

Pathophysiologisch orientierte Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Bei 60 – 80 % der Patienten mit aktiven chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) besteht ein Eisenmangel, bei bis zu einem Drittel der Patienten eine Anämie [24]. Die Anämie stellt somit die mit Abstand häufigste extraintestinale Manifestation bei CED dar [10, 22, 23, 58, 60]. Typische bekannte Symptome eines manifesten Eisenmangels mit konsekutiver mikrozytärer, hypochromer Anämie sind verminderte Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Tachykardie bis hin zur Belastungs- und Ruhedyspnoe.

Darüber hinaus finden sich bereits bei latentem Eisenmangel weitere „nicht hämatologische Symptome“ wie Haarausfall, Parästhesien in Händen und Füßen, Einschränkungen kognitiver Funktionen [44] sowie eine signifikante Assoziation mit dem „Restless leg Syndrome“ [1]. Dies trägt zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität, vermehrten beruflichen Ausfallzeiten und Hospitalisierung der Patienten bei [62]. Diese subjektiv beeinträchtigenden und auch volkswirtschaftlich relevanten Manifestationen eines Eisenmangels gilt es rechtzeitig zu erkennen und durch eine rasche wie effektive Eisensubstitution Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten wieder herzustellen. Basierend auf neuen Erkenntnissen zur Regulation des Eisenstoffwechsels bei CED sollen im nachfolgenden Beitrag verbesserte diagnostische wie auch therapeutische Strategien bei Patienten mit CED diskutiert werden

Stoffwechsel und Resorption des Eisens

Der menschliche Körper speichert etwa 3 – 5 g Eisen, davon ca. 70 % als Hämeisen, 18 % intrazellulär in Form von Ferritin und Hämosiderin, 12 % als Funktionseisen an Myoglobin und Enzymen sowie 0,1 % an transferrin-gebundenes Eisen. Der tägliche Eisenverlust (Abschuppung der Epithelzellen der Haut und des Gastrointestinaltraktes, der Gallen- und Harnwege sowie Blutverlust während der Menstruation) beträgt etwa 1 – 2 mg. Die

Regulation der Eisenhomöostase erfolgt einzig über die Eisenresorption aus dem Darm (Abb. 1). Nahrungseisen kommt als Hämeisen (Fleischprodukte) sowie in verschiedenen Nicht-Hämsubstanzen (pflanzliche Produkte) vor. Hämeisen findet sich v. a. in Porphyrinen (v. a. Protoporphyrin IX) von Hämoglobin und Myoglobin. Es wird aus der Hämform besonders gut resorbiert. Dies zeigt sich darin, dass bei einem Hämanteil von 10 – 15 % an der Gesamteisenzufuhr, das Hämeisen 35 % des resorbierten Eisens ausmacht. Die Bioverfügbarkeit des Hämeisens aus der Nahrung liegt bei 20 – 30 %. Die apikale Aufnahme scheint nicht sonderlich reguliert. Nach intraluminaler Proteolyse von Myoglobin und Hämoglobin wird hämgebundenes Eisen über einen noch nicht weiter beschriebenen vesikulären Transport (endozytotisch) in die Zelle aufgenommen und anschließend durch die zelluläre Hämoxigenase aus dem Porphyringerüst freigesetzt (Abb. 2). Nicht-Hämeisen findet sich in Nahrungsmitteln tierischen und pflanzlichen Ursprungs. In Pflanzen kommt Nicht-Hämeisen hauptsächlich in Form von Metalloproteinen, löslichem Eisen und nicht funktionellem, hauptsächlich mit Phytaten (Inositolpenta- und -hexaphosphate) komplexiertem, Eisen vor. Ein nicht unerheblicher Anteil des diätetischen Nicht-Hämeisens wird in Form kontaminierender Eisenoxide und -hydroxide zugeführt.

Nicht hämgebundenes Eisen liegt überwiegend als 3-wertiges Eisen (Fe^{3+}) vor. Im Gegensatz zu Fe^{2+} , dessen Löslichkeit erst bei pH-Werten > 6 rasch abnimmt, ist 3-wertiges Eisen nur in einem sauren pH löslich und präzipitiert bei einem $pH > 4$ (\geq Resorptionshemmung durch Protonenpumpenhemmer). Seine Löslichkeit steigt allerdings in hämgebundener Form sprunghaft über $pH 6$ an. Während reduzierende Substanzen wie freie Ascorbinsäure oder die SH-Gruppen von Proteinen die Umwandlung von Fe^{3+} in Fe^{2+} begünstigen und so seine Löslichkeit und Resorption verbessern, können Oxalate, Phytate, Tannine und Phosphate durch Komplexbildung und/oder Änderung der Löslichkeit die Resorption vermindern [29]. Demgegenüber verhalten sich Eisen-(III)-Polymaltose-Komplexe bzgl. ihrer Löslichkeit pH-neutral (\geq unveränderte Löslichkeit über den gesamten pH-Bereich). Es treten auch keine Interaktionen mit Nahrungsmittelbestandteilen auf [27]. Die Resorption von Nicht-Hämeisen stellt einen komplexen, in allen seinen Einzelheiten noch nicht geklärten, Vorgang dar. Eisen wird in 2-wertiger Form im Duodenum resorbiert. Im Magen wird das in der Nahrung vorkommende Fe^{3+} durch die Magensäure aus der Nahrung freigesetzt und zu Fe^{2+} reduziert. Anazidität des Magens sowie morphologische Veränderungen der Dünndarmmukosa – Fehlen ausreichenden Transportproteins – bewirken eine Reduktion der Eisenresorption. Eine vermehrte

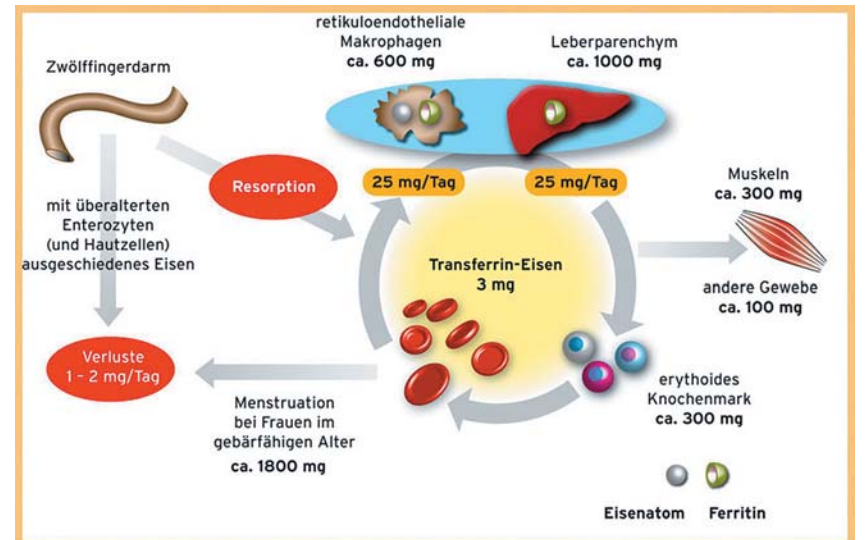


Abb. 1 Eisenstoffwechsel des Menschen.

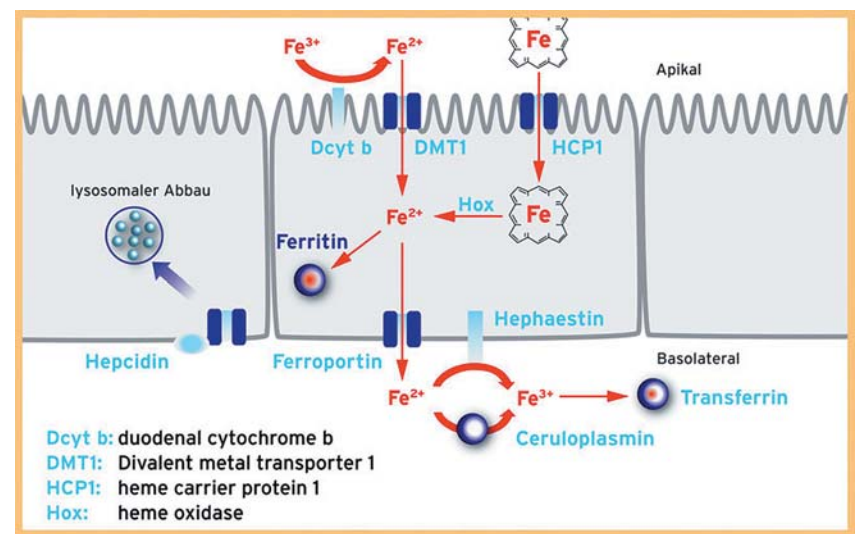


Abb. 2 Mechanismus der duodenalen Resorption von Häm- und Nicht-Hämeisen. Dcyt. b: duodenal cytochrome b; DMT1: Divalent metal transporter 1, HCP1: heme carrier protein 1; Hox: heme oxidase; Ft: ferritin.

Eisenresorption im Dünndarm findet sich z. B. bei der hereditären Hämochromatose. Von dem mit der Nahrung aufgenommenen Nicht-Hämeisen werden normalerweise nur etwa 5 % resorbiert, die Resorptionsquote steigt mit der Höhe des Eisenbedarfs (z. B. Schwangerschaft) bis auf 30 % an (s. unten). Die Resorption läuft in 3 Phasen ab (Abb. 2):

- ▶ apikale Aufnahme aus dem Darmlumen in die Mukozelle,
- ▶ proteinvermittelter intrazellulärer Transport,
- ▶ basolaterale Abgabe an das Eisentransportsystem ins Blut.

Zur apikalen Aufnahme wird nicht hämgebundenes Fe^{3+} mittels einer duodenalen Cytochrom-B-Reduktase (DcytB) zunächst zu Fe^{2+} reduziert um dann, über den divalenten Kationenaustauscher 1 (DCT1), dessen mRNA im Eisenmangel dramatisch hochreguliert wird, in die Zelle aufgenommen zu werden. Es handelt sich dabei um einen elektrogenen, entlang eines Protonengradienten getriebenen Carrier für Eisen und/oder Eisenchelate, der in Gegenwart von Ascorbinsäure auch weitere divalente Kationen (Mn, Zn, Co, Cu) zu transportieren vermag. Im Zytosol erfolgt entweder zunächst die Bindung an Ferritin, dem eigentlichen zellulären Eisenspeicherprotein, dessen Synthese mit dem Eisengehalt der Mukozelle eng korreliert ist, oder die direkte Abgabe über die

basolaterale Membran mittels Ferroprotein (IREG1). Das in der basolateralen Membran der Epithelzelle gelegene Hephastin, das eine sehr hohe Homologie zu Kupferoxidasen wie dem Ceruloplasmin besitzt, oxidiert Fe^{2+} zu Fe^{3+} . Auch eine direkte Oxidation durch Ceruloplasmin wird diskutiert [16]. Danach wird Fe^{3+} , durch in der basolateralen Membran gelegene Rezeptoren für Transferrin, dem Eisentransportprotein des Plasmas, im letzten Schritt auf Transferrin überführt (Abb. 2). Das Ausmaß der Eisenresorption steigt mit fallendem Eisenbestand des Organismus, der mit dem Plasmaferritin korreliert, d. h. bei Verminderung des Plasmaferritinspiegels wird ein höherer Prozentsatz einer konstanten Menge oral zugeführten Eisens resorbiert. Ursächlich liegt hierbei eine über Transkriptionsrezeptoren vermittelte Zunahme von Transport- und Bindungsproteinen zugrunde. Eine Verminderung der Resorptionsrate geht mit dem Verlust von mukosalem Ferritin im Rahmen der physiologischen Abschilferung (Desquamation) einher. Die intestinale Aufnahme von Eisen wird somit sowohl in Phasen der Digestion als auch der Resorption durch Art der Nahrung, Bindungsform und auch durch eine Vielzahl von Liganden (z. B. organische Anionen, Aminosäuren, Peptide, Fettsäuren) beeinflusst. Wird beispielsweise

Tab. 1 Definition der Anämie (WHO 1998).

