

Inhalt

Endres, S., Scriba, P. C. <i>Vorwort</i>	927	IV. Motilität	
I. Hepatologie (Teil 1)		Malferttheiner, P. <i>Gastroösophageale Refluxkrankheit und H. pylori-Infektion: Rolle neuer Protonenpumpeninhibitoren</i>	943
Zeuzem, S. <i>Kombinationstherapie der chronischen Virushepatitis C</i>	928	Müller-Lissner, S. <i>Ätiologie, Definition und Therapie des Reizdarmsyndroms</i>	944
Manns, M. P. <i>Aktuelle Therapie der chronischen Virushepatitis B</i>	930	Allescher, H. D. <i>Botulinum-Toxin: Wirkgrundlage und Stellenwert in der Therapie</i>	945
Gerbes, A. L. <i>Medikamentöse Therapie bei Aszites und hepatorenalem Syndrom</i>	931	V. Gastroenterologische Onkologie (Teil 1)	
II. Hepatologie (Teil 2)		Schmid, R. M. <i>Signaltransduktion des Pankreaskarzinoms: Ansatzpunkte für die Therapie</i>	946
Kramer, W. <i>Enterohepatic Circulation of Bile Acids in Lipid Therapy</i>	933	Galle, P. R. <i>Neue Zytostatika in der Therapie des kolorektalen Karzinoms</i>	947
Kullak-Ublick, G. A. <i>Rolle von nukleären Rezeptoren beim hepatischen und intestinalen Medikamententransport</i>	933	Reinacher-Schick, A. et al. <i>5-ASA-Präparate zur Prävention des Kolonkarzinoms</i>	948
von Weizsäcker, F. <i>Zelltherapie in der Hepatologie</i>	935	Endres, S. et al. <i>Dendritische Zellen und CpG-Oligonukleotide in der Immuntherapie experimenteller gastrointestinaler Tumore</i>	950
III. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen		VI. Gastroenterologische Onkologie (Teil 2)	
Stange, E. F. <i>Immunsuppression bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen</i>	936	Wiedenmann, B. <i>Therapie der neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP)</i>	953
Schreiber, S. <i>Strategien gegen Tumor-Nekrose-Faktor</i>	938	Blum, H. E. <i>Medikamentöse Therapie und Prävention des hepatozellulären Karzinoms</i>	954
Siegmund, B. <i>Anti-Interleukin-18-Strategien zur Therapie der Colitis im Tiermodell</i>	939	Wolf, H. <i>Tyrosinkinase-Inhibition mit Imatinib bei chronisch-myeloischer Leukämie und gastrointestinalen Stromatotumoren</i>	958
Folwaczny, C. <i>Probiotika und chronisch entzündliche Darmerkrankungen</i>	941	Alphabetisches Autorenverzeichnis	960

Vorwort

Stefan Endres und Peter C. Scriba

Medizinische Klinik Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Wenn beim Thema unseres Symposiums von Perspektiven die Rede ist, so bringt dies zum Ausdruck, daß wir uns eine Darstellung des Erwartungshorizontes und eine lebhafte Diskussion über die Zukunft wünschen. Natürlich muß man dabei vom gesicherten Fortschritt im Bereich der gastroenterologischen Pharmakotherapie ausgehen. Die Pharmakotherapie in der Gastroenterologie umfaßt das ganze Spektrum von anti-infektiven, anti-entzündlichen, anti-neoplastischen und metabolisch aktiven Wirkstoffen. Neue Befunde in der Signaltransduktion eröffnen neue Therapieansätze. Eine zukunftsgerichtete Diskussion erscheint uns aber unverzichtbar. Wirksamkeit unter Idealbedingungen (efficacy) bzw. unter Alltagsbedingungen (effectiveness) wird mehr und mehr vor dem Hintergrund der Nutzen/Kostenbeziehung gesehen. Und wenn Disease-Management-Programme oder sogar Leitlinien formuliert werden, hat mancher heute die Ökonomie durchaus im Hinterkopf. Dennoch: Einer Eingliederung neuer Ansätze in den Kanon der angemessenen Methoden muß zunächst einmal die Entwicklung neuer Methoden vorausgehen, und dafür brauchen wir Visionen und Perspektiven.

Die Mainzer Akademie ist traditionell der Interdisziplinarität verpflichtet. Zwei Tage lang darf die Paul-Martini-Stiftung zu Gast sein. In diesem Jahr kommt das breite und auch schon wieder heterogene Gebiet der Gastroenterologie zu Wort, welches schon in sich Interdisziplinarität bietet. Die Paul-Martini-Stiftung versteht sich darüber hinaus als Mittler und bietet die Diskussion zwischen universitärer und industrieller Forschung an. Daher werden auch in diesem Jahr an der Mainzer Tagung Wissenschaftler aus den Universitäten und aus der Industrie sowie Sachverständige aus Ministerien, Behörden und Verbänden teilnehmen. In diesem Sinne wünschen wir dem Auditorium zwei anregende Tage.

Wir danken Frau Max und Herrn Dr. Throm für ihren großen Einsatz bei der Vorbereitung des Symposiums sowie dem Vorstand der Paul-Martini-Stiftung ebenso wie dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) für die großzügige Unterstützung.

I. Hepatologie (Teil 1)

Kombinationstherapie der chronischen Virushepatitis C

Stefan Zeuzem

Klinik für Innere Medizin II mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar

Etwa 500 000 bis 800 000 Menschen sind allein in Deutschland mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) infiziert. Im Mittel 30 Jahre nach der Infektion entwickeln Patienten eine Leberzirrhose. Die HCV-Genotypen haben nach überwiegender Einschätzung keinen Einfluß auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Für Patienten mit einer HCV-assoziierten Leberzirrhose ist das Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) deutlich erhöht.

