therapeutisch kommen wieder Antihistaminika zur Anwendung.

### Anstrengungsinduzierte Urtikaria/Angioödem

Diese Form tritt nur nach körperlicher Anstrengung auf und kann bis zum allergischen Schock führen. Einige Formen treten nach Nahrungsmittelaufnahme, gleich welcher Art, auf. Manchmal sind solche Reaktionen durch Acetylsalicylsäure getriggert.

Die Diagnose wird am besten durch Belastungsaustestung (Ergometer) oder Provokationstestung gestellt.

Als Therapie gelten Antihistaminika als Mittel der ersten Wahl, das Mitführen eines Notfallsets (Adrenalin) sollte den Patienten angeraten werden.

### Aquagene Urticaria

Diese wird durch temperaturunabhängigen Wasserkontakt ausgelöst. Dieser bewirkt wahrscheinlich die Freisetzung eines wasserlöslichen Allergens aus dem Stratum corneum. Therapeutisch verwendet man Antihistaminika.

### Kontakturtikaria

Durch Kontakt mit einer urtikariogenen Substanz können Urtikae (IgE-vermittelt oder IgE-unabhängig) im Kontaktareal auftreten. IgE-unabhängig finden sich solche Reaktionen nach Kontakt mit Brennnesseln, Perubalsam, Benzoesäure oder Zimtaldehyd (in Kosmetika). IgE-abhängige (allergische) Reaktionen treten vor allem bei Atopikern auf. Als Auslöser fungieren z.B. Nahrungsmittel, Latex und Tierepithelien.

Die Diagnose wird durch Pricktestung bzw. Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern gesichert. Als Therapie werden Antihistaminika verabreicht.

### Conclusio

Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine Urtikaria einer genauen Anamnese und Diagnostik bedarf, um den Patienten entsprechend aufklären zu können – besonders hinsichtlich der eventuell über Jahre erforderlichen Therapie.

### Literatur beim Verfasser

Dr. Patricia Gill-Figwer  
FA für Dermatologie und Venerologie  
Speisinger Straße 11, A-1130 Wien  
Tel.: +43/1/804 55 03  
Fax: +43/1/804 55 03-4  
gill-figwer@hautaerztin.at

# Medizinischer Honig zur Wundbehandlung

Seit Jänner 2009 gibt es zwei Medizinprodukte (DerMel® Wundsalbe 30 g und NasuMel® Nasensalbe 15 g) auf Basis von reinem, enzymreichem, medizinischem Honig zur Behandlung von Wunden auf der Haut und in der Nase.

## Antibiotika-Resistenzen nehmen zu

Die Einführung von Antibiotika hat die Verwendung von Honig in der Wundbehandlung zurückgedrängt. Zunehmende Resistenzen von Bakterien auf Antibiotika führen zu einem verstärkten Interesse an der antibakteriellen Wirkung von medizinischem Honig. Derzeit erlebt Honig eine Renaissance in der modernen Wundbehandlung. Bisher sind keine Resistenzen von Bakterien auf Honig bekannt.

## Honig ist nicht gleich Honig

Naturhonig ist für medizinische Zwecke nicht geeignet. Medizinischer Honig für die Wundversorgung unterliegt strengen Kontrollen und muss gewisse Standards und Kriterien hinsichtlich Reinheit, Wirkung und biologischer Sicherheit erfüllen. Für den Einsatz in der Wundbehandlung wird nur speziell gereinigter und enzymreicher Honig verwendet. Dieser wird durch ultrafeine Filter gepresst, um einen Großteil der Pollen zu entfernen. Er wird auch mit Gammastrahlen sterilisiert, wobei die an der Heilung beteiligten Enzyme nicht zerstört werden und somit die antibakteriellen Eigenschaften erhalten bleiben.

## Antibakterielle Wirkung

Honig enthält das Bienenenzym Glukoseoxidase. Dieses wird bei Verdünnung des Honigs durch Wundsekrete aktiviert. Dabei entstehen kontinuierlich geringe Mengen von Wasserstoffperoxid und Glukon-Säure. Die langsame Freisetzung von Wasserstoffperoxid schädigt den Stoffwechsel der Krankheitserreger und desinfiziert die Wunde, während die Glukon-Säure ein saures Milieu herstellt, das viele pathogene Keime in der Vermehrung hemmt.