Alter oder Geschlecht	Hämoglobin (µg/L)	(mmol/L)	Hämatokrit %
Kinder 6 Monate bis 5 Jahre	11,0	6,83	33
Kinder 5 – 11 Jahre	11,5	7,14	34
Kinder 12 – 13 Jahre	12,0	7,45	36
Frauen	12,0	7,45	36
Schwangere	11,0	6,83	33
Männer	13,0	8,07	39

Tab. 2 Ätiologie der Anämie bei CED.

häufig	gelegentlich	selten
Eisenmangel	Vitamin B 12-/Folsäuremangel	Hämolyse
Anämie chronischer Erkrankungen (ACE)	(medikamenteninduziert => Sulfasalazin, Thiopurine)	myelodysplastisches Syndrom
		chronische Niereninsuffizienz
		Aplasie (meist medikamenteninduziert)
		angeborene Hämoglobinopathien oder Störungen der Erythropoese

Tab. 3 Beurteilung des Eisenstatus beim Erwachsenen.

	Serumferritin (µg/L)	Transferrinsättigung (%)
verminderte Eisenspeicher beim gesunden Erwachsenen oder bei CED-Patienten in Remission	< 30	< 16
verminderte Eisenspeicher bei aktiver CED ¹	< 100	16
adäquate Eisenspeicher	> 100	16 – 50
mögliche Eisenüberladung	> 800	> 50

¹ bei erhöhten CRP-Werten

die gleiche Menge Eisen als Eisensulfat oder hämgebundenes Eisen ohne Nahrung verabreicht, liegen die Resorptionsraten mit 18 – 20 % etwa gleich. Wird der gleiche Versuch mit einer gemischten Kost durchgeführt, sinkt die Resorptionsrate bei Eisensulfatgabe auf < 5 % ab, während die Resorptionsrate von hämgebundenem Eisen unverändert bleibt. Eine Ausnahme bilden Eisen-(III)-Polymaltose-Komplexe, die keinerlei Interaktionspotenzial mit Nahrungsinhaltsstoffen aufweisen [25]. Zahlreiche Medikamente wie z. B. Antacida, Protonenpumpenblocker, Cholestyramin hemmen die Resorption von Nicht-Hämeisen in den unterschiedlichsten Phasen (s. u.) der intestinalen Eisenaufnahme [9].

Zentrales Stellglied in der Regulation des Eisenstoffwechsels ist das zunächst als Akutphaseprotein beschriebene Hepcidin, ein ca. 25 Aminosäuren großes antimikrobiell wirkendes Peptid [18]. Hepcidin reduziert die Aktivität des basolateralen Transporters Ferroportin 1, mit konsekutivem Anstieg des enterozytären Eisengehaltes, was dann sekundär zur Abnahme der Expression von DcytB und DMT 1 führt. Darüber hinaus wurde zumindest in vitro eine direkte Hemmung des apikalen DMT 1 beschrieben. Hepcidin vermindert zudem die Eisenfreisetzung aus retikuloendothelialen Makrophagen. Erhöhung des Eisenspiegels, inflammatorische Stimuli, Hypoxie führen zur gesteigerten hepatischen Expression von Hepcidin. HFE dient beide Male als „downstream-Sensor“ für Hepcidin (Abb. 3).

Eisenmangelanämie bei CED

Die Anämie wird auch bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Anlehnung an die Richtlinien der WHO definiert (Tab. 1). Die Anämie bei CED ist multifaktoriell (Tab. 2). Als mit Abstand häufigste Ursachen gelten Eisenmangel infolge von Blutverlust durch Ulzerationen der Darmschleimhaut und verminderte Zufuhr [32, 40] sowie die 1996 von Cartwright erstmals beschriebene „Anämie chronisch entzündlicher Erkrankungen“ (anemia of chronic disease, ACD). Die ACD kennzeichnen normales oder verkleinertes MCV, erniedrigtes Serumferritin, erniedrigte TEBK, normale bis erhöhte Serumferritinspiegel und relativ zum Gesamtkörperereisen erhöhte RES-Speicher. Obwohl nicht vollständig aufgeklärt, gilt eine erniedrigte intestinale Eisenresorption [51] als Folge einer erhöhten hepatischen Hepcidinsynthese als zentraler Pathomechanismus: Hepcidin, ein Klasse-II-Akutphaseprotein, wird demnach im Rahmen der Entzündung zytokinvermittelt (IL-6, TNF-α) durch Hepatozyten vermehrt freigesetzt und hemmt sowohl den apikalen DMT-1-Transporter als auch die basolaterale Abgabe [17, 18]. Zusätzlich blockiert Hepcidin eine adäquate Freisetzung von Eisen aus dem RES [31, 34, 44]. Darüber hinaus weisen deutlich erhöhte endogene

EPO-Spiegel als Folge einer EPO-Resistenz auf einen „funktionellen Eisenmangel“ als weitere Ursache hin [33].

Diagnostik: Bestimmung des Eisenstatus

Zur Beurteilung des Eisenstatus können prinzipiell alle 3 Kompartimente des Eisenstoffwechsels ohne größeren Aufwand in der Routinediagnostik überwacht werden (Tab. 3):

- ▶ das Speichereisen über das Serumferritin,
- ▶ der Eisentransport als Transferrinsättigung,
- ▶ die Eisenutilisation durch die Erythropoese z. B. als prozentualer Anteil der hypochromen Erythrozyten oder Retikulozyten.

Hierauf aufbauend erfolgt die nach Hausmann und Heinrich bis heute gültige Einteilung des Eisenmangels (Tab. 4).

• Serumferritin

Serumferritin ist ein Indikator für den Speichereisengehalt des retikuloendothelialen Systems. Die Ferritinbestimmung dient der Erfassung von Störungen der zellulären Eisenreserven (Eisenspeicherreserve). Erniedrigte Konzentrationen sind ein Zeichen für einen Eisenmangel.

Tab. 4 Einteilung der Eisenmangelanämie [30].

absoluter Eisenmangel	Ferritin < 15 µg/l
latenter Eisenmangel	Ferritin < 15 µg/l Hb > 12 g/dl
Eisenmangelanämie	Ferritin < 15 µg/l Hb < 12 g/dl
funktionaler Eisenmangel	Ferritin normal oder erhöht Transferrinsättigung erniedrigt oder Anteile der hypochrome Erythrozyten > 10% bzw. Chr < 28 pg

Normwerte für Frauen liegen bei 20 – 100 µg/l, für Männer zwischen 30 und 300 µg/l, wobei eine Serumferritinkonzentration von 100 µg/l etwa 1 g an Speichereisen repräsentiert. Ein Serumferritin unter 15 µg/l gilt als Zeichen eines absoluten Eisenmangels [24, 55, 56]. Bei Patienten mit aktiver entzündlicher Darmerkrankung gilt dies nicht mehr, da Ferritin, wie auch Transferrin, zu den sogenannten Akutphaseproteinen gehören. Im Rahmen von entzündlichen Prozessen und Abgabe von Ferritin aus zerstörtem Gewebe es zu einer Erhöhung der Serumferritinspiegel kommen kann und somit vorübergehend das Bild einer Normalversorgung bei Patienten, die tatsächlich einen Eisenmangel haben, hervorrufen. Hier gelten bereits Ferritinkonzentrationen von 15 (30 – 100 µg/l als verdächtig für einen Eisenmangel (Tab. 4). Zur Differenzialdiagnose sollten deshalb fortlaufende Messungen der Entzündungsparameter, die unabhängig vom Eisenstoffwechsel sind (BSG, CRP), erfolgen [24].

• Transferrin – Transferrinsättigung
Durch die Bestimmung des Transferrins ist die Erfassung von Störungen des Eisentransports möglich. Ein

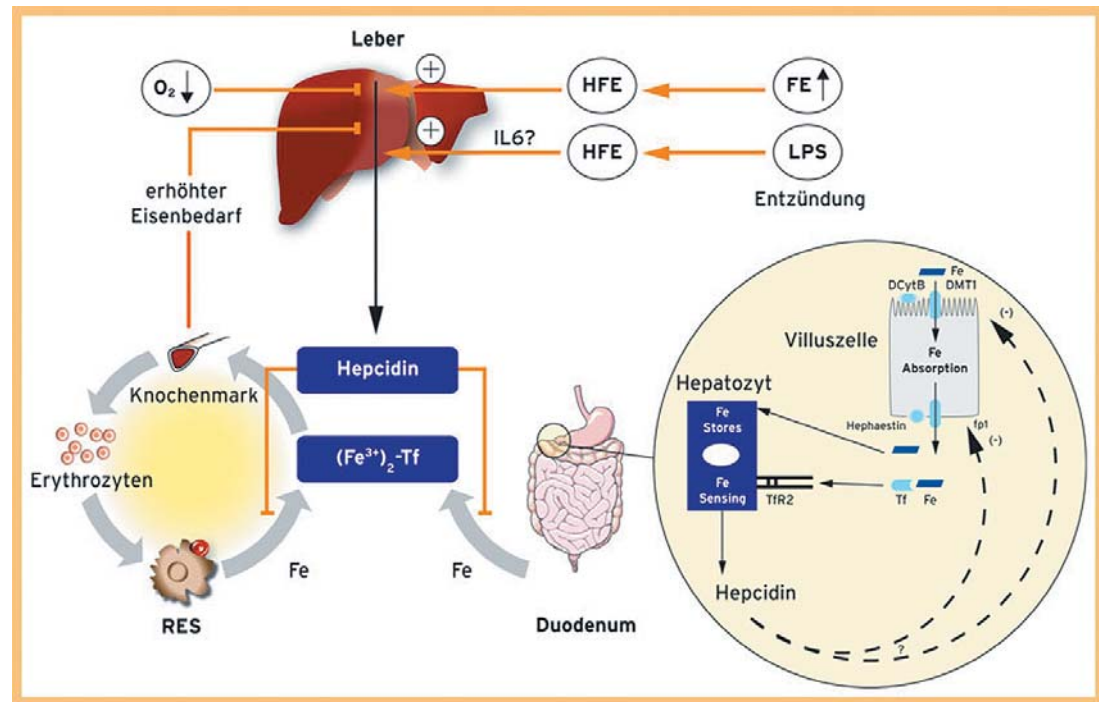


Abb. 3 Rolle von Hepcidin und HFE in der Regulation der intestinalen Eisenresorption. fp1: ferroprotein 1; Dcyt b: duodenal cytochrome b; DMT1: Divalent metal transporter 1; TFR: Transferrinrezeptor; Tf: Transferrin; RES: Reticuloendotheliales System.

Eisenmangel ist mit einer verminderten Transferrinsättigung (TfS) assoziiert. Dies TfS, angegeben in %, ist der Quotient aus Eisenkonzentration (µmol/l)/Transferrinkonzentration (mg/dl) im Serum oder Plasma multipliziert mit 70,9 (Nüchternblutentnahme).

