

**N**eue diagnostische Tests, Fortschritte in der Molekularbiologie und neue wirksame therapeutische Strategien einschließlich der Lebertransplantation haben die Hepatologie in den letzten Jahren enorm stimuliert. Der Nihilismus, der noch vor wenigen Jahren herrschte, ist damit vorüber. Darauf wies Professor Dr. Wolfgang Caspary vom Universitätsklinikum Frankfurt bei einem hepatologischen Symposium anlässlich der Berufung von Prof. Dr. Dieter Häussinger auf die Friedrich Merz-Stiftungsgastprofessur in Frankfurt am Main hin.

Die häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose sind heute nach wie vor der Alkoholismus sowie Hepatitis-B- und C-Infektionen. In den reicheren Ländern der Erde könne eine Leberzirrhose in

## Hepatische Enzephalopathie

# Der therapeutische Nihilismus ist gewichen

42 bis 65 Prozent auf Alkoholismus als Hauptursache zurückgeführt werden, erläuterte Caspary. Deutschland nimmt dabei in der „Welt-rangliste“ des Alkoholkonsums hinter Frankreich, Portugal, Italien und Spanien mit einem jährlichen Pro-Kopf-Verbrauch von 12,1 Litern einen traurigen 5. Platz ein. In den Vereinigten Staaten sind etwa die Hälfte der 35 000 Zirrhosetoten jährlich durch Alkoholismus bedingt. Als häufigste Todesursachen

sind Lebersversagen, gastrointestinale Blutung, hepatozelluläres Karzinom (HCC), Nierenversagen und Infektionen zu nennen.

### Neurotoxin Ammoniak

Mit jährlich bis zu einer Million Neuerkrankungen zählt das hepatozelluläre Karzinom, meist als Folge einer Hepatitis-B- oder C-Infektion, zu den weltweit häu-

figsten bösartigen Neubildungen. Aber auch die Zirrhose birgt eine große HCC-Gefahr. So beträgt das Drei-Jahres-Risiko für ein HCC bei Patienten mit Leberzirrhose 12,5 Prozent. Bei der Entstehung des HCC nach HBV- oder HCV-Infektion scheint Alkohol außerdem als Co-Karzinogen zu wirken, so Caspary.

Auf die große sozialmedizinische Bedeutung der hepatischen Enzephalopathie (HE) wies Professor Dr. Dieter Häussinger (Universität Düsseldorf), diesjähriger Inhaber der Friedrich Merz-Stiftungsgastprofessur, in seinem Festvortrag hin. So sei bei jedem zweiten Leberzirrhotiker mit einer latenten HE zu rechnen, die nur mit Hilfe psychometrischer Tests erkannt werden könne. Die hepatische Enzephalopathie

*Zusammensetzung:* 1 Filmtablette enthält 100 mg Ofloxacin.

*Anwendungsgebiete:* Infektionen der ableitenden Harnwege, wie zum Beispiel unkomplizierte Infektionen der Harnblase (Zystitis) und der Harnröhre (gonorrhoeische Urethritis).

*Gegenanzeigen:* Überempfindlichkeit gegen Ofloxacin oder andere Chinolone. Nicht bei Epileptikern anwenden. Bei Vorschädigung des ZNS mit erniedrigter Krampfschwelle, wie zum Beispiel nach Schädelhirnverletzungen, entzündlichen Prozessen im ZNS-Bereich oder Schlaganfall, soll Uro-Tarivid 100 nicht angewendet werden. Uro-Tarivid 100 soll Kindern und Jugendlichen in der Wachstumssphase sowie Schwangeren und Stillenden nicht verabreicht werden.

