



Editorial

Das HRT-Desaster: Paradigmenwechsel angezeigt

Liebe Mitglieder,

basierend auf US-amerikanischen Studien – z.B. WHI und HERS (20, 62) – spitzt sich in den letzten Monaten die öffentliche Diskussion über Nebenwirkungen einer oralen Östrogen-/Gestagenterapie (ERT; HRT) in der Postmenopause zu. Nun hat bereits das BfArM die Hersteller zu Warnhinweisen aufgefordert. In erster Linie geht es um die Gefahr des Auftretens von Thromboembolien, Schlaganfall, Herzinfarkt sowie die eines Mammakarzinoms. Nun liegen ganz aktuell französische und britische Daten vom August 2003 vor, die auch europäische Verordnungsweisen analysieren.

Zum Risiko Thromboembolie: Unter oraler, aber nicht transdermaler ERT wurde eine hochsignifikante Risikoerhöhung bei kardiovaskulären Ereignissen (venöse Thromboembolien) gegenüber Nichtanwenderinnen gezeigt: Relatives Risiko (RR) oral 3,5

(95% CI 1,8-6,8), transdermal 0,9 (0,5-1,6) – das Risiko oral versus transdermal unterschied sich um 4,0 (1,9-8,3) (48). Diese Ergebnisse klinischer Endpunkte ergänzen ähnliche bekannte Trends, die auf Surrogatparametern beruhen, und bestätigen die amerikanischen klinischen Daten..

Zum Risiko Mammakarzinom: In der *Eine Million Frauen Studie* (3) wurde bei 50-64-jährigen Frauen der Einfluss diverser ERT/HRT-Anwendungen aufgeschlüsselt; die mittlere Beobachtungszeit betrug 2,6 bzw. 4,1 Jahre für Inzidenz bzw. Mortalität. Das relative Risiko für Frauen unter noch laufender ERT/HRT gegenüber Nichtanwenderinnen errechnete sich jeweils hochsignifikant wie folgt: Inzidenz bei kombinierter Östrogen-Gestagengabe 2,00 (95% CI 1,88-2,12), Tibolon 1,45 (1,25-1,68), alleinige Östrogengabe 1,30 (1,21-1,40). Besonders interessant an der britischen Auswertung ist, dass bezüglich des Mammakarzinoms auch Tibolon als risikant einzustufen ist und keine wesentlichen Unterschiede zwischen den verwendeten Östrogenen und synthetischen Gestagenen oder deren sequentieller bzw. kontinuierlicher Anwendung bestanden.

Auch nahm die Risikosteigerung bereits ab dem ersten Jahr signifikant zu; zudem war die Mortalität am Mammakarzinom unter HRT signifikant leicht erhöht (RR 1,22; 1,00-1,48). Die Aufschlüsselung der alleinigen Östrogenanwendungen ergab für implantierte signifikant ein RR von 1,65 (1,26-2,16), für orale von 1,32 (1,21-1,45) und für transdermale Formulierungen von 1,24 (1,11-1,39).

Die europäischen Studiendaten bestätigen und ergänzen im Prinzip die bekannten amerikanischen Ergebnisse. Damit sind die Vorbehalte einiger europäischer Endokrinologen widerlegt, die US-amerikanischen Ergebnisse seien nicht auf europäische Verhältnisse übertragbar. Der seit Jahren postulierte Nutzen der oralen HRT scheint, so meinen manche, somit nicht erfüllt, und als Konsequenz wird nun weltweit von den sich für zuständig erklärenden Fachgesellschaften gefordert, die HRT allenfalls zur Linderung von erheblichen klimakterischen Beschwerden kurzfristig und so niedrig dosiert wie möglich einzusetzen. Unruhe unter Patientinnen, Unbehagen bei uns Ärzten – tatsächlich ein Desaster.

Paradigmenwechsel längst fällig

Substitution statt Pharmakotherapie: Wiederherstellung klinisch gerade ausreichender physiologischer Östrogen- und Progesteronverhältnisse ist das Stichwort, auf das in unseren Statements immer sehr eindringlich hingewiesen wurde (46, 63): Dieses Ziel lässt sich eher durch eine transdermale/perkutane Östrogensubstitution erreichen, die annähernd natürliche Verhältnisse wiederherstellt, ohne gleichzeitig bedeutsame Nachteile im Stoffwechsel zu bewirken. Eine klinisch wirksame orale ERT/HRT ist dagegen keine Ersatztherapie sondern meist eine Pharmakotherapie, da sie bedingt durch das orale Anwendungsprinzip üblicherweise zu hohen Östrogenbelastungen führt und gleichzeitig durch den hepatischen First-pass-Effekt sowie endotheliale Reaktionen erhebliche metabolische Verwerfungen zur Folge haben kann.

Einige Fakten zur oralen Anwendung

• **Substanzen:** Die orale ERT/HRT verwendet teilweise unphysiologische, z.B. kon-

jugierte Östrogene sowie synthetische Gestagene – und nicht natürliches Progesteron. Als artfremde Substanzen könnten sie also gehäuft zu Nebenwirkungen führen.

• **Dosierung:** Um niedrige Östradiolspiegel im Blut wie bei einer Frau zu Beginn ihres Zyklus wiederherzustellen, müssen bei der oralen Anwendung täglich intestinal-prähepatisch um das mehrfache höhere Östrogendosen verwendet werden als transdermal. Von diesen Östrogenmengen bleibt dem Organismus zusätzlich ein nennenswerter Teil, z.B. in Form des Östrons, erhalten, was unnötigerweise zu 5-100fach höheren Östronspiegeln im Blut führen kann, als üblicherweise zu Zyklusbeginn gemessen wird. Von *Substitution* kann bei solchem Hyperöstrogenismus keine Rede sein. Solche Überbelastungen tragen – besonders in Interaktion mit synthetischen Gestagenen – möglicherweise zu den diskutierten Risiken bei.

