



ein Service von
Merz Pharmaceuticals
www.merz.de



hepa news®

ISSN 1434 - 3908

AUS HEPATOLOGIE & NEUROLOGIE

ausgabe 36 (1/2009)

Editorial

von Judith Lambert-Baumann

Liebe Leserinnen und liebe Leser,

Patienten mit manifester hepatischer Enzephalopathie profitieren durch die zusätzliche Gabe von L-Ornithin-L-Aspartat (Hepa-Merz®)-Infusionen, sowohl hinsichtlich der postprandialen Ammoniakspiegel als auch hinsichtlich des mentalen Status. Das zeigt eine kürzlich publizierte Studie, die wir diesmal in unserem *schwerpunktthema* für Sie zusammengefasst haben.

Praxisrelevante Hinweise für die Infusionstherapie mit L-Ornithin-L-Aspartat (Hepa-Merz®) finden Sie zudem in der Rubrik *für die Sprechstunde*.

Lebererkrankungen in der Schwangerschaft sind für Mutter und Kind zum Teil mit hohen Risiken verbunden. Was zur Vermeidung eines fatalen Ausgangs zu beachten ist, können Sie in der Rubrik *aus forschung und literatur* lesen.

Außerdem informieren wir Sie über die Entdeckung eines Proteins als Biomarker für Leberfibrose. Eine Neuigkeit, die zu Hoffnungen der Patienten Anlass gibt.

Wir wünschen Ihnen eine interessante Lektüre.

L-Ornithin-L-Aspartat leistet Zusatznutzen bei Patienten mit manifester HE

L-Ornithin-L-Aspartat-Infusionen (Hepa-Merz®) haben sich in einer Studie erneut als wirksam zur Reduktion erhöhter postprandialer Ammoniakspiegel bei manifester hepatischer Enzephalopathie (HE) sowie als sicher und gut verträglich erwiesen – dies zusätzlich zu einer standardisierten Behandlung mit Lactulose und Metronidazol.

Die hepatische Enzephalopathie gilt als eine der wichtigsten und schwerwiegendsten Komplikationen bei Patienten mit Leberzirrhose. Hohe Ammoniakspiegel, wie sie im Blut von Patienten mit HE nachgewiesen werden, sind Folge einer verminderten hepatischen Entgiftungsleistung. Ammoniak gilt als zentraler pathogenetischer Faktor einer HE.



Quelle bilderbox

Im Vordergrund der Behandlung steht zunächst die Beseitigung der auslösenden Faktoren und die Senkung der erhöhten Ammoniakspiegel. Das kann entweder durch Beeinflussung der intestinalen Ammoniakproduktion oder durch Steigerung der hepatischen Entgiftungsleistung erfolgen.

Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudien konnten zeigen, dass L-Ornithin-L-Aspartat (Hepa-Merz®) zu einer signifikanten Verminderung der Ammoniakkonzentrationen im Blut führt und dadurch die HE-Symptomatik verbessert.

Die verschiedenen neurologischen Symptome der HE reichen von leichten Beeinträchtigungen der Feinmotorik, Konzentrations- und

In diesem Heft finden Sie ...

- | | | | |
|--|-----------|---|-----------|
| SCHWERPUNKTTHEMA | _1 | Protein als Biomarker für Leberfibrose identifiziert | _7 |
| L-Ornithin-L-Aspartat leistet Zusatznutzen bei Patienten mit manifester HE | | | |
| REFRESHER | _4 | WUSSTEN SIE SCHON? | _7 |
| Chronische entzündliche Darmerkrankungen | | | |
| FORSCHUNG & LITERATUR | _5 | FÜR DIE SPRECHSTUNDE | _8 |
| Lebererkrankungen in der Schwangerschaft können fatal verlaufen | | | |
| | | Hepa-Merz® Infusions-Lösungs-Konzentrat in der Praxis | |

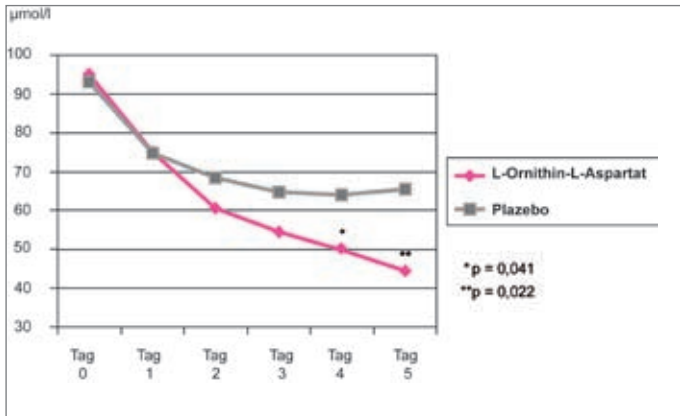


Abb. 1: Postprandiale venöse Ammoniakspiegel im Vergleich (Die Patienten erhielten eine standardisierte Behandlung mit Lactulose und Metronidazol und zusätzlich L-Ornithin-L-Aspartat oder Placebo.)

Schlafstörungen bis hin zum Präkoma und Koma.