Ziele einer antiviralen Therapie

Als primäres Therapieziel einer antiviralen Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C gilt heute der fehlende Nachweis Hepatitis C-spezifischer RNA im Serum sechs Monate nach Therapieende mittels eines sensitiven molekularen Nachweisverfahrens. Langzeituntersuchungen bestätigten, daß bei über 95% der Patienten von einer dauerhaften Viruseradikation ausgegangen werden kann. Histologisch ist der fehlende HCV-RNA-Nachweis am Ende der antiviralen Therapie von einer deutlichen Verringerung der entzündlichen Aktivität und auch von einem Rückgang der Fibrose begleitet.

Dynamik der Hepatitis C-Virusreplikation

Bei einer Gabe eines Standardinterferons jeden 2. Tag (bzw. dreimal pro Woche) kann insbesondere in der ersten Therapiewoche ein Anstieg der Virämie an den behandlungsfreien Tagen beobachtet werden. Dies kann durch die kurze Halbwertszeit des Interferon- α (8 h) sowie die kurze Halbwertszeit der Hepatitis C Virionen (< 5 h) erklärt werden. Zudem ergeben sich am Tag der Injektion eines Standard-Interferons sehr hohe Interferon-Spitzenkonzentrationen. Diese Konzentrationsspitzen korrelieren klinisch mit der Ausprägung des Nebenwirkungsprofils von Interferonen, wie z. B. der grippeähnlichen Symptomatik, mit Niedergeschlagenheit, Fie-

ber, Kopfschmerzen. Die Hepatitis C Viruskinetiken sowie das Nebenwirkungsprofil legten die Entwicklung langwirksamer Interferone nahe.

Pegylierte Interferone

Polyethylenglykole (PEG) sind nichttoxische, biologisch inerte Polymere, die an Proteine konjugiert, deren Halbwertszeit verlängern. Die Pegylierungstechnik, Größe des PEG sowie Bindungsstärke sind für physikalische Eigenschaften, Pharmakokinetik und -dynamik von Bedeutung. Zwei verschiedene pegylierte Formen von Interferon- α sind entwickelt worden. Interferon- α 2a wurde mit einem 40 kDa verzweigt-kettigen Methoxy-PEG-Molekül kovalent gebunden; Interferon- α 2b mit einem 12 kDa linear aufgebauten PEG Molekül konjugiert. Die (Eliminations-)Halbwertszeit des Standard-Interferons wird von 8 Stunden auf 60–80 Stunden (Peginterferon- α 2a) bzw. 30–40 h (Peginterferon- α 2b) verlängert. Die Pegylierung von Interferon- α verringert die renale Clearance. Tierexperimentelle Befunde zeigen, daß Peginterferon- α 2a im Gegensatz zu nicht modifiziertem Interferon- α und pegyliertem Interferon- α 2b kaum noch über die Niere, sondern vorwiegend hepatisch metabolisiert wird, so daß eine Niereninsuffizienz von untergeordneter Bedeutung bei der Anwendung von Peginterferon- α 2a ist. Pegylierte Interferone werden nur einmal pro Woche s.c. appliziert und erzielen deutlich gleichmäßigere Wirkspiegel als die Applikation von nicht modifizierten Standard-Interferonen jeden oder jeden zweiten Tag. Aufgrund der unterschiedlichen PEG-Molekülgröße resultieren Unterschiede im Verteilungsvolumen der beiden pegylierten Interferone. Peginterferon- α 2a wird daher bei Erwachsenen fest mit 180 μ g/Woche, Peginterferon- α 2b körperrgewichtszugeordnet mit 1,0–1,5 μ g/kg/Woche dosiert. Pegyliertes Interferon alfa-2a wird als Fertigspritze vertrieben, während pegyliertes Interferon alfa-2b aus Stabilitätsgründen

erst kurz vor der Injektion aufgelöst werden kann. Dies ist allerdings bei Verwendung eines Zweikammer Interferon-Pens einfach zu handhaben.

Kombinationstherapie Peginterferon- α 2a plus Ribavirin

In einer 3-armigen zulassungsrelevanten Studie für Peginterferon- α 2a wurde (A) die Kombination Standard-Interferon (3×3 MU/Woche für 48 Wochen) plus Ribavirin (1000–1200 mg/Tag) gegen (B) eine (Mono)therapie mit Peginterferon- α 2a (180 μ g/Woche für 48 Wochen) plus Placebo bzw. (C) eine Behandlung mit Peginterferon- α 2a in einer Dosierung von 180 μ g/Woche für 48 Wochen in Kombination mit Ribavirin (1000–1200 mg/Tag) verglichen. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten lagen für die Standard-Kombinationstherapie (A) bei 44 % und für die Monotherapie mit Peginterferon- α 2a (B) bei 29 %. In der Kombinationstherapie Peginterferon- α 2a plus Ribavirin (C) konnte bei 56 % der Patienten am Ende der Nachbeobachtungsperiode keine HCV-spezifische RNA nachgewiesen werden. Patienten, die mit dem Genotyp HCV-1 infiziert waren, erzielten mit der Kombinationstherapie Peginterferon- α 2a plus Ribavirin dauerhafte virologische Ansprechraten von 46 % im Vergleich zu 36 % mit der Kombination Standard-Interferon plus Ribavirin.