Die Transferrinsättigung ist ein Maß für die Eisenbeladung des zirkulierenden Transferrins – des Plasmaproteins, das für den Transport von Eisen aus den Speichern zum Knochenmark verantwortlich ist. Die Bestimmung der

Transferrinsättigung gibt damit keine Auskunft über den Zustand der Eisenspeicher und vermittelt auch nur einen indirekten Eindruck über das Ausmaß der Eisenutilisation im Bereich des Knochenmarks. Da die Transferrinsättigung gewissen zirkadianen Schwankungen unterliegt, sollte die Bestimmung immer zur gleichen Tageszeit durchgeführt und mehrmals wiederholt werden. 20 – 30 % des Serumferritins sind mit Eisen gesättigt und zeigen eine ausreichende Zufuhr aus den Speicherkomponenten an [55]. Bei Werten unter 16 % geht man von einer suboptimalen Versorgung der Erythropoese mit Eisen aus. Eine erniedrigte Transferrinsättigung (< 20 %) hat eine relativ hohe Sensitivität (90 %) beim Erkennen von Eisenmangelzuständen, jedoch mit 40 – 50 % nur eine relativ niedrige Spezifität [28]. Der Transferrinspiegel fällt im Rahmen einer Akutphasereaktion ab.

• Hypochrome Erythrozyten/ Retikulozyten

Die Messung des Hämoglobingehaltes der Retikulozyten (cellular hemoglobin content of reticulocytes = CHR) und des prozentualen Anteils hypochromer Erythrozyten (proportion of hypochromic red cells = % HYPO)

kommt eine hohe Aussagekraft in der zeitlichen Differenzialdiagnostik der Eisenmangelanämie zu [55]. Da die Reifungszeit der Retikulozyten im Mark 3 – 5 Tage und im peripheren Blut ein Tag beträgt, stellt der Abfall des CHR den Indikator für den aktuellen Eisenmangel dar. Dagegen zeigt eine Erniedrigung des %HYPO aufgrund der Lebenszeit der Erythrozyten von 120 Tagen eine länger bestehende mangelnde Eisenversorgung dar. CHR und %HYPO sind vergleichbar mit der BZ- und HbA_{1c}-Bestimmung bei Diabetikern [55].

• Löslicher Transferrinrezeptor

Alle Zellen des Organismus sind mit Transferrinrezeptoren ausgestattet. Der Großteil (80 %) der Transferrinrezeptoren befindet sich jedoch im Knochenmark. Die Anzahl der Transferrinrezeptoren an der Zelloberfläche ist ein Indikator für den Eisenbedarf. Bei jedem funktionellen Eisenmangel, das heißt ungenügender Verfügbarkeit von Eisen für die Erythropoese, wird die Zahl der Rezeptoren auf der Membran hochreguliert. Da die Transferrinrezeptoren von der Zellmembran kontinuierlich abgeworfen werden und als lösliche Transferrinrezeptoren (sTfR, „soluble transferrin receptors“) in das Plasma übertreten, ist die Konzentration der sTfR im Serum ein Indikator der Eisenversorgung der Erythropoese [3, 56]. Bei Eisenmangel wird der TfR hochreguliert. Im Gegensatz zu Ferritin und Transferrin haben chronische Entzündungen und Leberschäden keinen

Einfluss auf den TfR [46]. Erhöhte Konzentrationen des sTfR werden außer beim Eisenmangel auch bei jeder Expansion der Erythropoese, z. B. hämolytischen Anämien, Thalassemien und Polyzythämien gemessen. Vermindert ist die sTfR-Konzentration bei aplastischer Anämie und anderen Zuständen mit hypoproliferativer Erythropoese wie der renalen Anämie.

Therapie der Eisenmangelanämie

Eine Eisensupplementierung sollte auf jeden Fall erfolgen, wenn eine manifeste Anämie besteht. Die erforderliche Eisenmenge wird nach der Formel von Ganzoni berechnet:

Gesamteisendefizit (mg) = Körpergewicht (kg) × 0,24 × (Ziel-Hb (g/l) - aktueller Hb (g/l)) + 500 (1000) mg**
100 µg/l Ferritin entspricht ca. 1000 mg Speichereisen

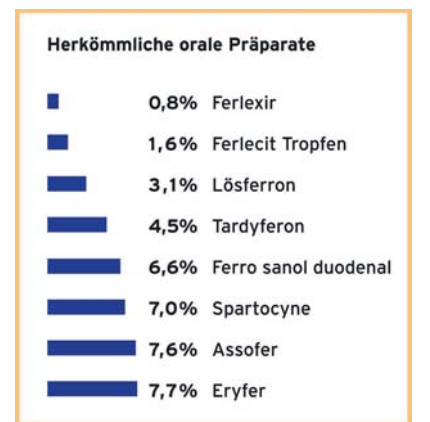


Abb. 4 Bioverfügbarkeit der verschiedenen Eisenpräparate (Heinrich 1986).

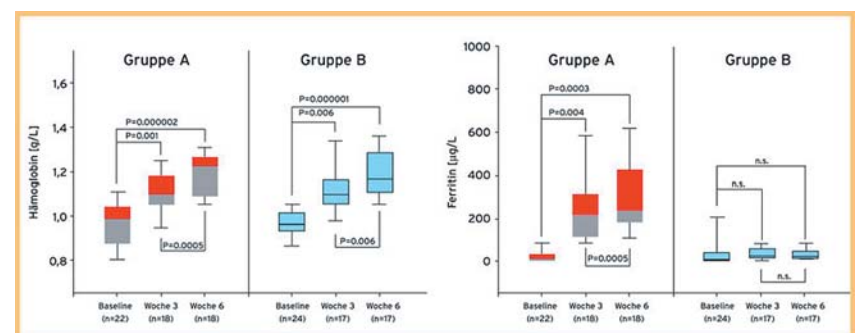


Abb. 5 Verhalten von Hämoglobin und Speichereisen nach intravenöser (a) und oraler (b) Eisensubstitution [50].

Eisenmangel ohne manifeste Anämie erfordert ein individualisiertes Vorgehen. Die Entscheidung über den Zeitpunkt und die Art der Therapie wird dabei von Symptomatik, Ätiologie, Schweregrad, Dynamik des Hb-Abfalls, Komorbidität und Risiken der Therapie bestimmt [24]. Behandlungsziele bei Eisenmangelanämie sind die Anhebung des Hb-Wertes um mehr als 2 mg/dl oder auf normale Werte innerhalb von 4 Wochen sowie die Erhöhung des Ferritinspiegels auf > 100 µg/l [24]. Grundsätzlich stehen 2 Applikationswege zur Eisensubstitution zur Verfügung:

- ▶ Orale Gabe von geeigneten Eisen-(II)-Eisen-(III)-Verbindungen
- ▶ Parenterale (intramuskuläre oder intravenöse) Applikation von Eisen-(III)-Komplexen

Eine orale Einnahme von Eisen-(II)- bzw. Eisen-(III)-Verbindungen ist möglich, wenn keine absolute Indikation für eine intravenöse Therapie besteht (s. u.). Orale Eisenpräparate liegen in Form von Eisen-(II)-salzen (z. B. Eisensulfat), Eisen-(III)-Polymaltose-Komplexen (z. B. Maltofer) oder Hämeisenpolypeptiden vor. Eine orale Applikation von Eisensalzen ist zwar kostengünstig, aber wenig effektiv. In der Behandlung der CED-assoziierten Anämie mit oralen Präparaten sind drei wesentliche Punkte zu beachten: zusätzlich eingeschränkte Resorption [51], mangelnde Patientencompliance und hoher Eisenbedarf. Der geschätzte Eisenbedarf bei einem 70 kg schweren Patienten mit einem Hämoglobin von 8,0 g/dl und einem Ferritin von 15 µg/dl beträgt etwa 2 g. Unter der Annahme einer Eisenaufnahme von 10 mg/d, guter Compliance und keinen weiteren Blutverlusten müsste eine orale Eisentherapie ca. 6 Monate durchgeführt werden, um den Eisenmangel vollständig auszugleichen. Trotz eines adäquaten Hb-Anstiegs gelingt es dabei allerdings nicht die Eisenspeicher effizient zu füllen (Abb. 5). Oral Eisenpräparate führen insbesondere bei CED-Patienten häufig zum Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Übelkeit, Blähungen, Durchfall und Oberbauchschmerzen. Zudem weisen sowohl tierexperimentelle [5, 6, 7] als auch Humanstudien [13] darauf hin, dass es über Generierung von reaktiven Sauerstoffradikalen (Fentonreaktion) durch nicht resorbiertes Eisen zur Aktivierung der bekannten CED kommen kann [2]. Zumindest im Tiermodell wird darüber hinaus – im Gegensatz zur intravenösen Applikation – auch über eine Zunahme der Dysplasien- und Karzinominzidenz berichtet [51–54]. Problematisch erweist sich v. a. bei CED-Patienten (erhöhter Bedarf!) eine Hemmung der Zinkresorption bei Einnahme oraler Eisenpräparate [58].

● **Intravenöse Eisengabe**

Eine absolute Indikation für eine intravenöse Eisentherapie sind [24]:

- ▶ Schwere Annämie (Hb-Wert < 10 g/dl)
- ▶ Unverträglichkeit von oralem Eisen oder unzureichender Anstieg innerhalb der ersten 2 Wochen
- ▶ Ausgeprägte Krankheitsaktivität
- ▶ Begleitende Therapie mit Erythropoetin (EPO)
- ▶ Entsprechende Patientenpräferenz

Da es im Rahmen einer rhEPO-Therapie (rekombinante humane Erythropoetin) nahezu regelhaft zum Abfall der Transferrinsättigung und TfR (löslicher Transferrinrezeptor kommt (= > „funktioneller Eisenmangel“), wird hier eine gleichzeitige niedrig dosierte intravenöse Eisensupplementation empfohlen [24, 33]. In Deutschland sind gegenwärtig 4 intravenös applizierbare Eisenpräparate verfügbar: Eisen-(III)-Glukonat (Ferrlecit®), Eisendextran (Cosmofer®), Eisen-(III)-Hydroxid-Saccharose (Venofer®) und seit kurzem Eisen-(III)-Carboxymaltose (Ferrinject®). Es handelt sich dabei regelhaft um kolloidale Systeme, die aus einem Eisen-(III)-Oxyhydroxidkern (FeOOH) und einer Kohlenhydrathülle (Tab. 5) bestehen.

Ferrlecit® ist ein Eisen-(III)-Natriumglukonat-Komplex, der mit Benzylalkohol und Saccharose in Wasser gelöst ist. Bei der Applikation von Eisenglukonat erweist sich v. a. die akute Toxizität als problematisch, während bei Infusion des stabileren Eisen-Saccharose-Komplexes diese Nebenwirkung nicht berichtet wird. So wurden passagere Transferrinsättigungen von über 100 % (= > Bindung von freiem Eisen an andere Plasmaproteine) unmittelbar im Anschluss an die rasche Applikation von nur 62,5 mg Eisenglukonat (Ferrlecit®) gemessen [34]. Diese Befunde erklären, warum es in der Vergangenheit besonders nach rascher Injektion von größeren Mengen Eisenglukonat zu akuten Blutdruckabfällen gekommen ist. Aus diesem Grund wurde als maximale Einzeldosis für Eisenglukonat 62,5 mg empfohlen. Der Gehalt an Benzylalkohol kann in seltenen Fällen zu Überempfindlichkeitsreaktionen führen [34]. Als kritisch gilt darüber hinaus die Gabe von Eisenglukonat bei Früh- und Neugeborenen, da die mangelnde Verstoffwechslung des enthaltenen Benzylalkohols zu schweren Komplikationen führen kann. Cosmofer® ist ein niedermolekularer in Wasser gelöster Eisen-(III)-Hydroxid-Dextran-Komplex. Eisendextrane sind durch das Auftreten IgE-vermittelter anaphylaktischer Reaktionen belastet. Bei der Applikation von Eisendextran kann es zu anaphylaktischen Zwischenfällen kommen, da manche Patienten präformierte Antikörper gegen Dextranbestandteile bakterieller Oberflächenantigene des Intestinaltraktes aufweisen [15]. Die Inzidenz schwerer anaphylaktischer Reaktionen liegt erfahrungsgemäß im Bereich von einem Ereignis pro 1000 Eisendextranapplikationen [15]. Bei Verwendung von Eisenglukonat bzw. -saccharose kommen dagegen so gut wie keine anaphylak-

Tab. 5 In Deutschland verfügbare Präparate zur intravenösen Eisentherapie (Stand 02/2009).