• **Lebereffekte:** Die orale Gabe hat über den hepatischen First-pass-Effekt großen Einfluss auf metabolische Funktionen. Zu berücksichtigen sind neben den hohen Östronspiegeln z.B. auch Veränderungen bei Bindungsproteinen, Gerinnungs- und Blutdruckfaktoren und Entzündungsparametern. Interaktionen zwischen Östrogenen, Östrogenmetaboliten und synthetischen Gestagenen sind derzeit noch unkalkulierbar.

• **Gefäßeffekte:** Auf vaskulärer Ebene kann die Wirkung von Östrogenen und Gestagenen, besonders bei Anflutung in höheren Konzentrationen und bei schon vorgeschädigtem Endothel, erheblich modifiziert werden – möglicherweise ein Grund für die vaskulären Risiken einer oralen ERT/HRT.

• **Mammasppezifische Belastungen:** Die orale ERT hat leicht höhere mammaspezifische Nebenwirkungen als die transdermale. Am risikoreichsten scheinen aber die Interaktionen mit einem gleichzeitig gegebenen Progesteron zu sein. Es ist interessant, dass die bisher geprüften synthetischen Gestagene allein, sowie in Kombination mit Östrogengaben, nicht vor Brustkrebs schützen, sondern erst recht dieses Risiko deutlich steigern können, sogar schon nach mehrmonatigen Anwendungen. Da bisher nicht alle Substanzen gleichermaßen geprüft wurden, muss möglicherweise weiter differenziert werden, wobei Daten über Dydrogeston und das natürliche Progesteron von besonderem Interesse wären.

• **Wissenschaftliche Datenlage:** Solche offensichtlich ungünstigen Auswirkungen einer oralen Applikation von Östrogenen und



synthetischen Gestagenen sind durch eine Vielzahl wissenschaftlicher Arbeiten zunächst an Surrogatparametern, mittlerweile auch durch diverse Studien zu klinischen Endpunkten substantiiert. In dieser Hinsicht unterstützen wir durchaus die vielen warnenden Verlautbarungen gegenüber einer oralen ERT/HRT.

Transdermale Substitution als völlig andersartiges Prinzip

Das Problem lässt sich nicht nur durch andere – niedrigere – Dosierungen der oralen ERT/HRT lösen – es ist das *Applikationsprinzip*, das prinzipiell besonders risikobehaftet erscheint.

Signifikante Verbesserungen in wichtigen Teilbereichen sind bereits heute mit dem andersartigen Prinzip der transdermalen Applikation von physiologischen Östrogenen zu erkennen, wenn auch damit nicht alle Probleme gelöst werden können:

• Es lassen sich individuell dosiert niedrigphysiologische Östrogenspiegel, wie in der frühen Follikelphase, einstellen.

• Es werden annähernd normale und nicht mehrfach erhöhte Östronmengen im Körper der Frau gespeichert, die weiterhin dem Stoffwechsel zur Verfügung stehen.

• Es entfallen viele der möglichen, aber unerwünschten metabolischen Effekte in der Leber, im Gallenstoffwechsel sowie die hohen Anflutungen am Gefäßendothel. Weitere Risikominderung ist durch die Optimierung eines Progesteronzusatzes zu erwarten.

Studien der letzten Jahre zeigten:

• Die orale, aber offensichtlich nicht die transdermale Östrogenzufuhr kann das Thromboserisiko bereits für Erstereignisse erhöhen (48), für Wiederholungsergebnisse (Sekundärprävention) ist dies unter oraler Östrogen-/Gestagengabe schon länger bekannt (5,20). Zieht man die unterschiedlichen Studienarme – orale Östrogene versus kombinierte Östrogen-/Gestagengabe – der WHI-Studie heran, kann eine zusätzliche Gestagengabe zumindest in vorbelasteten Fällen ebenfalls das Thromboserisiko erhöhen (62).

• Die HRT in Verbindung mit synthetischen Gestagenen bewirkt kürzer- und längerfristig die höchsten Risikosteigerungen beim Mammakarzinom (3,22, 25,61). Ohne Gestagengabe sind sie deutlich niedriger, hierbei bei transdermaler noch niedriger als bei oraler und implantierter Östrogenapplikation.

Wenn auch die absolute Zahl der jeweiligen zusätzlichen Risikofälle pro 1000 Anwenderinnen klein ist, summiert sie sich jedoch auf Grund der hohen Anwendungs- und Verbreitung beträchtlich. So wurden allein für Großbritannien für die letzte Dekade bei Frauen zwischen 50 und 64 Jahren beispielsweise 20.000 zusätzliche Brust-

krebsfälle durch die HRT hochgerechnet, die allein schon durch Verzicht auf synthetische Gestagene (fragliche Alternativen) rechnerisch um 3/4 hätten reduziert werden können (3). Weitere Reduktion hätte theoretisch durch Wechsel von Tibolon, Implantaten oder der oralen- auf die transdermale Östrogengabe erreicht werden können.

Zudem muss jede Frau realisieren, dass auch *ohne* eine ERT/HRT im Alter eine hohe bzw. höhere Brustkrebsinzidenz besteht.