Dr. Irfan Ahmad vom Sheikh Zayed Hospital in Lahore/Pakistan hat 2008 eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit 80 Zirrhose-Patienten und manifester hepatischer Enzephalopathie im Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan (2008, Vol. 18(11):684-687) veröffentlicht. Ziel war es zu belegen, dass Infusionen mit L-Ornithin-L-Aspartat zusätzlich zu einer standardisierten Behandlung mit Lactulose und Metronidazol ein wirksames Prinzip zur Senkung der Hyperammonämie und zur Verbesserung des mentalen Status von Zir-

rhose-Patienten mit hepatischer Enzephalopathie sind. Die Patienten waren zwischen 22 und 76 Jahre alt. Als Einschlusskriterien wurden festgelegt: HE in den Schweregraden 1 bis 4 (West-Haven-Kriterien) und Blut-Ammoniakspiegel von mehr als 50 µmol/l. Die Daten aller Patienten zu Studienbeginn waren vergleichbar (s. Tabelle 1). Über 90% aller Patienten wiesen eine HCV-Ätiologie auf und mehr als 65% hatten eine schwere Leberzirrhose (Stadium Child-Pugh C).

Patienten erhielten zusätzlich L-Ornithin-L-Aspartat

Die Studienteilnehmer wurden in zwei Gruppen zu je 40 Patienten aufgeteilt. Sie erhielten über fünf

Tage eine standardisierte Behandlung mit Lactulose und Metronidazol sowie zusätzlich intravenös entweder 20 g L-Ornithin-L-Aspartat (40 ml Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat) oder Placebo (40 ml Aqua ad injectabilia), jeweils in einer Trägerlösung. Beide Gruppen bekamen zudem eine Nährstoffdiät bestehend aus je 1 g Protein pro kg Körpergewicht täglich, verteilt auf drei Mahlzeiten. Die L-Ornithin-L-Aspartat- oder Placebo-Infusionen wurden täglich von 8:00 Uhr bis 12:00 Uhr verabreicht. Eine Stunde später wurden die Ammoniakspiegel gemessen und der mentale Status ermittelt.

Signifikante Ergebnisse

Bereits am vierten Studientag erreichte der Ammoniak-senkende Effekt unter L-Ornithin-L-Aspartat gegenüber Placebo statistische Signifikanz (p = 0.041) und verstärkte sich weiter bis zum letzten Behandlungstag (p = 0.022) (s. Abb. 1). Der Therapieerfolg unter L-Ornithin-L-Aspartat ist umso bemerkenswerter, da beide Gruppen gleichzeitig bereits eine standardisierte Behandlung mit Lactulose und Metronidazol erhielten.

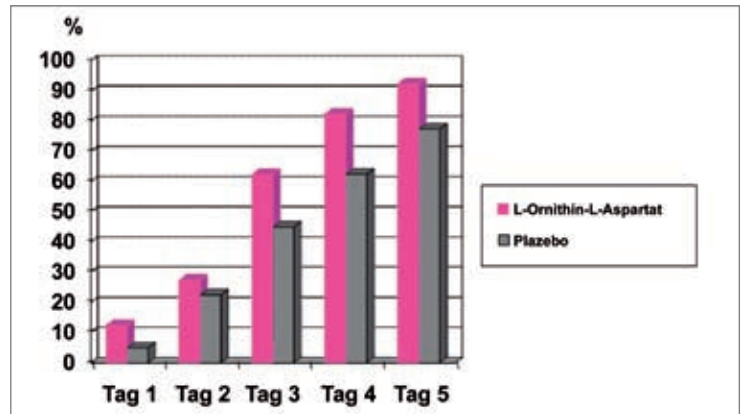
Auch der Anteil an Patienten mit HE Status 0 vergrößerte sich mit 92,5% unter L-Ornithin-L-Aspartat klinisch bedeutsam (s. Abb. 2).

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Therapie mit L-Ornithin-L-Aspartat bei Patienten mit manifester HE unter standardisierter Behandlung mit Lactulose und Metronidazol ein zusätzliches Benefit hinsichtlich Ammoniak-Senkung und Verbesserung des HE-Grades leisten kann.

PARAMETER	L-Ornithin-L-Aspartat plus Lactulose und Metronidazol	Placebo plus Lactulose und Metronidazol
Ätiologie		
HCV	37 (92,5%)	38 (95%)
HCB	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Andere	2 (5%)	1 (2,5%)
Mittlerer Child-Pugh-Score (± SD)	10,65 ± 1,89	10,85 ± 1,85
Child-Pugh-Klassifizierung		
A	1 (2,5%)	1 (2,5%)
B	12 (30%)	12 (30%)
C	27 (67,5%)	27 (67,5%)
HE-Grad		
I	10 (25%)	10 (25%)
II	20 (50%)	26 (65%)
III	10 (25%)	4 (10%)
Mittlere Ammoniakspiegel (± SD)	95,18 µmol/l ± 40,56	93,03 µmol/l ± 41,10

Tab. 1: Baseline-Daten der 80 Studienteilnehmer

Abb. 2: Anteil der Patienten mit HE-Grad 0 im Verlauf der Untersuchung (Die Patienten erhielten eine standardisierte Behandlung mit Lactulose und Metronidazol und zusätzlich L-Ornithin-L-Aspartat oder Plazebo.)



Die Behandlung mit L-Ornithin-L-Aspartat war laut Ahmad sicher und gut verträglich.