In einer weiteren randomisierten Studie wurde die Therapiedauer (24 vs. 48 Wochen) sowie die Ribavirin-Dosis (800 mg vs. 1000–1200 mg/Tag) prospektiv evaluiert. Für Patienten mit einer Infektion mit dem Genotyp HCV-1 zeigten sich die besten dauerhaften virologischen Ansprechraten bei einer Therapie über 48 Wochen und einer hohen Ribavirin-Dosis von 1000–1200 mg/Tag (51 %). Hingegen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Patienten mit Genotyp HCV-2,3 Infektion. Aus dieser Studie leitet sich für das pegylierte Interferon- α 2a bei HCV-2,3 infizierten Patienten die Empfehlung ab, nur für 24 Wochen mit einer Ribavirin-Dosis von 800 mg/Tag zu behandeln. Aus dieser Studie ergibt sich keine Empfehlung, die Höhe der Viruslast vor Therapiebeginn für die vorgesehene Therapiedauer mit zu berücksichtigen.

Kombinationstherapie Peginterferon- α 2b plus Ribavirin

In der zulassungsrelevanten Studie für pegyliertes Interferon- α 2b wurde (A) die Kombination Standard-Interferon (3×3 MU/Woche für 48 Wochen) plus Ribavirin (1000–1200 mg/Tag) gegen (B) eine Behandlung mit Peginterferon- α 2b (1,5 μ g/kg/Woche für 4 Wochen, dann 0,5 μ g/kg/Woche für 44 Wochen) plus Ribavirin (1000–1200 mg/Tag) bzw. (C) eine Behandlung mit Peginterferon- α 2b in einer Dosierung von 1,5 μ g/kg/Woche für 48 Wochen in Kombination mit Ribavirin (800 mg/Tag) verglichen. Während die dauerhaften virologischen Ansprechraten zwischen den Gruppen, die mit Standardinterferon bzw. mit der niedrigeren Peginterferon- α 2b Dosis plus Ribavirin behandelt wurden, keine Unterschiede aufwiesen, konnten die dauerhaften virologischen Ansprechraten durch eine Therapie mit 1,5 μ g/kg/Woche Peginterferon- α 2b plus Ribavirin gegenüber der Therapie mit Standardinterferon plus Ribavirin signifikant verbessert werden (54 % vs. 47 %; $P = 0,03$). In der Genotyp-bezogenen Analyse zeigte sich, daß insbesondere Patienten mit einer HCV-1-Infektion mit einer Virämie vor Therapiebeginn von $\leq 2 \times 10^6$ Kopien/ml ($\sim 800\,000$ IU/ml) von der Therapie mit 1,5 μ g/kg Peginterferon- α 2b profitieren.

Patienten, die mit 1,5 μ g/kg Peginterferon- α 2b pro Woche behandelt wurden, erhielten Ribavirin in einer festen Tagesdosis von 800 mg. Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 75 kg hatten bessere virologische Ansprechraten als Patienten > 75 kg Körpergewicht. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten der mit 1,5 μ g/kg/Woche Peginterferon- α 2b behandelten Patienten lag bei 50 % wenn die tägliche Ribavirin-Dosis unter 10,6 mg/kg (10,6 mg/kg entspricht einer 800 mg Tagesdosis bei einem 75 kg schweren Patienten) und bei 61 % wenn die körperlagerbezogene Ribavirin-Tagesdosis über 10,6 mg/kg lag. Diese Ergebnisse werden in zur Zeit laufenden Studien prospektiv überprüft.

Aktuelle Therapie der chronischen Virushepatitis B

Michael P. Manns

Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover

Die Hepatitis B-Virusinfektion wird in Abhängigkeit der Immunität in 5 bis 90 % zu einer chronischen Infektion. Im Falle der Chronifizierung kommt es in Abhängigkeit der Kontrolle des Hepatitis B-Virus zu einer progredienten Lebererkrankung mit der Folge einer Leberzirrhose und letztlich dem chronischen Leberversagen, welches dann nur noch mittels Transplantation behoben werden kann. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B ist das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms deutlich erhöht. Bei Vorliegen von Hepatitis B surface-Antigen (HBsAg) und Hepatitis B envelope-Antigen (HBeAg) ist das Risiko mit ca. 10 % über 10 Jahre anzunehmen. Eine Therapie der viralen Hepatitis B ist daher in vielen Fällen sinnvoll.

Eine Behandlung erscheint nicht erforderlich wenn die Hepatitis B mit normalen Transaminasen einhergeht und die Virusreplikation niedrig ist. Erhöhte Transaminasen und hohe Viruslast sind vermutlich Risiken für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms, wogegen das Risiko einer Zirrhoseentwicklung allein von der entzündlichen Aktivität abhängt. Zur Therapie der Hepatitis B stehen Interferon alpha und Lamivudine sowie seit September 2002 in den USA auch Adefovir als zugelassene Medikamente zur Verfügung.

Therapie der Hepatitis B mit „Interferon“

Bei der Anwendung von Interferon alpha können verschiedene Wirkungen unterschieden werden: 1. die vermehrte Expression von Membranproteinen, 2. ein antiviraler Effekt, 3. eine immunmodulatorische Wirkung, 4. ein antineoplastischer Effekt und 5. eine antifibrotische Wirkung. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkungsmechanismen, muß eine Vielzahl von relativen und absoluten Kontraindikationen einer Interferon-Therapie beachtet werden. Absolute Kontraindikationen sind beispielsweise die Diagnose einer gegebenenfalls lebensbedrohlichen Autoimmunerkrankung (z. B. Autoimmunhepatitis, Thyreoiditis), das Vorliegen einer Depression oder einer bakteriellen Infektion.