## Wundreinigung

Das hohe osmotische Potenzial im Honig sorgt für einen konstanten Strom an Lymphe und Wundsekret. Dadurch wird

Feuchtigkeit aus dem Wundgewebe gesaugt und die Aktivität und Vermehrung von Erregern eingeschränkt. Die hohe Zuckerkonzentration (ca. 83%) und der niedrige Wassergehalt (ca. 17%) verhindern, dass sich Mikroorganismen wie Bakterien und Pilze vermehren können.

## Feuchtes Wundmilieu

Zwischen dem medizinischen Honig und der Wundoberfläche bleibt ein Feuchtigkeitsfilm, der die Wundheilungsprozesse positiv beeinflusst und das Wechseln von Verbänden erleichtert, da diese nicht auf der Wunde ankleben.

## Antiinflammatorische Wirkung

Medizinischer Honig wirkt entzündungshemmend und fördert die Wundheilung. Die Entzündung, Schwellung und lokale Schmerzen gehen zurück.

## Geruchsneutralisation

Der üble Geruch einer chronischen Wunde weist auf eine Besiedelung mit anaeroben Bakterien hin. Die Geruchsbelästigung wird durch die Wundpflege mit medizinischem Honig auf unterschiedliche Weise behoben. Bakterien, die für den üblen Geruch verantwortlich sind, werden beseitigt. Zum anderen liefert Honig Glukose, welche von den Bakterien bevorzugt metabolisiert wird. Diese Umstellung des Bakterienstoffwechsels auf die Glykolyse lässt Geruch erst gar nicht entstehen.

## Anwendungsgebiete

- Infizierte akute oder chronische Wunden, Brand- und Operationswunden;
- Offene Wunden, Beinulzera (Ulcus cruris), Geschwüre, Dekubitus (Wundliegen)



- Ekzeme, irritierte Haut, Windeldermatitis
- Akne, Lippenpflege, etc.

Der Honig in den neuen Medizinprodukten wird unter kontrollierten standardisierten Bedingungen von Bienen produziert. Durch strenge und kontrollierte Herstellungsprozesse ist dieser medizinische Honig frei von Rückständen von Pflanzenschutzmitteln und von hoher und gleichbleibender Qualität. Die Produkte sind frei von Konservierungsmitteln und enthalten keine Stoffe, die zu allergischen Reaktionen führen. Sie sind für alle Altersgruppen geeignet.

DerMel® Wundsalbe 30 g und NasuMel® Nasensalbe 15 g sind in allen Apotheken erhältlich.

FB

Weitere Informationen unter:  
[www.sikopharma.at](http://www.sikopharma.at)

**DerMel®**  
Wundsalbe 30g

**NasuMel®**  
Nasensalbe 15g

**Reiner,  
enzymreicher,  
medizinischer  
HONIG**

**Die sanfte Kraft  
aus der Natur**

# SIKO Pharma GmbH neu am Pharmamarkt

Seit 1. April firmiert die SIKO Pharma als neu gegründete GmbH in Wien. Die geschäftsführende Gesellschafterin Mag. (FH) Eva Köstenberger führt zusammen mit ihrem Vater, Mag. Siegfried Köstenberger, die Tradition und das Konzept der vor vier Jahren gegründeten SiKo Pharma in der neuen Kapitalgesellschaft weiter. Sie setzt unter anderem auf die Vermarktung langjährig gut etablierter Arzneimittel und Medizinprodukte namhafter Pharmafirmen.

„Wenn Pharmaunternehmen an Outsourcing von Produkten denken, und damit den Lebenszyklus ihrer Arzneimittel verlängern wollen, ist die SIKO Pharma GmbH der richtige Partner“ formuliert Mag. (FH) Eva Köstenberger ihre Geschäftsidee. „Bei diesem Konzept profitieren beide Partner: Die Arzneimittel und der Umsatz bleiben beim Zulassungsinhaber, die SIKO Pharma GmbH erhält für die erbrachten Leistungen eine Provision vom realisierten Mehrumsatz“.