Evidenz-basierte Studien zu L-Ornithin-L-Aspartat

L-Ornithin-L-Aspartat (Hepa-Merz®) gilt seit vielen Jahren als Evidenz-basierter Therapiestandard zur Behandlung der hepatischen Enzephalopathie, die auf Grund einer gestörten Entgiftungsleistung der Leber, z. B. bei Leberzirrhose, auftritt. Seine Wirksamkeit wurde bei oraler und intravenöser Applikation in hochwertigen klinischen Studien sowohl auf psychometrisch-klinischer als auch auf pharmakologischer Ebene (Ammoniaksenkung) signifikant belegt.

In einer multizentrischen, plazebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie (Stauch et al. 1998, J Hepatol.; 28(5):856-64), in die 66 Zirrhose-Patienten mit HE und Hyperammonämie (venöser Nüchtern-Blut-Ammoniak über 50 µmol/l) eingeschlossen waren, kam es nach 14-tägiger oraler Behandlung mit L-Ornithin-L-Aspartat (Dosierung: 18 g/d) zu einer signifikanten Senkung der nüchternen und postprandialen venösen Blut-Ammoniak-Spiegel gegenüber Plazebo (s. Abb.3). Zudem verbesserte sich die Bearbeitungszeit im ZVT-A (Zahlenverbindungstest A), die HE-Graduierung und der PSE-Index (Portosystemic Encephalopathy Index) signifikant.

Auch die Wirksamkeit von L-Ornithin-L-Aspartat-Infusionen wurde im Rahmen einer multizentrischen, plazebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie signifikant nachgewiesen (Kircheis et al. 1997,

Hepatology; 25(6):1351-60). 126

Patienten

mit persistierender HE infolge einer Zirrhose und einem Nüchtern-Blut-Ammoniak-Spiegel über 50 µmol/l zu Studienbeginn wurden über 7 Tage mit L-Ornithin-L-Aspartat-Infusionen (Dosierung: 20 g/d) oder Plazebo behandelt. Die Verumgruppe profitierte im Vergleich zur Plazebogruppe signifikant hinsichtlich der Ammoniaksenkung, der Bearbeitungszeit im ZVT-A, des mentalen Zustands (HE-Grad) und des PSE-Index.

Daten aus der Versorgungsmedizin

Im vergangenen Jahr erschien die Publikation einer multizentrischen, prospektiven und offenen Studie (Oehler et al. 2008, MedWelt; 59:172-178), die erstmalig zeigt, dass die Therapie mit L-Ornithin-L-Aspartat nicht nur die Krankheitssymptome der HE, sondern auch die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert.

514 HE-Patienten erhielten über acht Wochen

L-Ornithin-L-Aspartat und bewerteten subjektiv ihre Lebensqualität anhand eines validierten Fragebogens, die klinische Wirksamkeit beurteilte der behandelnde Arzt.

Die Auswertung ergab,

dass die klinischen Symptome der HE um die Hälfte reduziert wurden und zwar sowohl aus objektiver Sicht des Arztes als auch subjektiv nach Einschätzung der Patienten. Durch die Therapie mit L-Ornithin-L-Aspartat konnte bei 94,7% der Patienten die Lebensqualität verbessert werden.

Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse, die die klinischen Studiendaten ergänzen, kommt L-Ornithin-L-Aspartat eine wichtige Rolle im Behandlungskonzept der hepatischen Enzephalopathie zu, so das Resümee des Autors.

Die Originalpublikationen können angefordert werden bei

Merz Pharmaceuticals,
Medical Science Unit,
Frau Susanne Heyse,
E-Mail susanne.heyse@merz.de

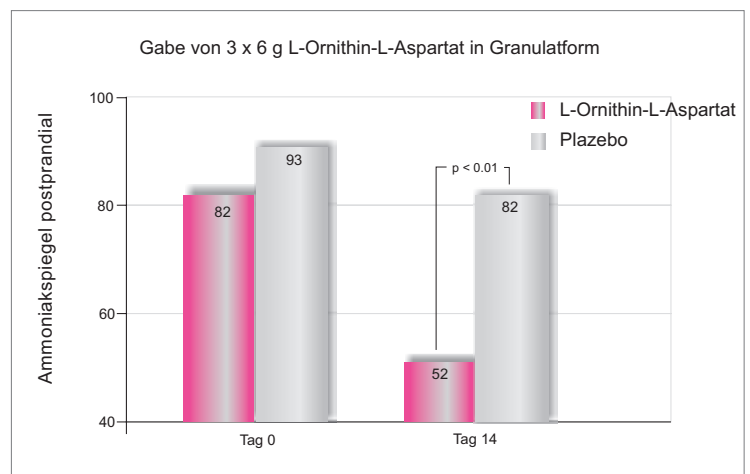


Abb. 3: Unter Einnahme von L-Ornithin-L-Aspartat signifikante Verbesserung des medianen postprandialen venösen Ammoniakspiegels vs. Plazebo ($p < 0.01$, Tag 14), Stauch et al. 1998, J Hepatol.; 28(5):856-64

Leber, Gastrointestinaltrakt und Pankreas (10)

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Teil 1

Bei der chronisch entzündlichen Darmerkrankung Colitis Ulcerosa finden sich häufig auch Leberfunktionsstörungen. Im Gegensatz dazu ist die Leber bei Morbus Crohn nur dann auffällig, wenn ein ausgedehnter Befall des Kolons vorliegt.