Nebenwirkungen sind bei einer Interferon alpha-Therapie häufig. Daher sollten Patienten, die sich einer

Therapie mit Interferon unterziehen, unter engmaschiger fachärztlicher Kontrolle stehen. Die häufigste Nebenwirkung ist die dosisabhängige grippeähnliche Symptomatik, die aus Kopfschmerzen, Müdigkeit, Fieber, Gelenk- und Gliederschmerzen besteht. Eine ausgeprägte Symptomatik besteht meist nur zu Beginn der Therapie. Die Beschwerden können durch die begleitende Gabe von Paracetamol gemindert werden. Ernsthaftige Nebenwirkungen stellen besonders psychiatrische Komplikationen (Depression, Suizidalität), eine Depression des Knochenmarks oder das Neuauftreten einer therapieinduzierten Autoimmunerkrankung dar. Stellen sich diese Nebenwirkungen ein, müssen die Dosis reduziert, die Fortsetzung der Therapie hinterfragt bzw. die Therapie abgesetzt werden.

Die Auswertung verschiedener Studien hat gezeigt, daß für die Interferon-Behandlung dieser Erkrankung eine direkte Dosis-Wirkungsbeziehung besteht. Dies bedeutet, daß eine höhere Interferon-Dosierung mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Elimination von HBeAg und somit Inaktivierung der Erkrankung einhergeht. Entsprechend der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sollte eine Dosis von 3×5 Mio I.E. oder 3×6 Mio I.E./Woche für 6 Monate verabreicht werden, in den USA ist eine Dosis von 3×10 Mio IU pro Woche s.c. üblich. Möglicherweise wird pegyliertes Interferon auch für die Hepatitis B eine höhere Wirksamkeit aufweisen, wie dies für Hepatitis C gezeigt wurde.

Die Indikation zur Interferon-Therapie wird bei chronischer Hepatitis B gestellt, wenn die Transaminasen das 1,5-2fache der Norm betragen, in der Histologie Zeichen von entzündlicher Aktivität bestehen und die HBV-DNA im Serum signifikant detektierbar ist.

Die Ansprechrate liegt zwischen 30 und 40 %, eine Elimination von HBsAg ist bei etwa 10 % der Patienten zu beobachten. Positive prädiktive Marker für das Ansprechen einer Interferon-Therapie sind ein kurzer Krankheitsverlauf, weibliches Geschlecht, hohe entzündliche Aktivität, d. h. Transaminasenwerte über 200 U/L ohne Vorliegen einer Zirrhose und niedrige bis mittelgradige virale Replikation (HBV-DNA unter 200 pg/ml). Geringere Erfolgsaussichten haben Patienten mit perinataler Hepatitis B Infektion, mit einer anti HBe-

positiven Hepatitis B Mutante oder fortgeschrittener Zirrhose.

Liegen extrahepatische Manifestationen – wie eine Hepatitis B-assoziierte Glomerulonephritis – vor, kann bei einigen Patienten die Progredienz der Erkrankung beim Ansprechen der Interferon-Therapie gestoppt werden. Im Verlauf kommt es bei einem Teil der Patienten zu einer Verbesserung der renalen Funktion, während die Erkrankung bei Patienten, die nicht auf die Interferon-Gabe ansprechen, progredient fortschreitet.

Therapie der Hepatitis B mit Nukleosidanaloga (z. B. Lamivudine, Adefovir, etc.)

Die Entwicklungen der letzten Jahre brachten für Patienten mit chronischer Hepatitis B-Infektion neue Perspektiven. Ein Nukleosidanaloga der 2. Generation – Lamivudine – wurde für Patienten mit chronischer Hepatitis B zugelassen. Lamivudine führt zu einer starken und schnellen Hemmung der HBV-Replikation. Die Therapie mit Lamivudine 100 mg oral pro Tag wird sehr gut vertragen. Die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen entsprach in Studien denen von Placebo. Problem der Therapie mit Lamivudine ist die Entwicklung von Resistenzen, die zum Versagen der Therapie führen können. Mutationen vor allem in der YMDD-Region des Gens der HBV-Polymerase treten bei etwa 20 % der behandelten Patienten pro Jahr auf.

Falls eine Mutation gegenüber Lamivudine auftritt, steht heute mit Adefovir eine Alternative zur Verfügung,

die wirksame Dosis liegt bei 10 mg oral pro Tag. Die bei höheren Dosierungen im Rahmen der HIV-Behandlung beobachteten Kreatininerhöhungen werden bei 10 mg nicht beobachtet. Dies ist ein Nukleosidanaloga, abgeleitet von Cidofovir (Zur Behandlung von Cytomegalovirus-Infekten), mit hoher Wirksamkeit gegen das Hepatitis B-Virus und seine auf Lamivudine resistenten Mutanten. Mutationen wurden unter Therapie bisher nicht beobachtet. Adefovir wurde im September 2002 in den USA zugelassen, im Laufe des Jahres 2003 kann mit der Zulassung in Europa gerechnet werden, es wird dann auch in Europa für die Primärtherapie zur Verfügung stehen. Bei Patienten mit Lamivudine resistenten Mutanten ist es bereits jetzt möglich, Adefovir im Rahmen eines „Early Excess Programms“ zu erhalten.

Darüber hinaus sind weitere antivirale Medikamente in verschiedenen Phasen der klinischen Entwicklung, wie Entecavir, Clevudine, Telbivudine (LdT) und andere Nukleosidanaloga.