*Nebenwirkungen:* Magenbeschwerden, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall. Sehr selten: pseudomembranöse Kolitis (evtl. lebensbedrohlich; Ofloxacin absetzen). Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen,

Unruhe und Verwirrtheit. Sehr selten: muskuläre Koordinationsstörungen, Krampfanfälle, Parästhesien, Sehstörungen, Geschmacks- und Geruchsstörungen, Ohrgeräusche, Hör- und Gleichgewichtsstörungen; intensive Traumerlebnisse bis zum Alptraum, psychotische Reaktionen wie Erregungszustände, Angstzustände, Depressionen, Halluzinationen bis hin zur Selbstgefährdung (teilweise schon nach Erstanwendung; Ofloxacin absetzen). Tachykardie, vorübergehendes Absinken des Blutdruckes, Haut- und Schleimhautreaktionen, wie zum Beispiel Hautausschläge (in Einzelfällen blasig), Juckreiz. Sehr selten: Photosensibilität, Flush, Erythema multiforme, Lyell-Syndrom, Petechien, Blasenbildungen mit Einblutungen und kleine Knötchen mit Krustenbildung (Vaskulitis), Pneumonitis, interstitielle Nephritis, Eosinophilie; Fieber. Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen (z.B. Augenbrennen, Hustenreiz, Nasenlaufen, Blutdruckanstieg, Gesichts-, Zungen-, Glot-

tisödem, Atemnot) bis hin zum lebensbedrohlichen Schock (teilweise schon nach Erstanwendung; Ofloxacin absetzen). Sehr selten: Leukopenie, Agranulozytose, Anämie, Thrombopenie, Pancytopenie, zum Beispiel durch Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie; vorübergehende Beeinträchtigung der Leber, zum Beispiel Anstieg der Leberenzyme und/oder des Bilirubins, cholestatischer Ikterus, Hepatitis; Beeinträchtigung der Nierenfunktion, zum Beispiel Anstieg des Serumkreatinins, interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen; Schwitzen, Schwäche, Muskel-, Sehnen- und Gelenksbeschwerden, wie zum Beispiel Schmerzen; Sehnenentzündung, zum Beispiel der Achillessehne, die zum Sehnenriß führen kann; eventuell Auslösung einer Porphyrie-Attacke; Hyper-, Hypoglykämie; Pilzinfektionen. Bis auf sehr seltene Fälle (z.B. einzelne Geruchs-, Geschmacks- und Hörstörungen) sind die unerwünschten Wirkungen nach Absetzen von Ofloxacin wieder abgeklungen.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer oder Bediener von Maschinen: Eventuell Einschränkungen des Reaktionsvermögens, besonders im Zusammenwirken mit Alkohol.

*Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:* Wirkungsabschwächung von Uro-Tarivid 100 Filmtabletten bei gleichzeitiger Gabe von mineralischen Antazida, Sucralfat oder Eisenpräparaten. Wirkung von Cumarinderivaten und krampfschwellensenkenden Medikamenten eventuell verstärkt. Glibenclamidspiegel eventuell leicht erhöht.

*Dosierung:* Bei unkomplizierten Infektionen der unteren Harnwege 2 x 1 Tablette Uro-Tarivid 100 pro Tag.

*Anwendungsdauer:* 3 Tage (Kurzzeittherapie)

*Handelsform und Preis:* Uro-Tarivid 100: N1 (6 Filmtabletten); DM 16,-. Sept. 94. Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main

**Hoechst** 

tritt als Folge unterschiedlicher Lebererkrankungen auf. Da es sich ursächlich um eine Stoffwechselstörung handelt, ist die HE potentiell reversibel, erläuterte Häussinger. Zwar sei die genaue Pathogenese der Erkrankung nach wie vor unbekannt. Fest stünde aber, daß dem Ammoniak als potentem Neurotoxin eine zentrale Rolle zukomme.

In der Leber erfolgt die Ammoniakentgiftung durch Harnstoff- und Glutaminsynthese, wobei beide Vorgänge in unterschiedlichen Zonen der Leber ablaufen: die Harnstoffsynthese in den stromaufwärts gelegenen periportal Zellen, die Glutaminsynthese in den Scavengerzellen im Bereich der Zentralvene. Die Scavengerzellen entgiften mit hoher Affinität, wodurch im Nor-

malfall ein Ammoniak-Eintritt in die systemische Zirkulation verhindert wird. Da die Harnstoffsynthese nicht nur der Entgiftung dient, sondern auch der Aufrechterhaltung des Säurebasenhaushalts, erklärt die Verringerung der Harnstoffsynthesekapazität bei Leberzirrhose nicht nur die Entstehung einer HE, sondern auch das häufige Auftreten einer metabolischen Alkalose bei Patienten mit Leberzirrhose, so der Düsseldorfer Experte.