Sind die Leberwerte in Zusammenhang mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung pathologisch, dann müssen die Laborergebnisse durch eine histologische Untersuchung der Leber und eine endoskopisch-retrograde Cholangiographie (ERC) weiter differenziert werden.

Man unterscheidet drei typische Lebererkrankungen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen:

- primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
- Pericholangitis (primär sklerosierende Cholangitis der kleinsten Gallengänge)
- chronische Autoimmunhepatitis.

Die primär sklerosierende Cholangitis ist die häufigste dieser Erkrankungen. Bei der ERC finden sich segmentale Stenosen und Erweiterungen der extra- und intrahepatischen Gallengänge.

Bei Pericholangitis liegen keine strukturellen Veränderungen der intrahepatischen Gallengänge vor. Auffallend ist aber eine „zwiebelschalenartige“ Umschalung der kleinsten intrahepatischen Gallengänge.

Sollten sich die typischen Anzeichen einer chronischen Hepatitis mit lymphozytären Infiltraten, Piecemeal-Nekrosen und der Aufhebung der Grenzlinie zwischen Sinusoiden und Parenchym nachweisen lassen, dann handelt es sich um eine chronische Autoimmunhepatitis. Bei dieser relativ seltenen

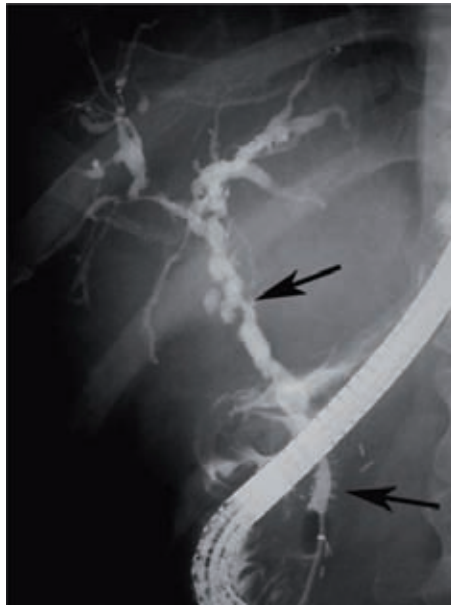


Abb.: Die endoskopisch-retrograde Cholangiographie zeigt die Gangunregelmäßigkeiten der extrahepatischen Gallenwege (Pfeile) bei PSC. Die peripheren Gallenwege sind nicht dargestellt.

Quelle: Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen, 2004; 2(4): 24-28

Lebererkrankung sind die extra- und intrahepatischen Gallengänge auch histologisch völlig unauffällig.

Man geht heute davon aus, dass es sich bei diesen Lebererkrankungen, die in Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auftreten, nicht um getrennt voneinander zu betrachtende Krankheiten handelt. Vielmehr bestehen zwischen ihnen fließende Übergänge: So ist nicht nur das Alter bei der Erstmanifestation gleich (drittes Lebensjahrzehnt), auch die Geschlechterverteilung mit doppelt so vielen Männern wie Frauen, die Ergebnisse klinisch-chemischer Funktionsproben sowie die Autoantikörper (ANA, SMA, AMA) stimmen überein. Für diese These spricht weiterhin der Nachweis von zytoplasmatischen anti-neutrophilen Antikörpern bei allen drei

Krankheiten. Anfang des letzten Jahrzehnts wurde der Fall eines Patienten beschrieben, bei dem gleichzeitig primär sklerosierende Cholangitis und eine Autoimmunhepatitis nachgewiesen wurden (Dig. Dis. Sci. 37 (1992) 1606-1611).

Primär sklerosierende Cholangitis

Die primär sklerosierende Cholangitis beginnt schleichend mit stärker werdender Müdigkeit, Pruritus und anschließendem Ikterus. 19 Prozent der Patienten sind asymptomatisch.

Die Prävalenz der PSC soll bei zwei bis vier Prozent liegen. Allerdings muss davon ausgegangen werden, dass sie in Wirklichkeit höher ist, da nur durch eine ERC die Diagnose gestellt werden kann.

Der Verlauf der primär sklerosierenden Cholangitis ist unabhängig vom Schweregrad der Colitis ulcerosa.

Bei entsprechender genetischer Disposition spielen pathogenetisch sehr wahrscheinlich Autoimmunvorgänge eine Rolle. Ob auch die Colitis ulcerosa an der Entstehung der Erkrankung beteiligt ist, ist noch weitgehend unklar. Eine kausale Beteiligung ist aufgrund der o.g. Überschneidungen wahrscheinlich.

Eine gesicherte Diagnose ist nur durch eine ERC möglich. Weder klinisch-chemische Befunde noch die Histologie alleine sind ausreichend.

Treten Colitis ulcerosa und primär sklerosierende Cholangitis zusammen auf, dann ist das Risiko für Dysplasien und ein Kolonkarzinom deutlich erhöht.

Diese Reihe wird in der nächsten Ausgabe von hepa news® fortgesetzt.

Lebererkrankungen in der Schwangerschaft können fatal verlaufen

Vor allem schwangerschaftsassozierte Lebererkrankungen erfordern frühzeitige Diagnose und Therapie

Lebererkrankungen in der Schwangerschaft sind ein Risiko für Mutter und Kind. Das gilt grundsätzlich für Lebererkrankungen, die mit der Schwangerschaft assoziiert sind, aber auch für Lebererkrankungen, die schon vor der Schwangerschaft bestanden oder zufällig in deren Verlauf auftreten. Vor allem bei schwangerschaftsassozierten Erkrankungen ist eine rechtzeitige Diagnose entscheidend für Mutter und Kind.