Die Neo-Unternehmerin schaut auf fünf Jahre Pharma-Knowhow bei Mundipharma, Pfizer und Eli Lilly zurück und verfügt auch über Werbeagenturpraxis.

Mit einem eigenen Außendienst von derzeit acht langjährig erfahrenen, selbstständigen Pharmareferenten und entsprechenden Marketing- und PR-Aktivitäten bewirbt das Unternehmen die Pro-



Mag. (FH) Eva Köstenberger

dukte bei Ärzten im niedergelassenen Bereich, im Krankenhaus und auch in Apotheken.

SIKO Pharma setzt den Fokus vorerst auf die Therapiegebiete Sklerosierung (Verödung) und Wundmanagement.

## Sklerotherapie

Die SIKO Pharma GmbH bewirbt das bewährte Verödungsmittel Aethoxysklerol® zur Behandlung von Besenreisern sowie Krampfadern. Seit kurzem ist auch die Verödung bei Hämorrhoidalleiden Grad I + II behördlich zugelassen. Zum Produktportfolio zählt auch das EasyFoam® Kit, ein Doppelspritzensystem zur einfachen und raschen Herstellung von sterilem Mikroschaum zur Sklerosierung von größeren Krampfadern. Seit kurzem

ist das Veinlite® im Programm, ein kleines, mobiles Venensuchergerät zum leichteren Auffinden von oberflächlichen Venen.

## Medizinischer Honig zur Wundbehandlung

Rezeptfrei und in Apotheken erhältlich sind die beiden Medizinprodukte DerMel® Wundsalbe und die Nasensalbe NasuMel®. Die Salben führen unter anderem zu einer schnellen Wundreinigung und -heilung. Im Gegensatz zu Antibiotika sind bei der Anwendung von medizinischem Honig bislang keine Resistenzen bekannt.

SIKO Pharma ist auch in Zukunft offen für neue Kooperationen mit Pharmaunternehmen, die auf langjährig bewährte Produkte nicht verzichten und die Vermarktung und Bewerbung ausgelagert in andere kompetente Hände legen wollen.

FB



Kontaktdaten:

SIKO Pharma GmbH  
Mariahilfer Straße 123/3. Stock  
1060 Wien,  
Telefon: +43/664 /135 09 10  
eva.koestenberger@sikopharma.at  
www.sikopharma.at

**Aethoxysklerol 0,5 / 1 / 2 / 3 / 4 % - Ampullen, Zusammensetzung:** 1 Ampulle zu 2 ml enthält: Polidocanol 10 mg, bzw. 20 mg, bzw. 40 mg, bzw. 60 mg, bzw. 80 mg. Hilfsstoffe: Ethanol 96%, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Verödung von Besenreiser-, sehr kleinen bis mittelgroßen Varizen, Verödung oder Wandsklerosierung von endoskopisch diagnostizierten gastroösophagealen Varizen. Weitere Informationen für die einzelnen Konzentrationen von Aethoxysklerol entnehmen Sie bitte der vollständigen Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Absolut kontraindiziert ist die Anwendung bei Patienten im Schockzustand, bei Bettlägerigkeit (Beinvarizen), bei arterieller Verschlusskrankheit Grad III und IV sowie bekannter Allergie gegen Polidocanol. **Zulassungsinhaber:** NYCOMED Austria GmbH, Linz, Hersteller: Chem. Fabrik Kreussler & Co. GmbH, D-65203 Wiesbaden, Deutschland, Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, relative Kontraindikation, Wechselwirkungen, Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der vollständigen Fachinformation.

**Enbrel 25mg/50mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 25mg/50mg Injektionslösung in Fertigspritze, 50mg Injektionslösung im Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche/Fertigspritze enthält 25mg/50mg Etanercept, ein Fertigpen 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/Fertigpen:** 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- $\alpha$ )-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB01. **Inhaber der Zulassung:** Wyeth Europa Ltd., Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire, SL6 0PH, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. 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 $\kappa$ -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

2/2010



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
<b>Aethoxysklerol</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DerMel</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Enbrel</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Grazax</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Lovenox</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>NasuMel</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Stelara</b>	<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