Östrogene Gesamtbelastung beachten

Dass auch unter der transdermalen Östrogenanwendung noch ein leicht erhöhtes Mammakarzinom-Risiko errechnet wurde (3), verlangt einen Erklärungsversuch und mögliche Konsequenzen. Innerhalb der verschiedenen Applikationsarten spielen unserem biologischen Verständnis nach auch die östrogenen Gesamtbelastungen (Dosierung und Eigenproduktion) eine risikobestimmende Rolle. Wir meinen, dass neben der transdermalen Östrogendosis auch die ovarielle Restaktivität zu berücksichtigen ist. Das postmenopausale Ovar reagiert sich unter dieser speziellen Applikationsart bei einem Großteil der Frauen häufig sehr stark, was zu sehr hohen Östrogenspiegeln führen kann (46). Daher wäre ein so reaktiviertes Ovar zur weiteren Risikominderung ggf. zu supprimieren. Der neben klinischen Verbesserungen erwünschte langfristige Effekt auf eine weitere Reduktion des Mammakarzinom-Risikos muss aber noch durch Studien belegt werden.

Bei vorhandenem Uterus ist in Gegenwart von Östrogenen für ausreichenden Endometriumschutz zu sorgen, wozu wir natürliches Progesteron und in einigen Fällen auch Dydrogeston bevorzugen.

Folgerungen

Die aktuellen Studien zeigen, dass unabhängig von der Indikation – akute klimakterische Beschwerden, Primär- oder Sekundärprävention menopausaler Folgeerkrankungen – für eine gewünschte Östrogensubstitution menopausaler Defizite auch die Applikationsart und die Kombination mit synthetischen Gestagenen einen bedeutenden Einfluss auf mögliche Risiken hat. Angesichts der *jetzigen Datenlage* kann daher aus wissenschaftlichen, ärztlichen, ethischen und forensischen Gründen folgende Einschätzung abgegeben werden:

• **Thromboembolische Risiken:** Für eine transdermale Östrogenanwendung sind bisher keine signifikanten Risikoerhöhungen festgestellt worden (2,9,48). Trotzdem sollte man auch hier besonders in Risikofällen (Sekundärprävention) bis zur weiteren Bestätigung dieser Daten sehr zurückhaltend sein. Angesichts dieser wirklichen aber neben-

TV im Wartezimmer?

Anti-Aging Medizin unterhaltsam auf dem Bildschirm – so werden Ihre Patienten informiert und nebenbei auf das IgeL-Angebot in Ihrer Praxis aufmerksam gemacht. Die wöchentlich aktualisierten Programm-Module des Gesundheitsmagazins werden eng mit den Facharztgruppen abgestimmt. Im Herbst 2003 startet med1tv bereits bei den Orthopäden.

Ob Wartezimmer-TV auch für Sie attraktiv ist und welche Wünsche Sie dazu haben, darüber können Sie sich in einem Fragebogen äußern, der diesem Newsletter beiliegt.

wirkungsärmeren Alternative ist bezüglich thrombotischer Risiken eine orale ERT/HRT mit einem relativen Risiko von 2,0 und mehr kaum noch zu vertreten – besonders in Risikofällen; dies gilt bereits für kürzerfristige Anwendungen (über Monate), da solche unerwünschten Ereignisse besonders häufig im ersten Anwendungsjahr beobachtet wurden (20,48,62 u.a.). Mögliche Risikosteigerungen durch synthetische Gestagene sind unabhängig von der Applikationsart der Östrogene zusätzlich zu beachten (62).

• **Mammakarzinom-Risiko:** Die Gabe von Progesteragen (synthetische Gestagene) als Zusatz zur HRT ist – bezüglich des Mammakarzinoms nicht nur langfristig – für die meisten Substanzen zumindest in den bisher üblichen Dosierungen kaum noch zu vertreten (3,25,61,62). Sie schützen nicht und scheinen zusätzlich die Brustdichte und das Brustkrebsrisiko zu erhöhen. Gesicherte Alternativen gibt es momentan nicht. Ob eine niedrig dosierte kontinuierliche Gabe des natürlichen Progesterons geringere Risiken aufweist, ist noch rein spekulativ, auch wenn hier am Mammagewebe eher ein zellzyklusarretierender statt wie bei einer zyklischen Gabe synergistisch-stimulierender Effekt im Zusammenspiel mit Östrogenen erwartet werden kann (63). Wiederholte Schwangerschaften mit ihren hohen Östrogen- und Progesteronspiegeln scheinen, soweit uns bekannt, jedenfalls das Brustkrebsrisiko nicht zu erhöhen. Tibolon, ein synthetisches Gestagenderivat, weist ein erhöhtes Mammakarzinom-Risiko auf (3).

• **Applikationsart der Östrogene:** Es erscheint ratsam, die Östrogenbelastungen zu minimieren; im Zusammenhang mit der Dosis hat die Applikationsart hierbei einen Einfluss: Implantate und die orale Östrogengabe haben ein höheres Risiko aufgewiesen als die transdermale Applikation (3). Bei letzterer ist eine reaktivierte ovarielle Restaktivität zu berücksichtigen (46). Somit zeigt sich heute deutlich, dass auch die Applikationsart der Östrogene

als ein eigenständiger Risikofaktor zu werten ist, da sie u.a. auch die Nebenwirkungsrate von thrombotischen und mamaspezifischen Ereignissen durch eine Fülle von möglichen Mechanismen entscheidend beeinflusst. Die transdermale Anwendung hat derzeit das geringste Risiko insgesamt (2,3,9,20), für vaginale Verabreichungen mit systemischen Auswirkungen fehlen ausreichende Vergleichsdaten.