Virale Hepatitiden oder Gallensteine können in der Schwangerschaft akut auftreten, während Hepatopathien meist schon vorher bestanden.

In ursächlichem Zusammenhang mit der Schwangerschaft stehen dagegen die Präeklampsie sowie Präeklampsie-assoziierte und -nicht-assoziierte Lebererkrankungen.

Die Pathogenese dieser Erkrankungen ist noch weitgehend unbekannt.

Sowohl die schwangerschaftsassozierte Präeklampsie als auch das damit vergesellschaftete HELLP-Syndrom und die akute Schwangerschaftsfettleber stellen für den behandelnden Arzt diagnostisch und therapeutisch eine große Herausforderung dar. Für alle gibt es keine kausale Therapie. Die einzige Möglichkeit ist die vorzeitige Entbindung mit allen damit für das Frühgeborene verbundenen Risiken.

Hyperemesis gravidarum

Patientinnen mit Hyperemesis gravidarum leiden unter unstillbarem dehydrierendem Erbrechen, das meist am Anfang der Schwangerschaft auftritt. Dabei können die Transaminasenwerte auf das bis zu 20-fache des Normwertes ansteigen. Die Therapie zielt primär auf eine Rehydrierung und den Ausgleich der Mangelernährung.

Schwangerschafts-induzierte Cholestase
Ausgeprägter Juckreiz und erhöhte Gallensäuren im Blut – meist im 2. oder 3.

teiligung besteht für den Fetus akute Lebensgefahr. Die Therapieentscheidung ist individuell zu treffen.

Akute Lebererkrankungen	Chronische Lebererkrankungen	Schwangerschafts-assoziierte Lebererkrankungen
Virushepatitis A-E (Begleithepatitis bei HSV-, EBV-, CMV-Infektion)	Chronische Hepatitis B, C, D	Hyperemesis gravidarum
Gallensteine	Autoimmunhepatitis	Schwangerschafts-induzierte Cholestase
Medikamente	Primär sklerosierende Cholangitis	Präeklampsie
Sepsis	Morbus Wilson	HELLP-Syndrom
Budd-Chiari-Syndrom	Primär biliäre Zirrhose Leberzirrhose (sehr selten)	Akute Schwangerschaftsfettleber

Tab.: Ursachen für erhöhte Leberwerte in der Schwangerschaft

Trimenon – sind Symptome der schwangerschafts-induzierten Cholestase. Die Ursache ist unklar. Die Mutter kann symptomatisch mit Ursodesoxycholsäure behandelt werden. Der Fetus ist gefährdet und sollte streng überwacht werden.

Die Cholestase verschwindet nach der Geburt. Allerdings tritt bei 45 bis 70 Prozent der nachfolgenden Schwangerschaften die Leberkrankheit erneut auf.

Präeklampsie

Bei der Präeklampsie handelt es sich um eine Hypertonie mit Ödemen und Proteinurie, von der Schwangere im letzten Drittel betroffen sein können. Die einzige definitive Therapie ist die Geburt. In besonders schweren Fällen von Leberbe-

HELLP-Syndrom

Das HELLP-Syndrom ist gekennzeichnet durch Hämolyse, erhöhte Leberenzyme und erniedrigte Thrombozyten (Hemolyse, Elevated Liver Tests, Low Platelet Count) und tritt während der 28. und 36. Schwangerschaftswoche bei 10 bis 20 Prozent der Präeklampsie-Patientinnen auf, deren Risiko sich dadurch zusätzlich erhöht.

Häufig kommt es zu lebensgefährlichen hepatischen oder nicht-hepatischen Komplikationen wie Blutungen, Lungenödem, akutes Nierenversagen, Infektionen und zerebrale Ereignisse. Bei den hepatischen Komplikationen handelt es sich um akutes Leberversagen, Leberhämatom mit oder ohne Leberruptur oder Leberinfarkt, die eine sofortige Operation erforderlich machen können.

Bauchschmerzen, Berührungsempfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Übelkeit und Erbrechen sind die Symptome dieser Erkrankung, bei der Mutter und Kind akut gefährdet sind. Die Diagnose muss deshalb umgehend gestellt und sofort die Geburt eingeleitet werden.

Eine Leberbiopsie ist in den meisten Fäl-

len nicht erforderlich, Laborparameter sind ausreichend. Allerdings sollten mit bildgebenden Verfahren Leberinfarkt, -hämatom oder -ruptur ausgeschlossen werden.

Bei den meisten Patientinnen normalisieren sich die Thrombozyten innerhalb von fünf Tagen nach der Geburt.

Akute Schwangerschaftsfettleber

Die akute Schwangerschaftsfettleber mit mikrovesikulären Fettablagerungen in den Hepatozyten ist lebensbedrohend, kommt sehr selten und ausschließlich in der Schwangerschaft vor. Lebenswichtig für die Mutter ist die frühzeitige Diagnose und sofortige Einleitung der Geburt.

Bei ungefähr der Hälfte der betroffenen Frauen tritt die Fettleber in der ersten Schwangerschaft auf. Sie leiden unter Übelkeit, Erbrechen, abdominalen Schmerzen, Appetitlosigkeit und Ikterus, können aber auch asymptomatisch sein.