	Eisendextran (niedermolekular)	Eisenglukonat	Eisensaccharat	Eisen-Carboxymaltose
Molekulargewicht	165 kD	37,5 kD	43,3 kD	150 kD
Komplexstabilität	hoch	gering	mäßig	hoch
akute Toxizität	gering	gering	mittel	gering
Testdosis erforderlich	ja	ja	nein	nein
Maximaldosis	20 mg/kg KG	62,5 mg	500 mg	1 000 mg
maximale Infusionsdauer	360 min	30 min	210 min	15 min
maximale Einzeldosis bei Injektion	200 mg	62,5 mg	200 mg	200 mg
maximale Injektionsdauer	2 min	10 min	10 min	Bolus
Anaphylaxierisiko	ja	nein	nein	nein
rel. Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen	mäßig	gering	sehr gering	keine berichtet

Tab. 6 Derzeit (Stand 06/2008) zur Behandlung einer Anämie zugelassene EPO-Präparate (mod. N. nach Gasche et al. [24])¹.

	Epoetin alfa	Epoetin beta	Epoetin delta	Epoetin omega	Darbepoetin alpha	pegyliertes Epoetin beta
Handelsname (USA, Europa)	Epogen, Procrit, Eprex, Erypo	NeoRecormon	Dynepo Gene, Activiertes Erythropoietin	Epomax Hemax, Hemax-Eritron	Aranesp, Nespo	Mircera
Hersteller	Amgen, Jansen-Cilag	Roche	Shire, Cell Genesys	Baxter	Amgen	Roche
Eigenschaften						
MW [kD]	30,4	32 – 40	26 – 32	39	37,1	60
T 1/2	4 – 6 h (IV) 24 h (SC)	4 – 12 h (IV) 13 – 28 h (SC)	4,7 – 13,2 h (IV) 27 – 33 h (SC)	21 h (IV) 49 h (SC)	k. a.	134 h (IV) 139 h (SC)
Dosierung						
Anämie bei CNI	3 × 50 IU/kg/ Woche (SC or IV)	3 × 20 – 40 IU/kg/ Woche (SC or IV)	2 – 3 × 50 IU/kg/ Woche (SC or IV)	2 × 25 – 50 IU/kg/ Woche (SC or IV)	0,45 – 0,75 µg/ kg/Woche bis einmal alle 3 Wochen (SC/IV)	k. a.
Tumor- und Chemotherapie-assoziierte Anämie	3 × 150 IU/kg/ Woche (SC)	3 × 150 IU/kg/ Woche (SC) 450 IU/kg/Woche (SC)	1 000 IU, 2 000 IU, 3 000 IU, 4 000 IU, 5 000 IU, 6 000 IU, 8 000 IU, 10 000 IU	1 000 IU, 2 000 IU, 3 000 IU, 4 000 IU, 10 000 IU	2,25 – 6,75 µg/ kg/Woche bis einmal alle 3 Wochen	k. a.
Formulierung	500 IU, 1 000 IU, 2 000 IU, 3 000 IU, 4 000 IU, 5 000 IU, 6 000 IU, 7 000 IU, 8 000 IU, 9 000 IU, 10 000 IU, 40 000 IU	1 000 IU, 2 000 IU, 3 000 IU, 4 000 IU, 5 000 IU, 6 000 IU, 10 000 IU, 30 000 IU	1 000 IU, 2 000 IU, 3 000 IU, 4 000 IU, 5 000 IU, 6 000 IU, 8 000 IU, 10 000 IU	1 000 IU, 2 000 IU, 3 000 IU, 4 000 IU, 10 000 IU	10 µg, 15 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 80 µg, 100 µg, 150 µg, 300 µg, 500 µg	k. a.
Sicherheitsprofil						
Hypertension oder Thrombose	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Risiko für PRCA	ja	ja	unbekannt	unbekannt	ja	unbekannt

¹ k. a.: keine Angabe; MW: Molekulargewicht; IV: intravenös; SC: subkutan; PRCA: pure red cell aplasia (extrem seltene NW von EPO-Präparaten); CNI: chronische Niereninsuffizienz.

tischen Reaktionen vor, allerdings kann es bei beiden Präparaten zur Freisetzung minimaler Eisenmengen aus der Komplexverbindung kommen, was zu akuter Eisentoxizität (Blutdruckabfall, Kollaps bis hin zum Schock) führen kann. Dies tritt vorwiegend bei der raschen Applikation höherer Dosen auf. Venofer®, ein in Wasser gelöster Eisen-(III)-Hydroxid-Saccharose-Komplex, kann im Vergleich zu Eisenglukonat in sehr viel höheren Einzeldosierungen appliziert werden, da es eine deutlich höhere Stabilität des Eisenkomplexes aufweist [26, 47]. Eine Testdosis ist nicht notwendig. Die höchste Einzeldosis sollte jedoch 7 mg pro kg Körpergewicht nicht überschreiten. Zu beachten ist eine jeweils angepasste Infusionsdauer. So wird bei Infusion von 100 mg Eisen als Eisen-III-Saccharose-Komplex eine Infusionsdauer von mindestens 15 min empfohlen, bei 200 mg etwa 30 min, und bei 500 mg sollte eine Infusionsdauer von mindestens 3,5 h eingehalten werden. Im ambulanten Setting von CED-Patienten gilt Venofer® derzeit als der mit Abstand am besten untersuchte Eisen-(III)-Komplex [4, 13, 20, 21, 39, 50, 59]. Ferrinject®, ein Ende 2007 in Deutschland zugelassener Eisen-Carboxymaltose-Komplex (Ferrinject®) erlaubt gar, dass wöchentlich bis zu 1000 mg in nur 10 Minuten infundiert werden können. Als Bolus ist die Applikation von 200 mg gefahrlos möglich. Eine erste Vergleichsstudie unterstreicht die Überlegenheit der neuen Galenik [41].

Therapiekontrolle

Bei Patienten, die mit intravenösem Eisen substituiert werden, sollte das Serumferritin vierteljährlich kontrolliert werden, um zum einen Mangelzustände und zum anderen eine iatrogene Eisenüberladung zu erkennen. Da je nach Intensität einer parenteralen Eisentherapie Ferritin durch die Substitutionsbehandlung selbst erhöht sein kann, ist es ratsam, nach einer höher dosierten Eisensubstitution das Serumferritin frühestens nach 4 – 6 Wochen zu bestimmen. Bei längerfristiger parenteraler Eisentherapie sollten auf Dauer Ferritinwerte von 800 µg/l nicht überschritten werden, da oberhalb dieser Schwelle Eisen zunehmend außerhalb des retikuloendothelialen Systems (z. B. in Hepatozyten) abgelagert wird. Darüber hinaus wird berichtet, dass eine zunehmende Eisenüberladung auch granulozytäre Funktionen wie Phagozytose und intrazelluläre Keimabtötung ungünstig beeinflussen kann [37].

● **rhEPO-Therapie**

Der Hämoglobingehalt kann bei CED effektiv durch Gabe von rekombinantem humanem Erythropoetin (r-HuEPO) angehoben werden. Die zu verabreichende Dosis und der Therapieerfolg sind jedoch entscheidend von der Eisenverfügbarkeit und Entzündungsaktivität abhängig (siehe EPO-Resistenz). Die Eisenversorgung wird als optimal angesehen, wenn die Transferrinsättigung 30 – 40 % und die Serumferritinkonzentration 200 – 500 µg/L beträgt [24]. Eine EPO-Therapie sollte daher stets mit

einer parenteralen Eisengabe kombiniert werden, da unter Therapie regelhaft mit einem funktionellen Eisenmangel zu rechnen ist [24]. Die mit Abstand größten Erfahrungen mit verschiedensten EPO-Substanzen (Tab. 6) resultieren aus Anämiebehandlung von chronisch Niereninsuffizienten Anämiepatienten. Bei CED liegen bisher nur Daten für Epoetin alfa in einer Dosierung von 200 U/kg KG (32) bzw. 150 U/kg KG 3-mal-pro Woche vor [12, 19, 20]. Darbepoetin alfa wurde mit 0,9 µg/kg Kg/W in einer allerdings eher niedrigen Dosierung bisher in einer Studie eingesetzt [38]. Bei subkutaner Applikation fanden sich deutlich weniger Nebenwirkungen.

Prof. Jürgen M. Stein
Gastroenterologie/Ernährungsmedizin, St. Elisabethenkrankenhaus Ginnheimer Str. 3
60487 Frankfurt/Main
Telefon: ++ 49/69/79 39 21 19/22 19
Fax: ++ 49/69/7 93 92 66
e-Mail: j.stein@em.uni-frankfurt.de

Die Literatur zum Beitrag finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDI aktuell. Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Zeitschrift für Gastroenterologie (Z Gastroenterol 2009; 47: 228–236).

Pharmaka-induzierte Herzklappenveränderungen

Den wesentlichen Grundpfeiler der medikamentösen Therapie bei Morbus Parkinson stellen Dopaminagonisten dar [30]. Wie bei anderen Pharmaka können auch während der Behandlung mit Dopaminagonisten unerwünschte Begleitwirkungen auftreten. Das Nebenwirkungsspektrum dieser Substanzen betrifft im Wesentlichen orthostatische Hypotonie, Dyskinesien und Halluzinationen bis hin zu Psychosen. Bei Dopaminagonisten mit Ergot-Struktur, die von den Mutterkornalkaloiden abstammen, sind zusätzlich pleuropulmonale und retroperitoneale Fibrosen als unerwünschte Begleitwirkung zu befürchten [8, 21, 26].

Letztes Jahr beschrieben zwei Studien im New England Journal of Medicine [43, 53], dass es unter einer Therapie mit den Dopaminagonisten Pergolid und Cabergolin zu kardiovaskulären Nebenwirkungen im Sinne einer Schädigung der Herzklappen kommen kann. Ähnlich dazu berichteten im Jahre 1997 Connolly et al., dass die als Appetitzügler bei Adipositas verwendeten Pharmaka Fenfluramin/Phentermin und Dexfenfluramin mit ausgeprägten Herzklappenveränderungen assoziiert sein können [6]. Echokardiographisch zeigt sich dabei eine Verdickung der Herzklappen und der Chordae tendinae. In beiden Fällen erinnert dieses Phänomen an Herzklappenveränderungen, die in der Vergangenheit bei Serotonin-sezierenden Karzinoid-Tumoren [38] und bei Therapie mit Ergot-Derivaten [37] beschrieben wurden. Trotz Unkenntnis über den genauen Mechanismus liegt die Vermutung nahe, dass die kardialen Effekte über 5-HT_{2B}-Rezeptoren (5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren), einen Subtyp der Serotoninrezeptoren, vermittelt werden [39]. Diese Rezeptoren finden sich in großer Vielzahl an den menschlichen Herzklappen und scheinen u. a. für eine normale Klappenentwicklung essentiell zu sein [39]. Dies könnte erklären, warum nicht alle Pharmaka, die in den Serotoninmetabolismus eingreifen, die Herzklappen schädigen, sondern nur diejenigen, die 5-HT_{2B}-Rezeptoren aktivieren. Die vorliegende Übersicht beschäftigt sich mit Substanzen, die entsprechende Herzklappenveränderungen hervorrufen können und soll die hohe Relevanz für die klinische Praxis aufzeigen.