Resümee:

Durch die transdermalen/perkutanen Systeme (Gel, Pflaster) stehen gegenüber der oralen Östrogenanwendung nebenwirkungsärmere Alternativen für die meisten peri- und frühen postmenopausalen Frauen zur Verfügung, bei denen ein Hormonersatz frühzeitig gewünscht und indiziert ist – ein Paradigmenwechsel und Durchbruch in der ERT (2,46). Darüber hinaus haben viele der synthetischen Gestagene als Zusatz zur HRT eine deutliche Risikoerhöhung beim Mammakarzinom-Risiko und auch bei kardiovaskulären Ereignissen ergeben; hier ist dringend Abhilfe erforderlich. Eine Behandlungsentscheidung – Therapie und/oder Primärprävention – wird nach vollständiger Aufklärung über die möglichen Vor- und Nachteile einer solchen Hormongabe gemeinsam mit der Betroffenen unter Abwägung der individuellen Gegebenheiten, Risikofaktoren, Überwachungsmöglichkeiten und Kenntnis der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage zu erfolgen haben.

3 Meine eigene therapeutische bzw. präventive Vorgehensweise ist in Grundzügen in der ausführlicheren Abhandlung skizziert (s.u.).

Bei der Therapie klimakterischer Beschwerden für 3-4 Jahre erscheinen unter einer der heutigen Datenlage angepassten Vorgehensweise angesichts des Nutzens einer Östrogensubstitution die Behandlungsriskien äußerst gering (Einzelfälle unter 1000 Anwenderinnen). Für eine Fortsetzung der Substitution zur weiteren Primärprävention müssen trotz aller Optimierungsanstrengungen derzeit noch Restrisiken in Kauf genommen werden, vorwiegend bezüglich zusätzlicher Mammakarzinome.

Von vielen unserer Mitglieder wurde eine Kommentierung der neuesten Studien angefragt – dem komme ich mit diesem Editorial nach. Es stellt meine persönliche Interpretation dar, Ihr

Alexander Römmler, Präsident der GSAAM e.V.

Eine ausführliche Darstellung mit eingearbeiteter Literaturauswahl finden Sie unter www.gsaam.de

Ist der Jungbrunnen HRT Illusion?

Dr. med. Bernd Kleine-Gunk ist Chefarzt der Gynäkologie an der Euromed Clinic Fürth. Das Interview mit ihm führte Manfred Falkenberg.

Herr Dr. Kleine-Gunk, in der Million Women Study wurde für Hormonanwenderinnen eine deutliche Erhöhung des Mammakarzinom-Risikos festgestellt – wie sah das Studiendesign aus?



An der Studie waren über 1 Million Frauen zwischen 50 und 64 Jahren beteiligt, die an einem nationalen britischen Programm zum Brustkrebsscreening teilnahmen. 50% hatten eine Hormontherapie angewandt – mit völlig unterschiedlichen Präparaten: Östrogen-Gestagen-Kombinationen, Östrogen-Monotherapien – oral wie transdermal – und Tibolon. Die höchste Inzidenz an Brustkrebs ließ sich in der Östrogenen/Gestagengruppe nachweisen. Aber auch alle anderen Regime, sogar Tibolon, zeigten nach mehrjähriger Anwendung eine signifikante Erhöhung des Brustkrebsrisikos.

Gab es auch in dieser Studie methodische Mängel, wie z.B. bei der WHI?

Das Studiendesign ist natürlich ein völlig anderes, da es sich hierbei nicht um eine prospektive plazebokontrollierte Studie handelte. Die ungeheuere Zahl an untersuchten Patientinnen verleiht der Studie aber ein enormes Gewicht. Und sie beweist, dass man die Risiken eben nicht nur auf die Kombination equiner Östrogene mit MPA schieben kann.

Wie beurteilen Sie die heutige Situation – sind Frauen und Ärzte nicht doch zum radikalen Umdenken gezwungen?

Doch, das sehe ich so. Lange Zeit gab es eine Tendenz in der Gynäkologenschaft, die Wechseljahre als eine Hormonmangelkrankung darzustellen und daraus die Forderung Östrogen für alle – bis ins Grab abzuleiten. Dies ist nicht mehr haltbar. Die Hormonsubstitution ist halt nicht die Wiederherstellung natürlicher Verhältnisse. Sie ist eine pharmakologische Intervention mit Nutzen und Risiken.

Würde – vielleicht auch durch die Darstellung der Pharmaindustrie – mit der HRT ein wenig großzügig verfahren?

Der Einfluss der Pharmaindustrie, auch auf die Meinungsbildung unter Gynäkologen, ist sicherlich nicht weg zu diskutieren. Allerdings deutete vor wenigen Jahren ja auch noch vieles tatsächlich darauf hin, dass der breite Einsatz der Hormonsubstitution viele positive Effekte, gerade auch im Rahmen der Prävention hat, von der wir uns – auch im Rahmen der Anti-Aging Medizin – sehr viel versprochen haben.

Gerade seitens der GSAAM wird ja seit Jahren eine niedrig dosierte Substitution transdermal propagiert – ist das Nutzen-/Risikoprofil dabei günstiger?

Sicherlich ist es wichtig, dass eine Hormonsubstitution möglichst niedrig und individuell dosiert wird. Diese Forderungen gelten auch weiterhin. Sie wurden z.B. im Rahmen der WHI-Studie nicht berücksichtigt. Mit einer transdermalen Substitution lassen sich Dosisreduktion und Individualisierung sicherlich besser durchführen als mit fixen oralen Schemata. Allerdings sollte man nicht den Eindruck erwecken, eine transdermale Substitution sei ganz ohne Risiken.

Welche Konsequenzen treffen Sie persönlich – sehen Sie Alternativen?

Die Vorstellung, durch den Ersatz der fehlenden Hormone bei Frauen nach den Wechseljahren Gesundheit und Vitalität zu erhalten und degenerativen Erkrankungen vorzubeugen, hatte ja großen Charme. Nun ist uns aber die Illusion vom Jungbrunnen HRT scheinbar zerlegt worden. Es nutzt nichts, weiterhin zwanghaft an dieser Illusion festzuhalten und die verheerenden Studienergebnisse schön zu reden.