### **Schwellung der Gliazellen**

Im Hirn erfolgt die zerebrale Ammoniakentgiftung durch die Bildung von Glutamin ausschließlich in den Astrozyten. Eine Glutaminakkumulation in diesen Zel-

len löst eine Zellschwellung aus, wodurch die metabolische Funktion, die Transporteigenschaften und die Genexpression der Zelle wesentlich beeinflusst werden. So sei es denkbar, daß eine ammoniakinduzierte Glioschwellung eine primäre Gliopathie bedinge, der eine sekundäre Störung der neuronalen Funktion folge, meint Häussinger.

Diese Hypothese erkläre auf einfache Weise viele bei hepatischer Enzephalopathie gemachte Beobachtungen wie Veränderungen der Bluthirnschrankenpermeabilität, der Aktivität der Neurotransmitter und der Rezeptoren. Der gleiche Mechanismus könne auch durch andere Noxen wie Entzündungsmediatoren, Benzodiazepine oder Hypoxie ausgelöst werden, so Häussinger.

Die chronische Hepatitis-B-Infektion stellt weltweit ein immenses Problem dar. „Man schätzt die Zahl der Virusträger auf etwa 300 Millionen Menschen, also mehr als fünf Prozent der Weltbevölkerung“, erläuterte Privatdozent Dr. W.-B. Offensperger von der Universität Freiburg. Die Neuinfektion kann zwar durch passive und/oder aktive Impfung verhindert werden, für chronisch Infizierte gebe es aber immer noch keine effektive Therapie. Der Hauptgrund dafür liegt in den biologischen Eigenschaften des Hepatitis-B-Virus. So sei die ungenügende oder fehlende Immunantwort des Wirts die Basis für die begrenzte Wirksamkeit des immunmodulatorischen Therapieansatzes mit Alpha-Interferon. Der fehlende zytopathische Ef-



**Schnell und zuverlässig bei unkomplizierten  
Harnwegsinfektionen**



fekt des Hepatitis-B-Virus und die Virusreplikation mit reverser Transkription eines RNA Intermediate sowie die Präsenz nicht replizierender, kovalent geschlossener, zirkulärer (ccc) DNA im Zellkern erschweren die Therapie zusätzlich. Auch wenn es gelinge, wie in vielen in vitro- oder in vivo-Therapiestudien gezeigt, beispielsweise mit Nukleosidanaloga die virale Replikation zu hemmen, so überlebten die therapieresistenten cccDNA-Formen und werden zum Quell erneuter replikativer Aktivität, erklärte Offensperger. Neue Ansätze zielten deshalb darauf ab, die virale Genexpression zu blockieren oder die cccDNA direkt zu attackieren.

Über neue Erkenntnisse in Klinik und Therapie der Hepatitis C berichtete Privatdozent Dr. Stefan Zeuzem von der Frankfurter Universitätsklinik. Er wies darauf hin, daß in Deutschland mit etwa einer halben Million

HCV-Trägern gerechnet werden müsse. Unter Blutspendern liege die Prävalenz bei 0,4 bis 0,7 Prozent. Zu den Risikogruppen zählten Häophile, i. v. Drogenabhängige, chronische Dialysepatienten und Patienten mit einer Posttransfusionshepatitis mit einer Prävalenz von bis zu 90 Prozent. Der Erfolg der alpha-Interferonbehandlung ist wegen der Variabilität des Virus noch sehr limitiert. Mittlerweile wurden mindestens acht HCV-Isolate komplett und weitere teilweise sequenziert. Weltweit können aufgrund von Sequenzvergleichen sechs HCV-Genotypen unterschieden werden, die Nukleotidsequenzunterschiede in den Hüllproteinen von über 30 Prozent aufweisen.