5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren (5-HT-Rezeptoren), Agonisten und Antagonisten

Serotonin (Synonym: 5-Hydroxytryptamin, 5-HT) vermittelt seine physiologischen und pathophysiologischen Effekte über eine Aktivierung zellmembranbundener 5-HT-Rezeptoren. Mit Hilfe biochemischer, molekularbiologischer und elektrophysiologischer Methoden ist es gelungen, mindestens 14 verschiedene 5-HT-Rezeptoren zu identifizieren, die in 7 Familien zusammengefasst werden: 5-HT₁ – 5-HT₇. Jeder Familie sind noch Rezeptor-Subtypen zuzuordnen. Die 5-HT₃-Rezeptorfamilie gehört als einzige zu den ionotropen Rezeptoren. Alle weiteren Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelt. Ihre unterschiedli-

che Verteilung in den einzelnen Geweben eröffnet die Möglichkeit durch subtypelektive Pharmaka bestimmte Funktionen gezielt zu beeinflussen. Die meisten dieser selektiven Agonisten und Antagonisten stehen bisher nur für experimentelle Untersuchungen zur Verfügung. Einige konnten jedoch in den letzten Jahren in die klinische Praxis eingeführt werden. Beispiele zeigen Tab. 1 und Tab. 2.

kurzgefasst

Serotonin vermittelt seine Effekte über eine Aktivierung von 5-HT-Rezeptoren (5-HT₁ – 5-HT₇). Die meisten selektiven Agonisten und Antagonisten stehen bisher nur für experimentelle Untersuchungen zur Verfügung. Einige konnten in den letzten Jahren in die klinische Praxis eingeführt werden.

Die Rolle von Serotonin im kardiovaskulären System

Die Effekte von Serotonin im kardiovaskulären System sind äußerst vielseitig. Das komplexe Zusammenwirken verschiedener 5-HT-Rezeptoren kann anhand der triphasischen Blutdruckregulation nach intravasaler Serotoninjektion bei narkotisierten Ratten verdeutlicht werden. Nach einem initial kurzen Blutdruckabfall (5-HT₃) kommt es nach wenigen Sekunden zu einem kurzzeitigen Blutdruckanstieg (5-HT_{2A}) um letztendlich in eine über Minuten anhaltende Hypotonie (5-HT_{1B}, 5-HT₇) überzugehen.

Beim Menschen werden durch Serotonin ebenfalls vasokonstriktive und vasodilatatorische Effekte ausgelöst. Die akute kardiale Reaktion auf Serotonin besteht aus Tachykardie, gesteigerter Vorhofkontraktion und atrialer Arrhythmieeignung [22, 23]. Vermittelt wird diese Reaktion über 5-HT₄-Rezeptoren, welche in Vorhöfen und Ventrikeln vorkommen [23]. Über 5-HT_{1B}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren können Koronarspasmen induziert werden [22]. Chronischer Effekt hoher Serotonin-Konzentrationen ist u. a. eine vermutlich über 5-HT_{2B}-Rezeptoren vermittelte Valvulopathie, die durch fibrotische Verdickung der Herzklappen gekennzeichnet ist. Dies konnte z. B. bei Karzinoid-Syndrom [28] beobachtet werden. Über vasokonstriktische 5-HT_{1B}- sowie proliferative 5-HT_{2B}-Rezeptoren und möglicherweise direkte intrazelluläre Effekte, kann eine längerfristige Serotonin-Erhöhung auch zu einer pul-

monalen Hypertonie beitragen [23]. Insbesondere auf die über 5-HT_{2B}-Rezeptoren vermittelte Valvulopathie soll im Folgenden eingegangen werden.

5-HT_{2B}-Rezeptoren finden sich in großer Vielzahl an den menschlichen Herzklappen und scheinen für eine physiologische Klappenentwicklung essentiell zu sein [39]. Es konnte in vitro gezeigt werden, dass eine Aktivierung von 5-HT_{2B}-Rezeptoren Mitosevorgänge in kardialen Fibroblasten induziert [41, 45]. Daher wird vermutet, dass Substanzen, die an 5-HT_{2B}-Rezeptoren binden, eine Valvulopathie infolge einer inadäquaten mitogenen Stimulation mit dem Resultat einer überschießenden Klappenproliferation verursachen [39]. Die genauen Signaltransduktionswege, über welche die mitogene Stimulation zu den Herzklappenveränderungen führen, sind jedoch noch unklar. Bezüglich weiterer Aspekte der Pathophysiologie sei auf eine erst kürzlich veröffentlichte Publikation von Roth verwiesen [39].

kurzgefasst

Die Effekte von Serotonin im kardiovaskulären System sind äußerst

vielseitig. 5-HT_{2B}-Rezeptoren finden sich in großer Vielzahl an menschlichen Herzklappen und scheinen für eine normale Klappenentwicklung essentiell zu sein. Chronischer Effekt hoher Serotonin-Konzentrationen ist eine vermutlich über 5-HT_{2B}-Rezeptoren ermittelte Valvulopathie.

Karzinoid- und Herzklappenveränderungen

Karzinoid sind epitheliale Tumoren, ausgehend von den enterochromaffinen Zellen des neuroendokrinen Systems (NET), die Serotonin, Kallikrein, Tachykinine und Prostaglandine produzieren. Das sogenannte Karzinoid-Syndrom ist durch die Trias Flush, Diarrhoe und kardiale Symptome charakterisiert. Wegweisend ist zumeist ein erhöhter Serotoninspiegel im Blut bzw. von 5-Hydroxyindol-essigsäure (5-HIES) im 24h-Urin [38]. Etwa zwei Drittel aller Patienten, die an einem Karzinoid erkranken, entwickeln im Verlauf eine Valvulopathie [20, 25]. Vorwiegend betroffen ist hierbei das rechte Herz [29]. Ein Befall der linksseitigen Herzklappen kommt in weniger als 10 % der Fälle vor [38]. Zumeist zeigen sich Schäden an der Trikuspidalklappe, aber auch sehr häufig an der Pulmonalklappe [28]. In einer Studie der Arbeitsgruppe von Pellikka zeigten 97 % der Patienten mit Karzinoid-induzierter Valvulopathie echomorphologisch verkürzte und verdickte Trikuspidalsegel mit Regurgitation, wovon 90 % der Insuffizienzen als mäßig bis schwer einzuordnen waren. Die Pulmonalklappe erschien bei 49 % der Patienten verdickt, retrahiert und immobil. Eine Insuffizienz der Pulmonalklappe zeigte sich in 81 % und eine Stenose in 53 % der Fälle. Ein Befall der linksseitigen Herzklappen

war nur bei 7 % zu beobachten [31]. Die durch Karzinoid bedingten Veränderungen erscheinen makroskopisch als weiße Plaques, welche den Klappenapparat und/oder das Endokard bedecken. Histologisch bestehen die Läsionen aus subendokardial gelegenen Plaques, welche Anhäufungen von Fibrozyten und glatten Muskelzellen enthalten [42]. Ähnliche Veränderungen fanden sich in Ratten, die über 3 Monate kontinuierlich Serotonin-Injektionen erhielten [17].

kurzgefasst

Etwa zwei Drittel aller Patienten, die an einem Karzinoid erkranken, entwickeln im Verlauf eine Valvulopathie. Vorwiegend betroffen ist hierbei das rechte Herz.

Ergotamin/Dihydroergotamin/Ergometrin/Methysergid und Herzklappenveränderungen

Ergotamin, Dihydroergotamin und Ergometrin sind partielle Agonisten an α -Adreno-Rezeptoren sowie an einigen Serotonin- und Dopamin-Rezeptoren. Die Wirkungen dieser Mutterkornalkaloide sind vielfältig. Dihydroergotamin bewirkt v. a. eine Konstriktion von Kapazitätsgefäßen. Es wird daher bei schwerer orthostatischer Hypotonie angewendet. Darüber hinaus findet es, genau wie Ergotamin, Anwendung in der Migräne-Therapie. Die Wirkung bei akuter Migräneattacke findet über eine Konstriktion von Hirnarterien sowie durch Hemmung einer neurogenen Entzündung statt. Ergometrin hat vor allem auf die Uterusmuskulatur eine kontrahierende Wirkung. Daher wird es häufig im Wochenbett zur Förderung der Involution des Uterus und Reduktion von Blutungen eingesetzt. Methysergid ist vor allem ein Antagonist an Serotonin-Rezeptoren. Es wurde zur Migräne-Prophylaxe und bei Karzinoid-Syndrom zur Symptom-Unterdrückung eingesetzt, ist aber inzwischen in Deutschland nicht mehr auf dem Markt erhältlich. Bei längerer Gabe von Methysergid können sich Endokard, perivaskuläres, peribronchiales und retroperitoneales Gewebe fibrotisch verändern. Es ist bekannt, dass Methylergonovin, der aktive Metabolit von Methysergid, ein potenter 5-HT_{2B}-Agonist ist [45]. Pleuropulmonale und retroperitoneale Fibrosen sind bekannte, wenn auch seltene Komplikationen einer Langzeittherapie mit Ergot-Derivaten einschließlich Ergot-Dopamin-Agonisten [8, 21, 26].

Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere Ergotamin und Dihydroergotamin Herzklappenveränderungen induzieren [7, 13]. In einem Fallbericht werden bei einer 34-jährigen Patientin Klappenveränderungen nach längerfristiger Ergotamin-Einnahme bei Migräne beschrieben. Mikroskopisch stellte sich eine Proliferation von Fibroblasten mit leichter Destruktion der Klappenelemente ähnlich den Läsionen bei Karzinoid-Syndrom [18] dar. Über weitere vergleichbare Fälle wurde berichtet [52]. Es wird angenommen, dass

Tab. 1 Beispiele für Agonisten an 5-HT-Rezeptoren.

Substanz	Rezeptorwirkung	Einsatzgebiet
Buspiron	5-HT _{1A}	Anxiolytikum, Neuroleptikum
Urapidil	5-HT _{1A}	Antihypertensivum
Triptane, z.B. Sumatriptan	5-HT _{1B} , 5-HT _{1D}	Migräne-Therapie
Ergotamin/ Dihydroergotamin	5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} , 5-HT _{2C}	Migräne-Therapie
Cisaprid	5-HT ₄	Ehemals Gastroprokinetikum ¹
Metoclopramid	5-HT ₄	Gastroprokinetikum, Antiemetikum
Fenfluramin/ Dexfenfluramin	5-HT _{2B} , 5-HT _{2C}	Ehemals Appetitzügler ²
Cabergolin	5-HT ₁ - und 5-HT ₂	Parkinson-Therapie
Pergolid	5-HT _{2B}	

¹bereits vom Markt genommen wegen QT-Verlängerung im EKG und dem Auftreten lebensbedrohlicher Arrhythmien
²bereits vom Markt genommen wegen aufgetretener Herzklappenveränderungen

Tab. 2 Beispiele für Antagonisten an 5-HT-Rezeptoren.