Trotzdem bestimmen weiterhin Arteriosklerose, Osteoporose und Alzheimer das Schicksal nach den Wechseljahren. Der Faktor Lifestyle muss in diesem Zusammenhang noch mehr betont werden; und hier leistet die Anti-Aging Medizin hervorragende Arbeit. Aber auch Statine oder Bisphosphonate bekommen einen neuen Stellenwert. Dies gilt auch für die Versorgungspraxis von Gynäkologen...

Herr Dr. Kleine-Gunk, vielen Dank für das interessante Gespräch

Ein Leben ohne Statine?

Seine erreichbare Lebensspanne zu verlängern, ist der Traum vieler; und tatsächlich ist es im Tiermodell gelungen, die normale Lebensspanne von Säugtieren allein durch eine veränderte Ernährung signifikant zu verlängern. Die entscheidende Maßnahme dabei war die deutliche Reduktion der Kalorienzufuhr. Neueste Daten bei Primaten legen nahe, dass dies auch beim Menschen funktionieren könnte. Verringerte Kalorienzufuhr reduziert das Körpergewicht und so das Risiko für damit assoziierte Erkrankungen wie Diabetes, Fettstoff-



wechselstörungen, arterielle Hypertonie etc. Eine Reduktion der Fettzufuhr würde darüber hinaus zu einem geringeren Risiko mancher Krebserkrankungen führen. Allerdings ist der genaue Mechanismus, wie die Kalorienreduktion zur Lebensverlängerung führt, noch nicht geklärt.

Kalorien- und Fettreduktion vermeidet Atherosklerose-Todesfälle

Eine zentrale Rolle spielt sicherlich die Hypercholesterinämie als einer der wichtigsten Risikofaktoren für Atherosklerose; denn deren Folgeerkrankungen wie KHK und Apoplex sind in den industrialisierten Ländern und zunehmend auch in den Staaten der Dritten Welt die häufigste Todesursache. So hat beispielsweise die MRFIT-Studie (Multiple Risk Factor Intervention Trial) in den USA an über 350.000 Männern gezeigt, dass ein Gesamtcholesterinspiegel von 300 mg/dl gegenüber 200 mg/dl mit einem vierfach erhöhten Risiko einher geht, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben. Und ein wichtiger Faktor in der Entstehung der Hypercholesterinämie ist die Ernährung. So hat z.B. die Seven Countries Study gezeigt, dass die Höhe des durchschnittlichen Cholesterinspiegels klar mit der Höhe der Fettzufuhr korreliert. Eine Ernährungsumstellung führt im Mittel zwar nur zu einer ca. 10%igen Senkung des atherogenen LDL-Cholesterins. Dennoch konnte in der Lyon Diet Heart Study gezeigt werden, dass die Umstellung auf mediterrane Kost mit weniger Fleisch

und Butter, mehr Obst, Gemüse, Fisch und Olivenöl, sowie einer deutlichen Erhöhung der Zufuhr an β -Linolensäure zu einer signifikanten, über 50%igen Senkung der Rate kardiovaskulärer Ereignisse führt. Ein Extrembeispiel ist die Lifestyle Heart Trial, in der mittels Koronarangiographie nachgewiesen wurde, dass eine Reduktion der Fettzufuhr auf 10%, mehr körperliche Aktivität, Nikotinkarenz und Entspannungsprogramme sogar zu einer Regression der Koronarsklerose führen können. Zahlreiche Studien haben auch gezeigt, dass ein moderater Alkoholkonsum von etwa einem alkoholischen Getränk pro Tag mit einem bis zu 50% niedrigeren Herzinfarkttrisiko assoziiert ist. Hier spielen jedoch mehrere Faktoren eine Rolle, und es scheint nicht unbedingt sinnvoll, Alkoholkonsum zu initiieren, um das Infarkttrisiko zu senken.

Anti-Aging Wirkung von Statinen

Die Heart Protection Study hat ergeben, dass – im Gegensatz zu Vitaminpräparaten – die Einnahme von Cholesterinsenkernden Medikamenten, den Statinen, zu einer signifikanten Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität um ca. ein Drittel und sogar zu einer signifikanten Reduktion der Gesamt-Todesrate führt. Zusammen mit den fünf weiteren prospektiven Studien, die seit 1994 veröffentlicht wurden, ist es unumstritten, dass die Cholesterinsenkung mit Statinen zu einer signifikanten Reduktion Atherosklerosebedingter Erkrankungen und damit der Todesrate führt. Möglicherweise haben die Statine über ihre pleiotropen Effekte im kardiovaskulären System, wie Verbesserung der Endothelfunktion und Herabsetzung

der Gerinnbarkeit hinaus weitere positive Eigenschaften. So konnte vor einigen Jahren in vitro und im Tiermodell gezeigt werden, dass sie zu einer Vermehrung der Knochensubstanz führen können. Anschließend wurden mehrere retrospektive Studien publiziert, die unter der Einnahme von Statinen eine bis zu 50% niedrigere Frakturrate zeigten, während dies bei anderen Lipidsenkern nicht der Fall war. Im Jahr 2000 wurden zwei retrospektive Studien veröffentlicht, die bei Patienten, die Statine eingenommen hatten, eine bis zu 70%ige Reduktion von Demenz bzw. Morbus Alzheimer zeigten. Die Ergebnisse bereits laufender prospektiver Studien zum Einfluss der Statine auf osteoporotische Frakturen bzw. kognitive Funktionen müssen abgewartet werden, bevor ein Einsatz der Statine auf diesen Gebieten diskutiert werden kann. Die Heart Protection Study und die vor kurzem publizierte PROSPER-Studie konnten bezüglich Osteoporose und Demenz keinen Vorteil der Statin-Therapie nachweisen.