Internationale Konsensuskonferenz der European Association for the Study of the Liver (EASL) zur Hepatitis B

Am 13.–14. September 2002 fand in Genf eine Internationale Konsensuskonferenz zur Hepatitis B statt, die von der European Association for the Study of the Liver veranstaltet wurde. Zum Zeitpunkt dieses Symposiums, im November 2002, sollte das Konsensusstatement der EASL Jury unter www.easl.ch im world wide web einsehbar sein.

Medikamentöse Therapie bei Aszites und hepatorenalem Syndrom

Alexander L. Gerbes

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Aszites und hepatorenales Syndrom bei Leberzirrhose sind nicht Ausdruck primärer Nierenfunktionsstörung, sondern Folge hämodynamischer Veränderungen.

Portale Hypertension, periphere Vasodilatation und vermindertes effektives Blutvolumen führen zu einer Gegenregulation mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, der Sympatikusaktivität und Er-

höhung von Vasopressin. Daher muß bei der Therapie darauf geachtet werden, keine weitere Reduktion des effektiven Blutvolumens zu verursachen. Dies gilt für die übliche stufenweise diuretische Kombinationstherapie aus Aldosteron-Antagonist und Schleifendiuretikum. Insbesondere muß eine bruske Reduktion des effektiven Blutvolumens nach großvolumiger therapeutischer Aszitespunktion (Parazentese) vermieden werden.

positiven Hepatitis B Mutante oder fortgeschrittener Zirrhose.

Liegen extrahepatische Manifestationen – wie eine Hepatitis B-assoziierte Glomerulonephritis – vor, kann bei einigen Patienten die Progredienz der Erkrankung beim Ansprechen der Interferon-Therapie gestoppt werden. Im Verlauf kommt es bei einem Teil der Patienten zu einer Verbesserung der renalen Funktion, während die Erkrankung bei Patienten, die nicht auf die Interferon-Gabe ansprechen, progredient fortschreitet.

Therapie der Hepatitis B mit Nukleosidanaloga (z. B. Lamivudine, Adefovir, etc.)

Die Entwicklungen der letzten Jahre brachten für Patienten mit chronischer Hepatitis B-Infektion neue Perspektiven. Ein Nukleosidanalogen der 2. Generation – Lamivudine – wurde für Patienten mit chronischer Hepatitis B zugelassen. Lamivudine führt zu einer starken und schnellen Hemmung der HBV-Replikation. Die Therapie mit Lamivudine 100 mg oral pro Tag wird sehr gut vertragen. Die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen entsprach in Studien denen von Placebo. Problem der Therapie mit Lamivudine ist die Entwicklung von Resistenzen, die zum Versagen der Therapie führen können. Mutationen vor allem in der YMDD-Region des Gens der HBV-Polymerase treten bei etwa 20 % der behandelten Patienten pro Jahr auf.

Falls eine Mutation gegenüber Lamivudine auftritt, steht heute mit Adefovir eine Alternative zur Verfügung,

die wirksame Dosis liegt bei 10 mg oral pro Tag. Die bei höheren Dosierungen im Rahmen der HIV-Behandlung beobachteten Kreatininerhöhungen werden bei 10 mg nicht beobachtet. Dies ist ein Nukleosidanalogen, abgeleitet von Cidofovir (Zur Behandlung von Cytomegalovirus-Infekten), mit hoher Wirksamkeit gegen das Hepatitis B-Virus und seine auf Lamivudine resistenten Mutanten. Mutationen wurden unter Therapie bisher nicht beobachtet. Adefovir wurde im September 2002 in den USA zugelassen, im Laufe des Jahres 2003 kann mit der Zulassung in Europa gerechnet werden, es wird dann auch in Europa für die Primärtherapie zur Verfügung stehen. Bei Patienten mit Lamivudine resistenten Mutanten ist es bereits jetzt möglich, Adefovir im Rahmen eines „Early Excess Programms“ zu erhalten.

Darüber hinaus sind weitere antivirale Medikamente in verschiedenen Phasen der klinischen Entwicklung, wie Entecavir, Clevudine, Telbivudine (LdT) und andere Nukleosidanaloga.

Internationale Konsensuskonferenz der European Association for the Study of the Liver (EASL) zur Hepatitis B

Am 13.–14. September 2002 fand in Genf eine Internationale Konsensuskonferenz zur Hepatitis B statt, die von der European Association for the Study of the Liver veranstaltet wurde. Zum Zeitpunkt dieses Symposiums, im November 2002, sollte das Konsensusstatement der EASL Jury unter www.easl.ch im world wide web einsehbar sein.

Medikamentöse Therapie bei Aszites und hepatorenalem Syndrom

Alexander L. Gerbes

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Aszites und hepatorenales Syndrom bei Leberzirrhose sind nicht Ausdruck primärer Nierenfunktionsstörung, sondern Folge hämodynamischer Veränderungen.

Portale Hypertension, periphere Vasodilatation und vermindertes effektives Blutvolumen führen zu einer Gegenregulation mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, der Sympatikusaktivität und Er-

höhung von Vasopressin. Daher muß bei der Therapie darauf geachtet werden, keine weitere Reduktion des effektiven Blutvolumens zu verursachen. Dies gilt für die übliche stufenweise diuretische Kombinationstherapie aus Aldosteron-Antagonist und Schleifendiuretikum. Insbesondere muß eine bruske Reduktion des effektiven Blutvolumens nach großvolumiger therapeutischer Aszitespunktion (Parazentese) vermieden werden.