Die akute Hepatitis C weist eine hohe Chronifizierungsrate von 50 bis 80 Prozent auf. Klinisch sind die Symptome der chronischen Hepatitis C mit Müdigkeit

und Oberbauchbeschwerden häufig uncharakteristisch und mild. Biochemisch fallen fluktuierende Transaminasenerhöhungen auf. Zur Therapie der chronischen HCV wurden verschiedene Strategien mit antiviralen Substanzen, Immunsuppressiva und Ursodesoxycholsäure evaluiert. Klinisch bewährt habe sich nur die Behandlung mit Alpha-Interferon, wobei eine Optimierung in Zukunft von der Kombination mit Ribavirin zu erwarten sei. Einen Langzeiterfolg mit der Alpha-Interferontherapie gibt es derzeit bei etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten.

### Übertragung von Knochenmark

Als ultima ratio bleibt bei manchen chronischen Lebererkrankungen nur noch die Lebertransplantation. In den vergangenen Jahren haben sich die Ergebnisse derartiger Eingriffe kontinuierlich verbessert, was letztendlich auf eine erfolgreiche Immunsuppression zurückzuführen ist.

Ziel der pharmakotherapeutischen Behandlung oder anderer immunologischer Therapien sei es, eine Toleranz des Organismus gegen das transplantierte Organ herbeizuführen, erläuterte Dr. Bernd Markus von der Frankfurter Uniklinik. Die Grundlage der Therapie bildeten nach wie vor Ciclosporin A und eine Kortikosteroidtherapie. Regelmäßige Blutspiegelkontrollen erlauben eine genaue Dosierung des Ciclosporins, das in erster Linie die Vermehrung und Reifung von Lymphozyten durch Unterbrechung der Interleukin-2-Synthese hemmt. Teilweise wird zusätzlich Azathioprin zur Hemmung der DNA- und RNA-Synthese gegeben. Fortschritte sind von neuen Substanzen wie dem FK-506 (Tacrolimus), wie das Ciclosporin von einem Pilz stammend, und dem monoklonalen Antikörper BT 563, der

gegen den Interleukin-2-Rezeptor gerichtet ist und damit nur aktivierte Lymphozyten angreift, zu erwarten. Es werden aber auch ganz neue immunologische Wege beschritten. Mit der gleichzeitigen Übertragung von Knochenmark und Spenderorgan wird versucht, den Empfänger zum Chimären und damit tolerant für das Transplantat zu machen. Die gentechnische Maskierung von Antigenen, Xenotransplantate mit humanen Antigenen auf der Zelloberfläche und der Einsatz von Kalziumantagonisten zur Hemmung der Lymphozytenmotilität sind weitere Methoden im Experimentallabor, welche in Zukunft an Bedeutung gewinnen könnten. Susi Ajnwojner

### Lamotrigine

## Über ein Jahr klinische Erfahrung

Dreizehn Monate nach Einführung von Lamotrigine (Lamictal®) zur Therapie fokaler Epilepsien, die auf eine Medikation der 1. Wahl nur ungenügend ansprechen, konnte gezeigt werden, daß 25 Prozent dieser bisher schwer therapierbaren Patienten anfallsfrei wurden und weitere 26 Prozent eine Anfallsreduktion von mehr als 50 Prozent erfuhren. Bei richtiger Anwendung erwies sich Lamictal® als gut verträglich. Hautreaktionen, die in der Regel bei zu rascher Aufdosierung in der Initialtherapie beobachtet wurden, stellten die schwersten Nebenwirkungen dar. Bei langsam einschleichender Dosierung konnte die Häufigkeit deutlich gesenkt werden.

Von Juni 1993 bis August 1994 wurden zirka 15 000 Patienten, die unter der Basismedikation noch Anfälle hatten beziehungsweise an Nebenwirkungen litten, behandelt. EB

Der Name hat sich geändert, sonst nichts!

ZINKOROTAT 40  
heißt jetzt:  
Zinkorotat-POS®

URSAPHARM  
ARZNEIMITTEL GMBH