Gesunde Ernährung fällt schwer

Ein Leben ohne Statine – bei einer extrem gesunden Lebensführung wäre ihr Einsatz vermutlich bei vielen Patienten verzichtbar: Denn epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine Ernährung mit reichlich Obst und Gemüse mit einer deutlich geringeren Rate an kardiovaskulären Erkrankungen einher geht. Jedoch zeigt die tägliche Praxis leider, dass ein solcher Eingriff in das Alltagsleben – und sei es nur die Umstellung der Ernährung auf mediterrane Kost – von den meisten Menschen entweder gar nicht gewünscht ist, oder aber auf Dauer nicht durchgehalten werden kann.

Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Dugi, Universitätsklinikum Heidelberg

Agenda

Die Anti-Aging Sprechstunde SEMINAR I (Einsteiger)	Kassel	03. – 04.	Okt. 2003
Die Anti-Aging Sprechstunde SEMINAR II (Fortgeschrittene)	Berlin	14. – 15.	Nov. 2003
Ausbildung Orthomolekular-Medizin des FOM (Teil IV) www.f-o-m.de	Osnabrück	15. – 16.	Nov. 2003
5. Lifestyle und Anti-Aging Kongress	Heidelberg	03. – 06.	Dez. 2003
Menopause/Andropause/Anti-Aging	Wien	04. – 06.	Dez. 2003
Anti-Aging Sprechstunde SEMINAR I (Einsteiger)	Düsseldorf	05. – 06.	März 2004
	Berlin	12. – 13.	Mai 2004
	München	25. – 26.	Juni 2004

Gefäßprotektion durch Sildenafil?

Erektile Dysfunktion (ED) ist oft ein Symptom einer fortschreitenden generellen Atherosklerose; bei vielen Patienten wird eine koronare Herzkrankheit oder Hypertonie durch dieses Symptom erst aufgedeckt. Dass Viagra® bei ED eine effektive Therapie darstellt, ist sicherlich erwiesen – jetzt wird eine Verbesserung der Endothelfunktion diskutiert. Die PDE-5-Blockade bewirkt höhere cGMP-Spiegel, die wiederum die Gefäßwirkungen von NO vermitteln. So konnte die Einnahme von 50mg Sildenafil bei Männern, die nach Herztransplantation einen Hypertonus entwickelt hatten, die endotheliale Funktion NO-abhängig deutlich bessern, berichteten amerikanische Wissenschaftler auf dem ACC in Chicago. In einer anderen Untersuchung konnte der Effekt auch unter 25mg/Tag Sildenafil bei Diabetikern mit ED gezeigt werden, er blieb auch über längere Zeit bestehen. Die verbesserte Gefäßelastizität wirkte sich auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz positiv aus: Es wurde eine leichte Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie ein Anstieg der Herzfrequenz, aber kein ungünstiger arrhythmogener Effekt beobachtet.

Die regelmäßige Einnahme von Viagra® ist also in Zukunft zur Prävention von Gefäßkrankungen denkbar.

NEWS**Nicht invasiver Multivitaminest bestimmt Antioxidanzien auf zellulärer Ebene**

Da sich das antioxidative Netzwerk ja in den Zellen abspielt, erfasst die Messung von Antioxidanzien im Plasma, z.B. an Lipidabbauprodukten, den antioxidativen Status oft nicht repräsentativ.

Auf Basis dieser Erkenntnisse wurde nun der neue Multivitaminest Pascoe® entwickelt, der in buccalen Mucosazellen die intrazelluläre Konzentration von Vitamin C, E, β-Carotin und Lykopin misst: In der Arztpraxis löst der Patient mit einer weichen Zahnbürste Zellen von seiner Wangenschleimhaut ab und gibt sie in eine spezielle Stabilisatorlösung – gerade antioxidative Substanzen sind sehr reaktionsfreudig und instabil. Nach dem Zentrifugieren werden die Zellen dann auf Trockeneis in ein Speziallabor transportiert. Im Labor werden die Fraktionen mit dem High Pressure Liquid Chromatographie-Verfahren von ihren Begleitstoffen abgetrennt und können dann per Fluoreszenzspektroskopie oder elektrochemisch quantifiziert werden.

Gegenüber gängigen Plasmatests bietet dieser Multivitaminest – neben der höheren Aussagekraft – auch praktische Vorteile: Es lässt sich bestimmen, an welcher Substanz ein Mangel besteht, und nach Supplementierung kontrollieren.

Anti-Aging Management in der Praxis: Verordnung von Anti-Aging-Präparaten

Neben Diagnostik und Beratung kann auch das Handling von Anti-Aging Präparaten lukrativ sein. Dabei sind allerdings einige wichtige Grundsätze zu beachten:

Im Rahmen der Therapiefreiheit darf ein Arzt alle Präparate verordnen, die er für den Patienten für wichtig erachtet. In Deutschland ist somit auch der Off-label use, also Arzneimittel außerhalb ihres Indikationsgebietes,



und die Verordnung von nicht zugelassenen Arzneimitteln gestattet – ein Beispiel wäre Wachstumshormon in der Anti-Aging Medizin. In diesem Fall muss der Arzt den Patienten unbedingt darüber

aufklären, dass das verordnete Präparat nicht entsprechend zugelassen ist und somit auch keine Ansprüche aus der Gefährdungshaftung gegen den pharmazeutischen Unternehmer geltend gemacht werden können. Die ausdrückliche Einwilligung sollte er vorsorglich dokumentieren.