Die Transaminasenwerte liegen durchschnittlich zwischen 300 bis 500 U/l, Bilirubin unter 5 mg/dl. Außerdem kommt es zu Blutbildveränderungen, in schweren Fällen Hypoglykämie, erhöhtem Ammoniakspiegel, akutem Nierenversagen, Pankreatitis und Hyperurikämie.

Eine histologische Untersuchung der Leber macht die mikrovesikuläre Leberverfettung sichtbar und sichert die Diagnose.

Zunächst muss die Mutter stabilisiert werden, um anschließend die Geburt einzuleiten. Kurz danach bessern sich in den meisten Fällen die Gerinnungsparameter. Aufgrund eines akuten Leberversagens können jedoch ernsthafte Komplikationen wie eine schwere he-

patische Enzephalopathie auftreten, die eine Intubation und mechanische Beatmung erforderlich machen. Eine weitere intensivmedizinische Beobachtung ist deshalb unerlässlich.

Meist erholen sich die Frauen ohne bleibende Schäden.



Abb.: Bei erhöhten Leberwerten in der Schwangerschaft ist eine rechtzeitige Diagnose entscheidend für die Prognose von Mutter und Kind.

Nicht-schwangerschaftsassozierte Lebererkrankungen

40 Prozent der Ikterus-Erkrankungen während der Schwangerschaft sind auf akute Hepatitis, Herpes-simplex-, Cytomegalie- oder Epstein-Barr-Infektion zurückzuführen, die nicht in ursächlichem Zusammenhang mit der Schwangerschaft stehen und normalerweise in dieser Zeit nicht antiviral behandelt werden müssen. Wichtig ist die Vermeidung einer materno-fetalen Übertragung der Infektion. Bei Hepatitis B kann sie bei rechtzeitiger passiver und aktiver Immunisierung des Neugeborenen verhindert werden, bei Hepatitis C nicht. Hier kann nur in Abhängigkeit von der Viruslast und auf Wunsch der Mutter über normale Entbindung oder Kaiserschnitt bzw. Stillen oder Nicht-Stillen entschieden werden.

Gallensteine

5 bis 12 Prozent aller Schwangeren haben Gallensteine, werden aber klinisch nur selten symptomatisch. Eine Operation sollte aufgrund des Fehlgeburtsrisikos im ersten und letzten Drittel der Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

Vorbestehende Lebererkrankungen

Bei Patientinnen mit vorbestehenden chronischen Lebererkrankungen kann es im Verlauf der Schwangerschaft zu einer akuten Verschlechterung des Zustands kommen. In den meisten Fällen handelt es sich um Virushepatitis B und C, Autoimmunhepatitis, primäre biliäre Zirrhose (PBC) sowie Morbus Wilson. Bei Morbus Wilson und Autoimmunhepatitis ist es wichtig, dass die Patientinnen bereits vor Eintritt der Schwangerschaft adäquat behandelt werden und die Behandlung auch während der Schwangerschaft fortgesetzt wird.

Patientinnen mit Leberzirrhose werden aufgrund einer Amenorrhoe äußerst selten schwanger. Dann jedoch ist das Komplikationsrisiko extrem hoch und eine engmaschige Überwachung unbedingt erforderlich.

Auch bei Patientinnen, die bereits eine Lebertransplantation erhalten haben, besteht im Falle einer Schwangerschaft ein hohes Risiko und zwar für sie selbst, das Kind und das transplantierte Organ. Auch sie müssen streng überwacht werden.

Quelle: Panther E.; Blum H.E.: Dtsch Med Wochenschr; 133:2283-2287;2008

Protein als Biomarker für Leberfibrose identifiziert

Blutprobe könnte zukünftig ausreichen, um den Grad der Leberfibrose zu beurteilen

Forscher der Ruhr-Universität Bochum ist es gelungen, einen Biomarker zu identifizieren, der eine Gewebebiopsie bei Leberfibrose zukünftig überflüssig machen könnte.

Leberfibrose geht meist in eine Leberzirrhose über. Sie wird durch übermäßigen Alkoholkonsum oder auch durch eine chronische Virushepatitis ausgelöst. Charakteristisch für die chronische Hepatitis C ist die Variabilität des klinischen Verlaufs. 20 Prozent der Patienten entwickeln innerhalb von 40 Jahren eine Leberzirrhose.

Bislang war eine Verlaufskontrolle der Leberschädigung nur mit Hilfe einer Biopsie möglich. Gesucht wurden deshalb spezifische Biomarker im Serum, die mit hoher Sensitivität und Sensibilität Rückschlüsse auf den Zustand der Leber erlauben.