Dies kann durch Infusion von Plasmaexpandern am Ende der Parazentese erfolgen. Hierbei scheint Albumin Vorteile gegenüber Dextran bzw. Gelatine aufzuweisen.

Das hepatorenale Syndrom ist Folge maximaler hämodynamischer Veränderungen mit renaler Vasokonstriktion. Nach einer internationalen Konsensuskonferenz wird der Typ II mit einer konstant eingeschränkten Nierenfunktion unterschieden vom hepatorenalen Syndrom Typ I. Hierbei kommt es innerhalb von 2 Wochen zu einer Verminderung der Nierenfunktion um über die Hälfte. Das hepatorenale Syndrom Typ I hat eine extrem schlechte Prognose mit 3-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von unter 10 %. Lebertransplantationen bzw. transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) stellen wirksame Verfahren zur Behandlung des hepatorenalen Syndroms dar, sind jedoch häufig nicht verfügbar bzw. durch die sehr eingeschränkte Leberfunktion kontraindiziert.

In dieser Situation liegen vielversprechende erste Daten mit Kombinationen von Vasokonstriktoren und Albumin vor. Hierdurch konnten in verschiedenen Studien mit kleineren Patientenzahlen 3-Monats-Überlebensraten von etwa 50 % erzielt werden.

Die Entwicklung oral wirksamer Vasopressin- V_2 -Rezeptorantagonisten scheint eine effektive Therapie der Hyponatriämie zu ermöglichen. Hierdurch kommt es auch zu einer negativen Flüssigkeitsbilanz. Dies stellt ein interessantes Instrument mit Zukunftsperspektive in der Therapie des Aszites dar.

Zusammenfassung

- Aszites und hepatorenales Syndrom sind Folge hämodynamischer Veränderungen bei Leberzirrhose
- Bei diuretischer Therapie und insbesondere therapeutischer Aszitespunktion muß daher eine weitere Verminderung des effektiven Blutvolumens vermieden werden
- Mit Vasokonstriktoren und Albumin kann das hepatorenale Syndrom bei etwa der Hälfte der Patienten erfolgreich therapiert werden
- Oral wirksame Vasopressin V_2 -Rezeptorantagonisten stellen eine interessante neue therapeutische Perspektive dar

Literatur

- Arroyo, V., Gines, P., Gerbes, A. L. et al., Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* **23**, 164 (1996)
- Angeli, P., Volpin, R., Gerunda, G. et al., Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* **29**, 1690 (1999)

Brensing, K. A., Textor, J., Perz, J. et al., Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* **47**, 288 (2000)

Dagher, L., Patch, D., Marley, R. et al., Review article: pharmacological treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhotic patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **14**, 515 (2000)

Follo, A., Llovet, J. M., Navasa, M. et al., Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* **20**, 1495 (1994)

Gerbes, A. L., Gülberg, V., Wiggershauser, T. et al., Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhosis of the liver: comparison of patients with ascites and refractory ascites and without ascites. *Hepatology* **28**, 683 (1998)

Ginès, A., Escorsell, A., Ginès, P. et al., Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* **105**, 229 (1993)

Guevara, M., Gines, P., Bandi, J. C. et al., Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* **28**, 416 (1998)

Guevara, M., Gines, P., Fernandez-Esparrach, G. et al., Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* **27**, 35 (1998)

Gülberg, V., Bilzer, M., Gerbes, A. L. et al., Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* **30**, 870 (1999)

Gülberg, V., Gerbes, A. L., Novel strategies for the treatment of hepatorenal syndrome type 1 – effect on survival? *Z. Gastroenterol.* **40**, 823 (2002)

Hadengue, A., Gadano, A., Moreau, R. et al., Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J. Hepatol.* **26**, 565 (1998)

Henriksen, J. H., Ring-Larsen, H., Hepatorenal disorders: role of the sympathetic nervous system. *Semin. Liver. Dis.* **14**, 35 (1994)

Lenz, K., Hörtnagl, H., Druml, W. et al., Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* **101**, 1060 (1991)

Rössle, M., Ochs, A., Gülberg, V. et al., A comparison of paracentesis and the intrahepatic portosystemic shunt procedure in patients with ascites. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1701 (2000)

Schrier, R. W., Arroyo, V., Bernardi, M. et al., Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* **8**, 1151 (1988)

Uriz, J., Gines, P., Cardenas, A. et al., Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J. Hepatol.* **33**, 43 (2000)

II. Hepatologie (Teil 2)

Enterohepatic Circulation of Bile Acids in Lipid Therapy

Werner Kramer

Aventis Pharma Deutschland GmbH, DG Metabolic Diseases, Industriepark Höchst, Frankfurt/Main

The enterohepatic circulation of bile acids is a major regulator of serum cholesterol homeostasis and serum LDL-levels. Bile acid reabsorption occurs by a Na⁺-dependent bile acid transport complex in the terminal ileum composed of several transporter units IBAT (Ileal bile acid transporter) and cytoplasmically attached ILBP's (Ileal lipid binding protein). Interruption of the enterohepatic circulation of bile acids withdraws the negative feedback inhibition of bile acids on cholesterol-7 α -hydroxylase, the rate limiting enzyme for the conversion of cholesterol to bile acids in the liver. Consequently, hepatic LDL-receptors are upregulated leading to a decrease of serum LDL-cholesterol levels. In order to develop nonabsorbable bile acid reabsorption inhibitors (BARI's) the ileal Na⁺/bile acid cotrans-

port system was molecularly characterised involving photoaffinity labeling, cloning, target size analysis, structure-activity-relationships, subunit composition and identification of the ligand-binding sites of its protein-subunits IBAT and ILBP. Screening technologies and rational drug design allowed the identification of specific inhibitors for IBAT and the generation of a predictive 3D-QSAR pharmacophore model. By oligomerization and kinetophore technologies nonabsorbable specific inhibitors of the ileal bile acid transport system could be identified with IC₅₀-values in the nanomolar-range. The biochemical and pharmacological characteristics of these nonsystemically acting novel hypolipidemic drugs on lipid metabolism will be presented.