Haftpflicht des Arztes nicht gefährdet

Eine Gefährdung des Haftpflichtversicherungsschutzes ist nicht zu befürchten, da er die Therapiefreiheit umfasst. Die Beweislast liegt im Ernstfall beim Patienten; er muss beweisen, dass der Arzt die Kontraindikation erkennen konnte und der Schaden kausal auf diese Medikation zurück zu führen ist. Das gilt allerdings nicht bei groben Behandlungsfehlern und z.B. bei hygienischen Mängeln des Präparates. Im Zweifel müssen Arzt und Apotheker sich kundig machen. Besonders bei fehlendem Beipackzettel sollte der Arzt den Patienten über Wirkungen und mögliche Nebenwirkungen möglichst genau informieren. Denn bei Komplikationen mit medizinisch nicht notwendigen Arzneimitteln kann er nicht geltend machen, er habe das Präparat notwendigerweise zur Abwehr einer Krankheit verschrieben.

Versand zum Eigenbedarf in der EU erlaubt

Nach § 43 Abs.1 des Arzneimittelgesetzes dürfen nur Apotheken gewerbemäßig Arzneimittel für den Endverbrauch in Verkehr bringen. Aber eine EU-Richtlinie besagt, dass sich jeder EU-Staatsbürger aus einem anderen Mitgliedsstaat Arzneimittel für den Eigenbedarf zuschicken lassen darf.

Bei Zustellung von Medikamenten durch Boten gilt folgendes:

Wird der Bote von der Apotheke beauftragt, ist eine Zustellung nur im begründeten Einzelfall möglich; der Endabnehmer dagegen kann frei entscheiden, ob er Boten beauftragt. So können vom Arzt verschriebene Medikamente auf dem Wege der Apothekeneinfuhr aus dem Ausland beschafft werden. Hat der Patient sich das Präparat ohne Verschreibung zuschicken lassen, ist die Kasse nicht verpflichtet, die Kosten zu erstatten. Im übrigen entfällt ab 1. Januar 2004 das Verbot des Versandhandels in Deutschland.

Präparateabgabe in der Praxis

Ärzte dürfen wegen des Apothekenmonopols in der Praxis grundsätzlich keine Medikamente abgeben, außer Ärztemuster. Es ist somit auch nicht erlaubt, Vitalstoffe, Diätmittel oder Kosmetika unter eigenem Namen zu verkaufen. Der Arzt darf aber im Rahmen einer Anti-Aging-Beratung bestimmte Anforderungen an ein Produkt skizzieren und darauf hinweisen, dass es in seinem Praxisshop oder Institut vorrätig ist. Dies gilt nur für Nahrungsergänzung, nicht für hormonhaltige Arzneimittel!

Praxisshop – Institut – GbR – GmbH

Jeder Arzt hat das Recht, als Nebenberuf Unternehmer zu sein, wenn es mit den ethischen Grundsätzen vereinbar ist. Die Gründung eines Gewerbeunternehmens neben einer freien Praxis ist also möglich. Die Einkünfte daraus sind dann gemäß § 15 EstG zu versteuern. Es werden Körperschaftsteuer, Umsatzsteuer und Gewerbesteuer fällig. Der Arzt fungiert als angestellter Geschäftsführer; das Ausführen von Heilkunde ist ausdrücklich verboten.

Bei der Namensgebung des Instituts darf

nicht der Eindruck erweckt werden, es handele sich um eine öffentliche wissenschaftliche Einrichtung. Auch darf nicht ohne weiteres die Bezeichnung Zentrum benutzt werden. Unter *Zentrum* ist eine betriebliche Einrichtung beträchtlicher Größe zu verstehen, nicht ein Praxisteil oder eine kleine Therapie-Abteilung.

Exakte Trennung erforderlich

Das Institut muss sich eindeutig von der Praxis abgrenzen, es darf keine organisatorische, finanzielle Abhängigkeit und keine gemeinsamen Gegenstände geben. Aber: Die Vermietung der Räume durch die Praxis an das Institut ist erlaubt, und umgekehrt kann das Institut Geräte und Räume zur Nutzung an die Praxis vermieten.

Die Kosten dafür und für Praxispersonal, das vom Institut genutzt wird, kann sich die Praxis – ohne Gewinne zu erzielen – ersetzen lassen.

Die Tätigkeit eines Instituts, einer GbR oder GmbH in den Praxisräumen selbst ist nur zu Sprechstundenfreien Zeiten erlaubt; während der Sprechzeiten muss eine räumliche Trennung bestehen: In einer Einzelpraxis genügt allerdings ein von der Praxis zugänglicher eigener Raum, in den dann der Mitarbeiter, der die Produkte verkauft, mit dem Käufer gehen muss. Die Buchhaltung ist aber strikt von ärztlichem Honorar und Praxiskosten zu trennen.

In einer Gemeinschaftspraxis muss der gesamte gewerbliche Handel aus der Praxis ausgelagert werden.

Steuerliche Gefahren bei der Abrechnung lauern

Bei jeder ärztlichen Leistung muss geprüft werden, ob sie zum Zweck der Diagnose oder Heilung von Gesundheitsstörungen durchgeführt wird. Ist dies der Fall, ist die Leistung umsatzsteuerfrei – allein zur Entlastung der Sozialversicherungsträger –, ansonsten ist sie umsatzsteuerpflichtig!

Beispiele für eine Ambivalenz in der Anti-Aging Medizin sind Muskelfettmessung, Osteoporosescanner, Age-Scan etc. sowie kosmetische Maßnahmen.

Diese Leistungen müssen von vorn herein durch getrennte Buchhaltung strikt von den umsatzsteuerbefreiten ärztlichen getrennt werden. Ansonsten droht eine Nachforderung vom Finanzamt, alle ihre Leistungen mit 16% Umsatzsteuer zu beladen, sie werden so zu sagen infiziert.