Mit Hilfe der Proteomanalyse untersuchten Dr. Barbara Sitek und Prof. Dr. Helmut E. Meyer vom Medizinischen

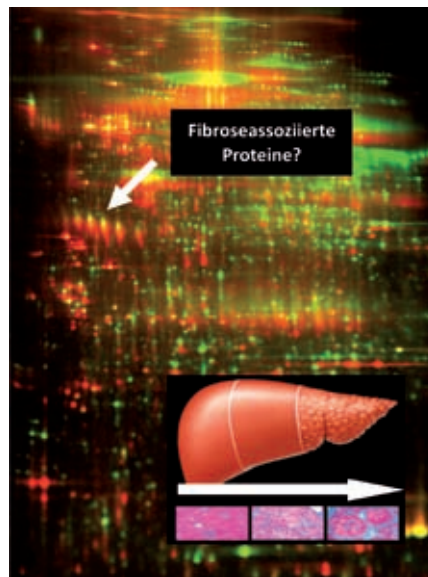


Abb.: MFAP4 - spezifischer Biomarker für Leberfibrose

Quelle: Ruhr-Universität Bochum

Proteom-Center der Ruhr-Universität Bochum (RUB) sowie Dr. Christian Mölleken und Prof. Dr. Wolff Schmiegel vom RUB-Klinikum Bergmannsheil gemeinsam mit Kollegen aus Kiel, Dänemark und den USA das Proteom

von erkranktem Lebergewebe. Sie wollten herausfinden, ob die Leber in bestimmten Krankheitsstadien charakteristische Proteine erzeugt.

Durch Kombination hochsensitiver Methoden wie 2D-DIGE-Technik und Massenspektrometrie konnten die Forscher geringste Probenmengen von 3.500 Zellen analysieren.

Als Biomarker mit hoher diagnostischer Genauigkeit konnte so mit Hilfe eines umfangreichen Probenkontingents von Patienten des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet) das Protein MFAP4 identifiziert werden.

Damit könnte es nach Ansicht der Forscher künftig möglich sein, lediglich durch Analyse von Blutproben das Stadium der Leberzirrhose, die Indikation für eine antivirale Therapie bei Hepatitis C oder den Therapieverlauf zu beurteilen.

Quelle: Mölleken C. et al.; *Hepatology*, 2. Dezember 2008, DOI: 10.1002/hep.22764

wussten Sie schon ...

Antikes Heilmittel - Haben Sie es gewusst?

Das fürchterliche Gift, nach dem wir in der letzten Ausgabe gefragt haben, das Apothekerlehrling Sertürner um 1803 entdeckte, ist das schmerzstillende Morphinum. Friedrich Wilhelm Sertürner (1783-1841) aus Paderborn nannte die Substanz wegen ihrer schlaffördernden Wirkung nach dem griechischen Gott Morpheus. Die neue Stoffklasse, die er zufällig entdeckte, sind die Alkaloide, von denen heute mehr als 10.000 bekannt sind.

Sertürner isolierte das Morphinum aus dem Opium, das etwa 40 Substanzen enthält, darunter 30 verschiedene Alkaloide. Opium ist ein milchiger Saft, der aus der Kapsel des Schlafmohns (*Papaver somniferum*) austritt, wenn man sie anritzt. Schon im Altertum war die schmerzdämpfende und euphorisierende Wirkung von Opium weithin bekannt und wurde gar nicht so selten für Mord und Selbstmord „genutzt“. Weil Morphinum süchtig machen kann, fällt es unter das Betäubungsmittelgesetz.

Im Opiumkrieg von 1840-42 zwangen die Engländer China, den massenhaften Import von Opium zu dulden.

aus: Signe Seiler: *Natur Rätsel, Insel taschenbuch*®

Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat in der Praxis

L-Ornithin-L-Aspartat-Infusionen sind insbesondere bei schweren Formen der hepatischen Enzephalopathie indiziert.

Sowohl in Form von Infusionen als auch in oraler Darreichungsform hat L-Ornithin-L-Aspartat seine Wirksamkeit bei der Behandlung der hepatischen Enzephalopathie in verschiedenen Studien (s. a. *schwerpunktthema*) erwiesen. Das Medikament steigert die Ammoniakentgiftung.

Chronische Lebererkrankungen führen in zunehmendem Maße zu einer Einschränkung der hepatischen Entgiftungsleistung. Als Folge davon gelangt neurotoxisches Ammoniak vermehrt in den systemischen Kreislauf und beeinträchtigt die Hirnfunktionen. Die Symptome reichen von Konzentrationsproblemen bis zu schweren Formen von Bewusstseinsstörungen und Koma.

Hepa-Merz® ist ein Infusionslösungs-Konzentrat und muss deshalb einer Trä-

Kompatibilität von
Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat
mit Trägerlösungen

kompatibel

Glucose 5%	✓
Glucose 10%	✓
Sterofundin	✓
Tutofusin	✓
Ringerlösung	✓
Isotonische NaCl	✓
Aminosteril N-Hepa	✓

Tab.: Das Infusionslösungs-Konzentrat ist mit allen gängigen Trägerlösungen mischbar

gerlösung zugesetzt werden. Es ist mit den üblichen Trägerlösungen (s. Tab.) kompatibel. Aus Gründen der Venenverträglichkeit sollten nicht mehr als 6 Ampullen pro 500 ml Infusion aufgelöst werden. Die optimale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 5 g L-Ornithin-L-Aspartat (1 Ampulle) pro Stunde.

Bei Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatininwert von mehr als 3 mg/100 ml ist Hepa-Merz kontraindiziert!