Rolle von nukleären Rezeptoren beim hepatischen und intestinalen Medikamententransport

Gerd A. Kullak-Ublick

Universitätsspital Zürich, Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie, Zürich (Schweiz)

Die Bioverfügbarkeit von Medikamenten wird wesentlich durch die intestinale Resorption und den hepatischen „first-pass“ Effekt determiniert. Hierbei muß die betreffende Substanz mehrere Membranbarrieren überwinden, um in den systemischen Blutkreislauf zu gelangen. Dazu gehören die luminale (dem Darmlumen zugewandte) und die basolaterale (der Blutseite zugewandte) Membran der Darmepithelzelle. Diejenigen

Substanzen, die einem hohen hepatischen first-pass-Effekt unterliegen, werden über die basolaterale (sinusoidale) Hepatozytenmembran aufgenommen, in der Leberzelle biotransformiert und über die kanalikuläre (apikale) Membran in die Galle ausgeschieden. Jede der genannten Membranbarrieren besitzt spezialisierte Transportproteine, die den Stofftransport über die Membran bewerkstelligen. Eines der am besten charak-

II. Hepatologie (Teil 2)

Enterohepatic Circulation of Bile Acids in Lipid Therapy

Werner Kramer

Aventis Pharma Deutschland GmbH, DG Metabolic Diseases, Industriepark Höchst, Frankfurt/Main

The enterohepatic circulation of bile acids is a major regulator of serum cholesterol homeostasis and serum LDL-levels. Bile acid reabsorption occurs by a Na⁺-dependent bile acid transport complex in the terminal ileum composed of several transporter units IBAT (Ileal bile acid transporter) and cytoplasmically attached ILBP's (Ileal lipid binding protein). Interruption of the enterohepatic circulation of bile acids withdraws the negative feedback inhibition of bile acids on cholesterol-7 α -hydroxylase, the rate limiting enzyme for the conversion of cholesterol to bile acids in the liver. Consequently, hepatic LDL-receptors are upregulated leading to a decrease of serum LDL-cholesterol levels. In order to develop nonabsorbable bile acid reabsorption inhibitors (BARI's) the ileal Na⁺/bile acid cotrans-

port system was molecularly characterised involving photoaffinity labeling, cloning, target size analysis, structure-activity-relationships, subunit composition and identification of the ligand-binding sites of its protein-subunits IBAT and ILBP. Screening technologies and rational drug design allowed the identification of specific inhibitors for IBAT and the generation of a predictive 3D-QSAR pharmacophore model. By oligomerization and kinetophore technologies nonabsorbable specific inhibitors of the ileal bile acid transport system could be identified with IC₅₀-values in the nanomolar-range. The biochemical and pharmacological characteristics of these nonsystemically acting novel hypolipidemic drugs on lipid metabolism will be presented.

Rolle von nukleären Rezeptoren beim hepatischen und intestinalen Medikamententransport

Gerd A. Kullak-Ublick

Universitätsspital Zürich, Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie, Zürich (Schweiz)

Die Bioverfügbarkeit von Medikamenten wird wesentlich durch die intestinale Resorption und den hepatischen „first-pass“ Effekt determiniert. Hierbei muß die betreffende Substanz mehrere Membranbarrieren überwinden, um in den systemischen Blutkreislauf zu gelangen. Dazu gehören die luminale (dem Darmlumen zugewandte) und die basolaterale (der Blutseite zugewandte) Membran der Darmepithelzelle. Diejenigen

Substanzen, die einem hohen hepatischen first-pass-Effekt unterliegen, werden über die basolaterale (sinusoidale) Hepatozytenmembran aufgenommen, in der Leberzelle biotransformiert und über die kanalikuläre (apikale) Membran in die Galle ausgeschieden. Jede der genannten Membranbarrieren besitzt spezialisierte Transportproteine, die den Stofftransport über die Membran bewerkstelligen. Eines der am besten charak-

terisierten Transporter ist das P-Glykoprotein MDR1 („multidrug resistance gene product“, Gensymbol ABCB1). MDR1 vermittelt in der apikalen Membran von Enterozyten den Rücktransport von Xenobiotika in das Darmlumen, noch bevor sie das Pfortaderblut erreichen. Eine Zunahme der MDR1 Proteinmenge kann die Bioverfügbarkeit von Substanzen, die MDR1 Substrate darstellen, entsprechend reduzieren. Beispiele hierfür sind Digoxin, Cyclosporin A und Paclitaxel. Viele Xenobiotika, wie zum Beispiel Rifampicin, Phenobarbital, Statine und Johanniskraut, sind in der Lage, die MDR1 Expression transkriptionell zu induzieren. Das MDR1 Gen bindet den nukleären Rezeptor PXR („Pregnane X Receptor“), der nach Aktivierung durch die genannten Liganden die Gentranskription steigert [1]. PXR ist ein Mitglied der Familie der orphanen nukleären Rezeptoren, die meist als Heterodimer mit dem Retinoid X-Rezeptor (RXR) an DNA gebunden sind. Weitere durch PXR regulierte Gene sind das Cytochrom P450 3A4 [2], der Digoxintransporter Oatp2 (Slc21a5) der basolateralen Hepatozytenmembran [3, 4] und die Xenobiotika-Effluxpumpe MRP2 (ABCC2) der kanalikulären Hepatozytenmembran [5]. PXR ist somit ein entscheidender „Xenosensor“, der je nach Xenobiotikum die entgiftenden Transport- und Enzymsysteme des Darms und der Leber aktivieren kann [6].