Substanz	Rezeptorwirkung	Einsatzgebiet
Ketanserin	5-HT _{2A}	Antihypertensivum
Risperidon	5-HT _{2A}	Neuroleptikum
Pizotifen	5-HT _{2A} , 5-HT _{2B}	Migräne-Prophylaxe
Lisurid	5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} , 5-HT _{1A}	
Methysergid	5-HT _{2A}	
Cyproheptadin	5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} , 5-HT _{2C}	Antihistaminikum-Antiallergikum, Appetitsteigerer
Ondansetron/ Tropisetron	5-HT ₃	Antiemetika

diese Effekte über eine 5-HT_{2B}-Rezeptor-agonistische Wirkung vermittelt werden.

kurzgefasst

Pleuropulmonale und retroperitoneale Fibrosen sind bekannte, wenn auch seltene Komplikationen einer Langzeittherapie mit Ergot-Derivaten. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere Ergotamin und Dihydroergotamin Herzklappenveränderungen induzieren.

Fenfluramin/Phentermin/Dexfenfluramin und Herzklappenveränderungen

Fenfluramin und Dexfenfluramin wurden in den 1990er Jahren als Appetitzügler zur Therapie bei Adipositas eingesetzt. Sowohl Fenfluramin als auch Dexfenfluramin fördern sie Serotoninfreisetzung und hemmen seine Wiederaufnahme [3]. Sie wirken außerdem agonistisch an 5-HT₂-Rezeptoren [14, 41]. Aufgrund beobachteter Herzklappenschäden [6, 9, 16] und dem gehäuftem Auftreten pulmonaler Hypertonien [1, 4, 27] wurden sie jedoch 1997 wieder vom Markt genommen.

Zeitgleich berichteten Connolly et al. und Graham et al. unabhängig voneinander über 24 bzw. 28 primär herzgesunde Frauen, die eine Kombinationstherapie von Fenfluramin plus Phentermin bei Adipositas erhielten. In beiden Studien zeigte sich in einer ca. 10 – 12 Monate nach Therapiebeginn durchgeführten Echokardiographie bei allen Patientinnen eine ungewöhnliche Klappenmorphologie und Klappeninsuffizienzen, wobei bei ca. 80 % zwei und mehr Klappen betroffen waren. Zudem wiesen 8 bzw. 10 Frauen eine neu aufgetretene pulmonale Hypertonie auf [6, 16]. Graham et al. konnte zeigen, dass am häufigsten Schäden der Mitralklappe (86 %), gefolgt von der Aortenklappe (68 %) und Trikuspidalklappe (39 %) zu finden waren. Die Valvulopathie war gekennzeichnet durch Verdickungen der Klappen und der Chordae tendinae. Eine bei Connolly et al. in 5 Fällen durchgeführte histopathologische Untersuchung stellte makroskopisch glänzend weiße Klappen mit intakter Klappenarchitektur dar. Mikroskopisch waren Plaque-ähnliche

Läsionen bestehend aus Fibromyoblasten nachweisbar [6]. Über ähnliche histopathologische Befunde nach Fenfluramin-Einnahme wurde berichtet [48]. Insgesamt sind diese Beobachtungen vergleichbar mit den Klappenveränderungen die durch Ergotamin-Derivate und bei Karzinoid-Syndrom hervorgerufen werden. Eine gemeinsame Pathogenese durch 5-HT_{2B}-Agonismus ist daher sehr wahrscheinlich. Es ist bekannt, dass Norfenfluramin, der Metabolit von Fenfluramin eine besonders hohe Affinität zu 5-HT_{2B}-Rezeptoren besitzt [14].

Weitere Studien im Verlauf bestätigen in unterschiedlichem Ausmaß den Zusammenhang zwischen Fenfluramin, Phentermin bzw. Dexfenfluramin und Herzklappenveränderungen. Die Veränderungen reichen von nicht statistisch signifikant [51], moderat [47] bis hin zu einer deutlichen Risikoerhöhung [24]. Eine Progression der Herzklappenveränderungen nach Beendigung der Therapie mit den Appetitzüglern erscheint unwahrscheinlich [15]. Cannistra et al. berichteten sogar über einen Fall bei dem sich nach Beendigung der Fenfluramin/Phentermin-Einnahme die Herzklappenfunktion wieder verbesserte [5].

kurzgefasst

Sowohl Fenfluramin als auch Dexfenfluramin fördern die Serotoninfreisetzung und hemmen seine Wiederaufnahme. Sie wirken außerdem agonistisch an 5-HT₂-Rezeptoren. Aufgrund beobachteter Herzklappenschäden und dem gehäuftem Auftreten pulmonaler Hypertonien wurden sie 1997 vom Markt genommen.

Pergolid und Cabergolin und Herzklappenveränderungen

Pergolid und Cabergolin sind Mutterkornalkaloide und werden aufgrund ihrer dopaminagonistischen Wirkung u. a. in der Therapie des Morbus Parkinson eingesetzt. Pergolid ist ein Agonist an den Dopamin-Rezeptoren D1 und D2 sowie an 5-HT₂-Rezeptoren. Als Nebenwirkungen können u. a. Dyskinesien, Halluzinationen, Hypotension und Tachykardien beob-

achtet werden. Cabergolin hat eine geringe Affinität zu α_1 -, α_2 -Adrenorezeptoren, D1-Rezeptoren und 5-HT₁- und 5-HT₂-Rezeptoren. Zum Nebenwirkungsspektrum von Cabergolin gehören u. a. Hypotonie und Nausea.

Beide Wirkstoffe stehen darüber hinaus im Verdacht, insbesondere in höherer Dosierung, fibrotische Herzklappenschäden zu verursachen [2, 19, 33, 34, 49]. Echokardiographisch zeigen sich meist milde bis schwere Klappeninsuffizienzen, oft mehrerer Klappen. Histopathologische Untersuchungen bestätigen auch hier eine Ähnlichkeit zu den Herzklappenveränderungen, die bei Karzinoid-Syndrom oder der Therapie mit Ergot-Derivaten oder Appetitzüglern gefunden wurden. In einzelnen Fällen bessert sich nach Beendigung der Pergolid-Therapie die Herzklappenfunktion [12, 19, 50]. Setola et al. konnten 2005 nachweisen, dass Cabergolin und Pergolid potente 5-HT_{2B}-Agonisten sind [46]. Es wird daher vermutet, dass diese Tatsache im Zusammenhang mit der Genese der Herzklappenschäden steht. Hingegen wurde bisher bei Dopaminagonisten wie Bromocriptin, Lisurid oder Pramipexol, die nicht agonistisch an 5-HT_{2B}-Rezeptoren wirken, über keine klappenschädigenden Effekte berichtet. Nur ein Fall von schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz nach 5-jähriger Bromocriptin-Einnahme ist bekannt [44].

Kürzlich zeigten zwei große Studien im New England Journal of Medicine, dass es einen Zusammenhang zwischen der Therapie mit Pergolid und Cabergolin und Herzklappenerkrankungen gibt [43, 53]. Schade et al. fanden unter 11 417 Patienten die zwischen 1988 und 2005 eine Parkinson-Therapie erhielten, 31 Patienten, bei denen Klappeninsuffizienzen aufgetreten waren. Davon hatten 6 Patienten Pergolid und weitere 6 Patienten Cabergolin erhalten. Die restlichen 19 Patienten wurden innerhalb des letzten Jahres nicht mit Dopaminagonisten therapiert. Die Therapie mit Pergolid war demnach mit einem 7,1-fach erhöhtem Risiko und mit Cabergolin mit einem 4,9-fach erhöhtem Risiko für Klappeninsuffizienzen assoziiert [43]. Unter Therapie mit anderen Dopaminagonisten kam es zu keinem gesteigerten Risiko für Klappendysfunktionen.

Im Gegensatz zu dieser Studie hat die Arbeitsgruppe von Zanettini gezielt Patienten untersucht, die seit mindestens 12 Monaten eine Therapie mit Pergolid (64 Patienten), Cabergolin (49 Patienten) oder anderen Dopaminagonisten, die nicht den Mutterkornalkaloiden abstammen (42 Patienten), erhielten. Gegenübergestellt wurden 90 Kontrollen. Eine klinisch relevante Regurgitation (Grad 3 oder 4) fand sich bei 23,4 % der Pergolid-Patienten, bei 28,6 % der Cabergolin-Patienten und bei keinem der Patienten aus der Non-Ergot-Dopaminagonisten-Gruppe sowie bei 5,6 % der Kontroll-Patienten. Bei beiden Pharmaka waren alle 3 unter-

suchten Klappen (Aorten-, Mitralklappen- und Trikuspidalklappe) betroffen, wobei Pergolid v. a. mit Mitralklappeninsuffizienz (relatives Risiko 6,3) und Cabergolin v. a. mit einer Aortenklappeninsuffizienz (relatives Risiko 7,3) assoziiert war. Patienten mit Insuffizienz Grad 3 oder 4 erhielten eine wesentlich höhere Cabergolin- oder Pergolid-Dosis als Patienten mit milderer Regurgitationen. Letzteres spricht für eine Dosisabhängigkeit bezüglich des Auftretens der Klappenschäden [53]. Ähnliche Ergebnisse wie Zanettini zeigten Studien von Peralta et al. [32] und Rasmussen et al. [36]. Auch tierexperimentell konnte ein Zusammenhang zwischen Pergolid-Injektionen bei Ratten und konsekutiven Herzklappenschäden reproduziert werden. [11]. Einen Einfluss auf die systolische und diastolische Herzfunktion scheinen Ergot-Dopaminagonisten nicht zu haben [35].

kurzgefasst

Pergolid und Cabergolin werden aufgrund ihrer dopaminagonistischen Wirkung u. a. in der Therapie des Morbus Parkinson eingesetzt. Beide Wirkstoffe stehen im Verdacht, insbesondere in höherer Dosierung, fibrotische Herzklappenschäden zu verursachen. Echokardiographisch zeigen sich meist milde bis schwere Klappeninsuffizienzen, oft mehrerer Klappen.

MDMA (Ecstasy) und Herzklappenveränderungen

MDMA steht für die chemische Verbindung 3,4-Methylenedioxyamphetamin und gehört strukturell zur Gruppe der Amphetamine. Es ist der Hauptinhaltsstoff von Ecstasy. MDMA bewirkt im ZNS eine Serotonin- und Noradrenalin-Freisetzung, und in geringerem Maße auch eine Dopaminausschüttung [40]. Aufgrund seiner empathogenen sowie entaktogenen Wirkung und ist es eine weit verbreitete Droge. Das Nebenwirkungsspektrum von MDMA ist äußerst umfangreich und reicht von Effekten im kardiovaskulären System wie Tachykardie und Hypertonie über Steigerung der Muskeleigenreflexe bis hin zu depressiven oder psychotischen Episoden. Setola et al. konnten im Jahre 2003 zeigen, dass MDMA und sein N-demethylierter Metabolit 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDA) in vitro 5-HT_{2B}-Rezeptoren aktivieren können. Des Weiteren demonstrierte er, dass MDMA und MDA über 5-HT_{2B}-Rezeptoren zu prolongierten Mitosevorgängen in menschlichen Interstitialzellen der Herzklappen führen kann. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass regelmäßiger und längerfristiger Ecstasy-Abusus zu entsprechenden Herklappenveränderungen führen kann [45]. Daten einer kürzlich veröffentlichten Studie zeigen entsprechende Ergebnisse [10]. Aufgrund des weit verbreiteten Ecstasy-Abusus spiegelt diese Tatsache eine enorme medizinische Bedeutung wider.

kurzgefasst

MDMA und MDA können in vitro 5-HT_{2B}-Rezeptoren aktivieren. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass regelmäßiger und längerfristiger Ecstasy-Abusus zu entsprechenden Herklappenveränderungen führen kann.