L-Ornithin-L-Aspartat ist Bestandteil der Ausnahmeliste und kann deshalb zu Lasten der GKV verordnet werden. Voraussetzung dafür ist die verschlüsselte Dokumentation der Diagnose *hepatische Enzephalopathie* und der zugrunde liegenden chronischen Lebererkrankung in der Patientenakte. Die Verschlüsselung erfolgt also mit zwei ICD-10 Ziffern.

impressum

hepa news®, Ausgabe 36 (1/2009)
Erscheinungsort: Frankfurt a.M.
Erscheinungsmonat: Mai 2009
ISSN 1434-3908
Herausgeber:
Merz Pharmaceuticals GmbH
Medical Science Unit
Eckenheimer Landstr. 100
60318 Frankfurt a.M.
www.merz.de
Layout und Gestaltung:
m a r Marketing Services,
Leichlingen
Redaktion:
rausch public relations, Leichlingen

unsere pflicht

Hepa-Merz® Granulat 3000, Hepa-Merz® Granulat 6000

Wirkstoff: Ornithinaspartat **Zusammensetzung:** 1 Beutel mit 5 g (10 g) Granulat enthält: **Arzneilich wirksamer Bestandteil:** 3 g (6 g) Ornithinaspartat **Sonstige Bestandteile:** Hepa-Merz® Granulat 3000 / Hepa-Merz® Granulat 6000: Citronensäure, Saccharin-Natrium, Natriumcycloamat, Povidon 25, Fructose, Aromastoffe, Gelborange S (E 110) Hinweis für Diabetiker: Ein Beutel Hepa-Merz® Granulat 3000 enthält 1,13 g Fructose (entsprechend ca. 0,11 Broteinheiten (BE)), Ein Beutel Hepa-Merz® Granulat 6000 enthält 2,26 g Fructose (entsprechend ca. 0,22 Broteinheiten (BE)). **Anwendungsgebiete:** Latente und manifeste hepatische Enzephalopathie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ornithinaspartat, gegen Gelborange S (E 110) oder einen der sonstigen Bestandteile. Absolut: Stärkere Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz). Als Richtwert kann ein Serumkreatininwert über 3 mg / 100 ml gelten. Relativ: Es liegen keine klinischen Daten zur Einnahme von Hepa-Merz® Granulat 3000 / Hepa-Merz® Granulat 6000 in der Schwangerschaft vor. Ornithinaspartat wurde nur unzureichend in tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität untersucht. Die Anwendung von Hepa-Merz® Granulat 3000 / Hepa-Merz® Granulat 6000 in der Schwangerschaft sollte daher vermieden werden. Wird dennoch eine Behandlung mit Hepa-Merz® Granulat 3000 / Hepa-Merz® Granulat 6000 für notwendig erachtet, sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Es ist nicht bekannt, ob Ornithinaspartat in die Muttermilch übergeht. Eine Anwendung von Hepa-Merz® Granulat 3000 / Hepa-Merz® Granulat 6000 sollte daher in der Stillzeit vermieden werden. Wird dennoch eine Behandlung mit Hepa-Merz® Granulat 3000 / Hepa-Merz® Granulat 6000 für notwendig erachtet, sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich (≥ 0,1 % - < 1 %): Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Flatulenz, Diarrhoe. Sehr selten (< 0,01 % oder unbekannt): Gliederschmerzen. Diese Nebenwirkungen sind jedoch im Allgemeinen vorübergehend und erfordern kein Absetzen des Arzneimittels. Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen. **Warnhinweise:** Hepa-Merz® Granulat 3000 / Hepa-Merz® Granulat 6000 enthält Fructose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Hepa-Merz® Granulat 3000 / Hepa-Merz® Granulat 6000 nicht einnehmen. **Sonstige Hinweise:** Bedingt durch die Erkrankung kann auch unter der Therapie mit Hepa-Merz® Granulat 3000 / Hepa-Merz® Granulat 6000 die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat

Wirkstoff: Ornithinaspartat **Zusammensetzung:** 1 Ampulle mit 10 ml enthält: **Arzneilich wirksamer Bestandteil:** 5 g Ornithinaspartat **Sonstige Bestandteile:** Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** Latente und manifeste hepatische Enzephalopathie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ornithinaspartat oder einen der sonstigen Bestandteile. Absolut: Stärkere Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz). Als Richtwert kann ein Serumkreatininwert über 3 mg / 100 ml gelten. Relativ: Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat in der Schwangerschaft vor. Ornithinaspartat wurde nur unzureichend in tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität untersucht. Die Anwendung von Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat sollte daher vermieden werden. Wird dennoch eine Behandlung mit Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat für notwendig erachtet, sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Es ist nicht bekannt, ob Ornithinaspartat in die Muttermilch übergeht. Eine Anwendung von Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat sollte daher in der Stillzeit vermieden werden. Wird dennoch eine Behandlung mit Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat für notwendig erachtet, sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich (≥ 0,1 % - < 1 %): Übelkeit. Selten (≥ 0,01 % - < 0,1 %): Erbrechen. Diese Nebenwirkungen sind jedoch im Allgemeinen vorübergehend und erfordern kein Absetzen des Arzneimittels, sondern verschwinden bei Dosisreduktion bzw. Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit wieder. **Sonstige Hinweise:** Bei hohen Dosen von Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat soll der Harnstoffspiegel im Serum und Urin kontrolliert werden. Bei erheblich eingeschränkter Leberfunktion muss zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen die Infusionsgeschwindigkeit individuell angepasst werden. Bedingt durch die Erkrankung kann auch unter der Therapie mit Ornithinaspartat die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat darf nicht intraarteriell verabreicht werden.

Stand November 2007

Merz Pharmaceuticals GmbH, 60048 Frankfurt