Vom Patienten können Sie dann nichts mehr nachfordern – es gilt der Grundsatz, dass die Mehrwertsteuer in Rechnungen ohne weitere Angaben schon enthalten ist.

Laborleistungen aus Abschnitt M II, Basislabor, können auch extern bezogen und wie eine persönlich erbrachte Leistung liquidiert werden, auch wenn dabei Gewinne erzielt werden. Dadurch entsteht keine gewerbesteuerliche Infektion.

O III-Laborleistungen müssen auch bei Anti-Aging Maßnahmen unbedingt im Eigenlabor erbracht werden, wenn sie in Rechnung gestellt werden. Einge kaufte Leistungen müssen als solche gekennzeichnet sein und dürfen nicht mit Aufschlägen versehen sein. Ansonsten besteht der Tatbestand des Betruges und die Gefahr der gewerbesteuerlichen Infektion. Rückvergütungen von Apotheken, Pharmaversand oder Laborbetreibern an verschreibende Ärzte sind sittenwidrig und für beide Seiten als Straftat einzuordnen.

Tätigkeit und Liquidation differenzieren

Die Tätigkeit in einem Institut ist durch die Person geprägt. Tritt ein Arzt unter der Bezeichnung Arzt auf, z.B. in einem Kosmetikstudio, berät und behandelt dort, ist dies eine verbotene heilkundliche Tätigkeit. Das heißt: Vorträge, Verkauf, Age-Scan können z.B. durch die MTA im Institut erfolgen – Blutabnahme, Laboruntersuchungen, Age-Scan durch den Arzt müssen in der Praxis stattfinden. In der Praxis erfolgt die Liquidation zwingend nach GOÄ, Pauschalen sind verboten. Im Institut ist hingegen die Abrechnung nach GOÄ verboten, Festpreise oder Pauschalen sind erlaubt. Aber es besteht, z.B. beim Labor-Check, den das Institut billig einkaufen kann, keine Erstattungsfähigkeit durch die PKV.

Heilkunde im Institut ist nur bei Anmeldung als konzessionierte Privat-Krankenanstalt möglich, bei der die Einrichtung einer Klinik entspricht, z.B. mit Betten und Übernachtung.

(Nach einem Vortrag von Dr. med. Wolf Bleichrodt, München)

Als weitere Kapitel zum Management von Anti-Aging Leistungen in der Praxis lesen Sie in den nächsten Ausgaben des GSAAM-Newsletters:

- Abrechnung von A-A-Leistungen
- Berufsrechtliche Probleme
- Qualitätsmanagement

Sichere und stressfreie Verhütung mit Hormonpflaster

Nun hat die transdermale Hormon-Applikation auch die jungen Frauen erreicht: Seit neuestem gibt es Evra®, das Pflaster zur Verhütung. Wirkstoffe wie in der Pille, Ethinylestradiol und Norelgestromin erreichen nach Aufkleben des Pflasters schnell die erforderliche Serumkonzentration. Ein Pflaster ist für sieben Tage vorgesehen; die Frau braucht also nur einmal pro Woche an ihre Verhütung zu denken. Nach drei Wochen ist Pause. Am besten sollte die Frau das Pflaster immer am selben Wochentag wechseln; bei Vergessen besteht aber für zwei Tage Sicherheit. Weitere Vorteile gegenüber der Pille: Keine Unsicherheit bei gastrointestinalen Störungen, kein First Pass-Effekt in der Leber und somit keine Wechselwirkungen, z.B. mit Tetrazyklinen. Geklebt wird das Pflaster auf Bauch, Rücken, Gesäß oder Oberarm, die Klebeigenschaft hat Härte tests beim Schwimmen, bei schweißtreibendem Sport und sogar in der Sauna bestanden.

Ginkgo verbessert Feinmotorik und Ballgefühl

Als Wirkmechanismus des Ginkgo-Extrakts (Tebonin®) bei demenziellen Erkrankungen kristallisiert sich die Stabilisierung der Mitochondrien heraus. Um den Effekt von Ginkgo unter komplexen feinmotorischen Abläufen und hohen mentalen Anforderungen zu überprüfen, wurde jetzt die Wirkung auf Stimmung und Feinmotorik von Golfspielern analysiert. Wer profitiert vom Ginkgo-Extrakt in seiner Golflistung?

Sechs Wochen erhielten 35 Golfspieler jeden Handicaps, geistig gesunde Männer und Frauen zwischen 50 und 70, täglich 240mg EGb 761®, die gleiche Anzahl Placebo. Probanden, die zu Beginn eine schlechtere Stimmungslage und unregelmäßigere feinmotorische Leistungen aufwiesen, verbesserten sich in ihrer Golflistung – und ihrer emotionalen Verfassung – deutlich.

Dies stützt die Annahme, dass eine möglichst frühzeitige Therapie bei Patienten mit Hirnleistungsstörungen einen Benefit für die mentale Leistung erwarten lässt.

Impressum:**Herausgeber:**

German Society of Anti-Aging Medicine
GSAAM e.V.

Josephshospitalstr. 15 · 80331 München

Tel.: (0)89/74 3578 92 · Fax: (0)89/74 3578 91

e-mail: info@gsaam.de

www.gsaam.de

Geschäftsstelle:

Dipl.-Betriebsw. Jürgen J. Weilers

Redaktion:

Manfred Falkenberg (V.i.S.d.P.)

Tel./Fax: (0)89/27 77 90 62

e-mail: falkenberg11@aol.com

Satz / Druck:

Offsetdruck H. Lesser · 85235 Odelzhausen