Herzklappenveränderungen unter Pharmaka – Konsequenz für Klinik und Praxis

Aktuell belegen neue Daten zur Prävalenz Pharmaka-induzierter Herzklappenveränderungen, wie notwendig eine gute Kenntnis dieser unerwünschten Wirkungen ist. Maßnahmen, die geeignet erscheinen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens entsprechender Klappendysfunktionen zu reduzieren, sind nachfolgend aufgeführt. Dabei handelt es sich um Maßnahmen, die in vielfacher Hinsicht dazu gedacht sind, die Sicherheit einer medikamentösen Therapie zu erhöhen.

D. Blaschke¹, S. Rolf¹, A. S. Parwani¹, M. Huemer¹, R. Dietz¹, E. Garbe^{2,3}, W. Haverkamp¹,

¹ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie

² Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Institut für Klinische Pharmakologie

³ Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin, Universität Bremen

Korrespondenz

Dr. med. Daniela Blaschke
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel. 030/450653366
Fax 030/450553957
eMail
daniela.blaschke@charite.de

● Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Soweit möglich, Vermeidung des Einsatzes entsprechender Pharmaka bzw. Einsatz als „Second-Line-Therapie“.
- ▶ Gezielte Aufklärung der Patienten über mögliche Nebenwirkungen des Pharmakons.
- ▶ Bei der Auswahl des Pharmakons individuelle Risiken des Patienten für Herzklappenerkrankungen berücksichtigen; Patienten mit bereits vorgeschädigten Herzklappen sollten keine Medikamente dieser Art erhalten.
- ▶ Kardiologische Eingangsuntersuchung bei allen Patienten, denen entsprechende Pharmaka verabreicht werden sollen; halbjährliche echokardiographische Kontrollen.
- ▶ Dosierungsempfehlungen befolgen; Überdosierung vermeiden, Dosisanpassung bei Ausscheidungsstörungen, auf kompetitive Hemmung des Metabolismus bei Begleitmedikation mit konkurrierendem Abbauweg achten.
- ▶ Aufgrund der vermuteten Dosis-Wirkungs-Beziehung des Auftretens fibrotischer Herzklappenveränderungen sollte jede Dosiserhöhung einer Risiko-Nutzen-Abwägung unterliegen.
- ▶ Bei neu auftretenden Beschwerden wie Dyspnoe, Thoraxschmerz, Schwindel, Synkopen oder Ödemen Kontaktierung des Hausarztes oder eines Kardiologen.

Die Literatur zum Beitrag finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDI aktuell. Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 365–370).

– Anzeige –

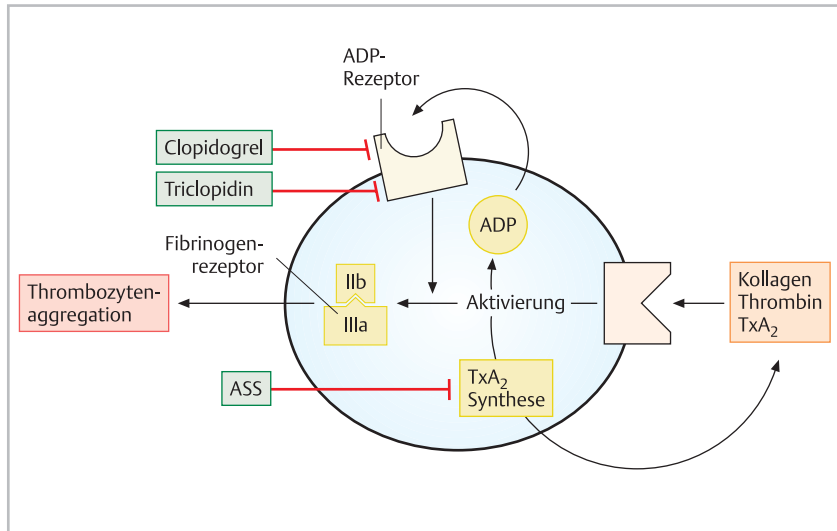
Notfall-Defibrillator
AED + Monitoring Kombisystem
statt 4460 € nur **1499 €** + MWSt.
Tel. 0800-111 0 511 tägl. 8-22h
www.herzmedica.de

Pharmakologie – Genetik

Wirksamkeit von Clopidogrel genetisch determiniert

Clopidogrel verhindert über die Blockade von ADP-(P2Y12)-Rezeptoren an den Thrombozyten deren Aggregation. Genauer genommen macht dies sein aktiver Metabolit, der in der Leber mit Hilfe des Cytochrom-P450 (CYP-System) entsteht. Auch bei Cytochrom-P450 existieren unterschiedliche Allele für dasselbe Enzym. Träger der verschiedenen Allele haben eine veränderte Enzymaktivität. Seit einiger Zeit wird vermutet, dass 75 mg Clopidogrel möglicherweise aufgrund genetischer Unterschiede nicht bei allen Patienten gleich gut wirksam sind. Dies wurde nun in zwei Studien untersucht.
N Engl J Med 2009; 360: 354–362 und 363–375

J.L. Mega et al. haben 162 gesunde Probanden aus 6 anderen Studien, in denen die Pharmakodynamik und -kinetik von Thienopyridinen überprüft worden war, untersucht. Es galt herauszufinden, ob unterschiedliche Allele des CYP-Systems mit unterschiedlichen Konzentrationen des Clopidogrel-Metaboliten und der Stärke der Plättchenaggregation assoziiert ist. Tatsächlich wurde bei 34 % der Teilnehmer ein Allel (funktionsreduziertes CYP2C19) festgestellt, das mit einer Reduktion des aktiven Metaboliten von Clopidogrel um 32,4 % ($p < 0,001$) und der Plättchenaggregation um 9 % ($p < 0,001$) gegenüber Nicht-Trägern dieses Allels assoziiert war. Im zweiten Teil der Studie untersuchten Mega et al. die Daten von 1477 Patienten aus der TRITON-TIMI Studie. In der Originalstudie waren Prasugrel vs. Clopidogrel beim akuten Koronarsyndrom und perkutaner Koronarintervention untersucht worden. Es galt jetzt herauszufinden, ob Träger des defizienten CYP2C19-Allels mit aku-



Bei Trägern der verschiedenen Allele des Cytochrom-P450 unterscheidet sich auch die Wirksamkeit von Clopidogrel. Dieses wird von Cytochrom-P450 aktiviert und hemmt den ADP-Rezeptor der Thrombozyten. Diese können dann nicht mehr aggregieren (Bild: Klinische Pharmakologie. Hrsg. M. Wehling, Georg Thieme Verlag KG 2005, Stuttgart).

tem Koronarsyndrom Nachteile hatten. Bei diesen Patienten war tatsächlich der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskuläre Letalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall) 1,53-fach höher aufgetreten als bei Nicht-Trägern dieses Allels (12,1 % vs. 8 %; $p = 0,01$). Das Risiko einer

Stent-Thrombose war dabei um den Faktor 3 erhöht (2,6 % vs. 0,8 %; $P = 0,02$). Die gleichen Allele des CYP2C19 mit reduzierter Funktionsvariante (*2, *3, *4, *5) wurden nahezu zeitgleich von T. Simon et al. als nachteilig identifiziert. Sie untersuchten 2208 Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Bei den Patienten wurden die

Cytochrom-Polymorphismen bestimmt und der klinische Verlauf für ein Jahr beobachtet. Der primäre Endpunkt bestand aus der Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Dieser kombinierte Endpunkt trat bei Trägern des defizienten CYP2C19-Allels mit 21,5 % vs. 13,3 % wesentlich häufiger auf als bei Nicht-Trägern dieses Allels (HR 1,98; 95 %-KI 1,10–3,58). Bei Patienten mit Koronarintervention und der defizienten Variante des Genotyps CYP2C19 war das Risiko für das Auftreten des primären Endpunkts um das 3,58-Fache erhöht (95 %-KI 1,71–7,51).

● Fazit
Genetische Varianten des Clopidogrel-metabolisierenden hepatischen Enzymsystems CYP2C19 mit reduzierter Funktion sind mit einer schlechteren Wirksamkeit von Clopidogrel verbunden und mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert, so die Autoren.

● Kommentar zur Studie
J. E. Freedman und E. M. Hylek halten die Ergebnisse der Studien für äußerst relevant, da der identifizierte Polymorphismus des CYP2C19 sehr häufig vorkommt. Wichtig sei jetzt die Überprüfung, ob eine genetische Testung bei allen Patienten und eine entsprechende Dosisanpassung von Clopidogrel oder ein Wechsel zu einem Präparat wie Prasugrel Vorteile bringe. Diese Frage müsse in den kommenden Studien untersucht werden.
N Engl J Med 2009; 360: 411–413

Dr. med. Fikret Er, Köln

Impfmedizin

Pneumokokken-Impfung: Einfluss auf Meningitis

Die pädiatrische Pneumokokken-Konjugatimpfung hat in den USA die Inzidenz invasiver Pneumokokken-Erkrankungen massiv gesenkt. Davon profitierten nicht nur immunisierte Kinder, sondern auch nicht-immunisierte Kinder und Erwachsene. Die „Active Bacterial Core Surveillance“ der „Centers for Disease Control“ untersuchte nun, ob die Impfung auch die Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis in den Jahren 1998–2005 senkte.
N Engl J Med 2009; 360: 244–256

In die retrospektive Studie wurden Patienten aus 8 Überwachungsbereichen der „Active Bacterial Core Surveillance“ aufgenommen, die zwischen Januar 1998 und Dezember 2005 an einer Pneumokokken-Meningitis erkrankt waren. Bei den Teilnehmern konnte Streptococcus pneumoniae aus der Zerebrospinalflüssigkeit isoliert werden oder es lag eine klinische Diagnose vor und der Erreger wurde aus einem anderen normalerweise sterilen Bereich isoliert. Die S.-pneumoniae-Isolate wurden klassifiziert in PCV7-Serotypen (entsprachen den Vakzine-Serotypen), PCV7-verwandten (Kreuzreaktion mit Vakzine) und non-PCV7-Serotypen.

Die Forscher identifizierten 1379 Pneumokokken-Meningitis-Fälle. Ihre Inzidenz sank um 30,1 % von 1,13 Fällen pro 100 000 Personen 1998/99 auf 0,79 Fälle 2004/05. Bei Patienten, die unter 2 Jahre bzw. mindestens 65 Jahre alt waren sank die Inzidenz um 64 bzw. 54 %.

● Fazit
Die Impfung von Kindern mit der heptavalenten Pneumokokkenvakzine senkt die Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis, und zwar auch die Inzidenz der durch antibiotikaresistente Stämme verursachten Meningitiden. Klinische Herausforderungen bleiben dennoch: Die Zahl der antibiotika-unempfindlichen Stämme steigt, ebenso die Inzidenz der Pneumokokken-Meningitiden durch Stämme, die der bisherige Impfstoff nicht abdeckt. Die Autoren fordern deshalb die Weiterentwicklung breiter wirksamer Impfstoffe und zusätzlicher Präventionsmaßnahmen.

Ines Schulz-Hanke, Untermeitingen

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 333, sowie Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 334). Alle Rechte vorbehalten.

Impressum

BDI aktuell wird vom Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. herausgegeben und erscheint im Georg Thieme Verlag KG. Die Zeitung erscheint monatlich mit Doppelnummer im August/September. BDI-Mitglieder erhalten BDI aktuell im Rahmen ihres BDI-Mitgliedsbeitrags.

Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. • www.BDI.de • Schöne Aussicht 5, 65193 Wiesbaden • Tel.: 0611/181 33-0 • Fax: 0611/181 33-50 • E-Mail: info@BDI.de • Präsident: Dr. med. Wolfgang Wesiack • Geschäftsführer: RA Helge Rühl

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York • www.thieme.de • Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart • Tel.: 0711/8931-0, Fax: 0711/8931-235 • E-Mail: BDI-aktuell@thieme.de

Redaktion:
Chefredakteur: Dr. med. Hans-Friedrich Spies (HFS), V.i.S.d.P. • Redaktion (Mantelteil): Dr. med. Stefanie Conrads (SC) • Layout-Entwurf (Mantelteil): Michael Zimmermann • Layoutentwurf und Redaktion (Kongresse & Services) sowie Herstellung und Layout: Andrea Hartmann • Druck: Vogel Druck und Medienservice GmbH, Leibnizstraße 5, 97204 Höchberg

Weitere Mitarbeiter und Autoren dieser Ausgabe: Klaus Schmidt (KS) sowie die namentlich unter den Artikeln genannten Autorinnen und Autoren

Anzeigenverwaltung/-leitung: Manfred Marggraf, pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Tel.: 0711/8931-464, Fax: 0711/8931-470, E-Mail: manfred.marggraf@pharmedia.de • Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 6.

Kleinanzeigen schicken Sie bitte an die BDI-Geschäftsstelle (Adresse s.o.) oder an GAltenburg@bdi.de

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass die Autoren und der Verlag große Sorgfalt daran verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitung 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 gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitung 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 auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Geschützte Warennamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Copyright: Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

IA-MED Mitglied der Arbeitsgemeinschaft LA-MED Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen e. V.

Mitglied der Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e. V.

Anzeige 109x188

Notfallmedizin – Angiologie

Vasopressin und Kortikoide bei refraktärem Herz-Kreislauf-Versagen?

Tierversuche haben gezeigt, dass die Überlebensrate nach refraktärem Herzstillstand durch die Verabreichung von Vasopressin zusätzlich zu der nach den Therapie-Richtlinien üblichen Epinephrinbehandlung verbessert werden kann. Da auch der Kortisolspiegel während und nach akutem Herz-Kreislauf-Versagen erniedrigt ist, müsste die zusätzliche Applikation eines Kortikoids die Überlebenschancen ebenfalls erhöhen. Dies haben S. D. Mentzelopoulos et al. in einer prospektiven Parallelgruppen-Studie untersucht.

Arch Intern Med 2009; 169: 315–324

An der randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie nahmen 100 stationäre Patienten (über 18 Jahre) teil, die auf der Intensivstation einer Universitätsklinik mehrfach reanimiert werden mussten. Die 48 Patienten der Studiengruppe erhielten bei jeder der ersten 5 Reanimationsmaßnahmen Epinephrin (1 mg) und zusätzlich Vasopressin (20 IU), die 52 Patienten der Kontrollgruppe Epinephrin und Kochsalzlösung als Placebo. Ergänzt wurde die Medikation in der Studiengruppe durch eine einmalige Gabe von 40 mg Methylprednisolon bei

der ersten Reanimation, die Kontrollpatienten erhielten stattdessen eine Kochsalzlösung. Kam es 4 Stunden nach erfolgreicher Reanimation zu einem Kreislaufchock, erhielten die Patienten entweder Hydrokortison in hoher Dosierung (300 mg/Tag über maximal eine Woche; Studiengruppe) oder Kochsalzlösung (als Placebo; Kontrollgruppe). Als primäre Endpunkte galten die erfolgreiche Reanimation (Spontanatmung und tastbarer Puls über mindestens 15 min) und das Überleben bis zur Klinikentlassung. Sekundäre Endpunkte waren u.a. die Blut-

druckwerte während und nach der Reanimation und die Zahl der Tage ohne Organversagen.

Den (primären) Endpunkt „Spontanatmung und tastbarer Puls“ erreichten 81 % der Patienten aus der Studien- gegenüber 52 % aus der Kontrollgruppe; 19 % (Studiengruppe) bzw. 4 % (Kontrollgruppe) konnten die Klinik verlassen. Von den Schockpatienten schafften es 8 von 27 (30 %) aus der Studiengruppe bis zur Klinikentlassung, aber keiner der 15 Patienten aus der Kontrollgruppe. Was die Morbidität nach den Reanimationsmaßnahmen sowie Komplika-



Die Überlebensrate bei Klinikpatienten mit Herzstillstand kann durch Medikamentengabe erhöht werden.

Bild: PhotoDisc

kationsrate und Todesursachen betrifft, unterschieden sich beide Gruppen dagegen nicht wesentlich.

● Fazit

Die Kombinationstherapie mit Epinephrin und Vasopressin sowie Methylprednisolon während einer Reanimation sowie Hydrokortison in

hoher Dosierung bei anschließendem Schockzustand erhöht die Überlebensrate bei Klinikpatienten mit refraktärem Herzstillstand, so die Autoren.

Dr. med. Barbara Weitz, München

Transplantationsmedizin

Nierenspende sind renal nicht gefährdet

Etwa ein Viertel aller Nierentransplantate wird durch Lebendspender bereitgestellt. Der Verlust einer Niere könnte für sie ein Risiko darstellen, besonders dann, wenn die Spender selbst später renal erkranken. Wie groß dieses Risiko tatsächlich ist, konnte bisher nur durch Verlaufsbeobachtungen bei traumatischem Nierenverlust abgeschätzt werden. H.N. Ibrahim et al. untersuchten diesen Zusammenhang nun retrospektiv.

N Engl J Med 2009; 360: 459–469

Für Nierenspender besteht trotz ihrer reduzierten Nierenrestfunktion keine renale Gefährdung. Das ergab die Auswertung der Daten von 3698 Nierenspendern. Sie hatten im Zeitraum von 1963–2007 dem Transplantationszentrum der Universität Minnesota (USA) eine Spenderniere zur Verfügung gestellt. Primäres Ziel der Studie war es zu überprüfen, bei wie vielen dieser Nierenspendern es im weiteren Verlauf zu einer schwerwiegenden Niereninsuffizienz kam. Bei einem Teil der Nierenspender konnte auch die glomeruläre Filtrationsrate, der Albumingehalt im Urin und die Prävalenz eines arteriellen Hypertonus überprüft werden. Zusätzlich ermittelten die Forscher die Lebensqualität und den allgemeinen Gesundheitsstatus nach der Spende. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsphase betrug 12,2 Jahre. Durch

die Nierenspende hatte sich für die Spender kein erhöhtes renales Risiko ergeben. Die Rate der terminalen Niereninsuffizienzen bei den Spendern blieb mit 180 pro Million Personennjahre sogar deutlich unter der statistisch zu erwartenden Rate von 268 Fällen pro Million Personennjahre. Dementsprechend zeigte auch die Beobachtung der glomerulären Filtrationsrate, die Hypertonieeigung und die Inzidenz der Albuminurien keine besondere Risikoexposition der Nierenspender. Bei den Aspekten Lebensqualität und Gesundheitsstatus wiesen die Nierenspender im Vergleich zur Normalbevölkerung überdurchschnittlich gute Parameter auf. Dies führen die Autoren darauf zurück, dass Nierenspender nur dann akzeptiert wurden, wenn sie über einen besonders guten Gesundheitsstatus verfügten.

● Fazit

Nierenspender können darüber informiert werden, dass die Spende kein nachweisbares gesundheitliches Risiko für sie darstellt und sie durch das Verbleiben nur einer Niere nicht gefährdet sind.

● Kommentar zur Studie

J.C. Tan und G.M. Chertow halten die Studie für längst überfällig. Verlaufsbeobachtungen bei Patienten, die aus traumatischen Gründen eine Niere verloren haben, reichen nicht zur realen Risikoeinschätzung. Der Aussagewert dieser Studie bei Nierenspendern muss allerdings relativiert werden. Die untersuchten Nierenspender waren relativ jung und stellten aufgrund der ethnischen Auswahl (nur weiße Amerikaner) und der strengen Gesundheitsselektion (z. B. kein Übergewicht und kein Hypertonus) eine nicht repräsentative Bevölkerungsauswahl dar. Die gegenwärtige Tendenz geht allerdings dahin, immer ältere Nierenspender mit Vorerkrankungen zu akzeptieren. Auf sie ist das Studienergebnis deshalb nur bedingt übertragbar.

N Engl J Med 2009;360: 522–523

Dr. med. Barbara Weitz, München

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 385, Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 439, sowie Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 334). Alle Rechte vorbehalten.

Kardiologie – Nephrologie

Hohe Natrium-Kalium-Rate steigert KHK-Risiko

Mehrere Studien bringen eine niedrige Natrium- und erhöhte Kaliumzufuhr mit niedrigem Blutdruck und einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in Verbindung. Bisher war unklar, welchen Einfluss die genaue „Dosis“ von Natrium und Kalium hat – gemessen über Aufnahme und Exkretionsrate beider Elemente. Ein Grund lag in der ungenauen Messung der Natrium- und Kaliumaufnahme in den Vorläuferstudien.

Arch Intern Med 2009; 169: 32–40

Die „Trials of Hypertension Prevention“ (TOHP) haben von 1987–1995 den Effekt natriumarmer Ernährung auf das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht. Nun liegen Ergebnisse der Langzeit-Nachbeobachtung vor. N. Cook et al. griffen für ihre Langzeitauswertung auf die beiden Studienteile der TOHP zurück, die Erwachsene zwischen 30 und 54 Jahren mit noch normalem Blutdruck eingeschlossen hatten. Teilnehmern, die sich während der Studie einer verringerten Natriumzufuhr unterzogen hatten, stand eine Kontrollgruppe ohne diese Intervention gegenüber. Die TOHP-I-Teilnehmer hatten während der Studiendauer von 18 Monaten im Mittel 4,8 die TOPH II-Teilnehmer während der Studiendauer von 36 Monaten im Mittel 3,6 Proben eines 24-Stunden Urin gesammelt. Auch für die Kontrollgruppe standen 24-Stunden-Urin Werte zur Verfügung.

Eine 2007 im BMJ veröffentlichte Studie befasste sich bereits mit den Ergebnissen der Teilnehmer unter

verringertem Natriumzufuhr. Nun veröffentlichten Cook et al. Ergebnisse aus der Kontrollgruppe. Für 2275 von 2974 Personen der Kontrollgruppe (76,5 %) waren Daten verfügbar. In 193 Fällen trat ein kardiovaskuläres Ereignis auf. Nur für die Natrium-Kalium-Exkretionsrate zeigte sich ein signifikanter Trend hinsichtlich des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (relatives Risiko 1,24). Die Studie zeigte eine leichte Tendenz zur Erhöhung des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wenn viel Natrium, beziehungsweise wenig Kalium ausgeschieden wurde. Die Beziehung verlief linear, war allerdings nicht statistisch signifikant.

● Fazit

Eine erhöhte Natrium-Kalium-Exkretionsrate steht mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Zusammenhang, so die Autoren.

Dr. med. Katja Flieger, Berlin