Neben dem Xenosensor PXR spielen orphanen nukleäre Rezeptoren vor allem in der Lipidhomöostase eine wichtige Rolle, indem sie die Enzyme des Cholesterin- und Gallensäurestoffwechsels sowie des Lipidtransports in Leber und Darm regulieren. Gallensäuren sind natürliche Liganden des Farnesoid X-Rezeptors (FXR) und hemmen über FXR die Expression der Schlüsselenzyme der Gallensäuresynthese Cholesterin-7 α -Hydroxylase (CYP7A1) und Sterol-12 α -Hydroxylase (CYP8B1) [7–12]. Bestimmte Transportproteine für Gallensäuren und Xenobiotika besitzen eine direkte FXR-Bindungsstelle im kodierenden Gen und werden durch FXR transkriptionell induziert. Hierzu zählen das zytosolische Gallensäuren-Bindungsprotein I-BABP im Ileum, die hepatozelluläre Gallensäuren-Effluxpumpe BSEP und das hepatozelluläre Aufnahmesystem für organische Anionen, Peptide und Xenobiotika OATP8 [13–16]. Auch die Natrium-abhängigen Gallensäuren-Aufnahmesysteme der basolateralen Leberzellmembran (Ntcp) bzw. der apikalen Enterozytenmembran (ASBT/IBAT) werden durch nukleäre Rezeptoren positiv reguliert. Das Ratten-Ntcp Gen wird durch den „Retinoic

acid receptor“ RAR α , der ebenfalls als Heterodimer mit RXR an DNA bindet, induziert [17], während das humane ASBT Gen den durch Fibrate und Fettsäuren aktivierten nukleären Rezeptor PPAR α bindet [18]. Schließlich werden die zu den Cholesterin- und Lipidtransportern zählenden Gene ABCA1 (das „Tangier disease“ Gen), ABCG1, ABCG4 und ABCG5/ABCG8 (Sitosterolämie-Gene) durch den „Liver X Receptor“ LXR reguliert [19, 20].

Die zentrale Rolle der nukleären Rezeptoren bei der Regulation von Xenobiotika- und Lipidtransportern wird zunehmend evident. Hieraus ergeben sich zwei naheliegende Konsequenzen für die Pharmakotherapie: (i) Vermeidung von unerwünschten Medikamenten-Interaktionen durch gezielte Entwicklung von Pharmaka, die den Xenosensor PXR nicht aktivieren, und (ii) spezifische Liganden zum Beispiel von LXR, PPAR α oder FXR könnten durch Induktion einer Kaskade von Cholesterin- oder Fettsäure-abbauenden Enzymen und Transportern als neuartige Therapien von Lipidstoffwechselstörungen von Bedeutung sein.

Literatur

- [1] Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O., *J Biol Chem* **276**, 14581 (2001)
- [2] Blumberg, B., et al. *Genes Dev.* **12**, 3195 (1998)
- [3] Hagenbuch, N., et al. *J. Hepatol.* **34**, 881 (2001)
- [4] Guo, G. L. et al., *Mol. Pharmacol.* **61**, 832 (2002)
- [5] Kast, H. R. et al., *J. Biol. Chem.* **277**, 2908 (2002)
- [6] Kliewer, S. A., Lehmann, J. M., Willson, T. M., *Science* **284**, 757 (1999)
- [7] Makishima, M. et al., *Science* **284**, 1362 (1999)
- [8] Parks, D. J. et al., *Science* **284**, 1365 (1999)
- [9] Wang, H. et al., *Mol. Cell.* **3**, 543 (1999)
- [10] Goodwin, B. et al., *Mol. Cell.* **6**, 517 (2000)
- [11] Lu, T. T. et al., *Mol. Cell.* **6**, 507 (2000)
- [12] Zhang, M., Chiang, J. Y. L., *J. Biol. Chem.* **276**, 41690 (2001)
- [13] Grober, J. et al., *J. Biol. Chem.* **274**, 29749 (1999)
- [14] Ananthanarayanan, M. et al., *J. Biol. Chem.* **276**, 28857 (2001)
- [15] Schuetz, E. G. et al., *J. Biol. Chem.* **276**, 39411 (2001)
- [16] Jung, D. et al., *Gastroenterology* **122**, 1954 (2002)
- [17] Denson, L. A. et al., *J. Biol. Chem.* **275**, 8835 (2000)
- [18] Jung, D., Fried, M., Kullak-Ublick, G. A., *J. Biol. Chem.* **277**, 30559 (2002)
- [19] Chawla, A. et al., *Science* **294**, 1866 (2001)
- [20] Fitzgerald, M. L., Moore, K. J., Freeman, M. W., *J. Mol. Med.* **80**, 271 (2002)

Zelltherapie in der Hepatologie

Fritz von Weizsäcker

Innere Medizin II, Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

Umfangreiche tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß primäre Hepatozyten erfolgreich in das Lebergewebe transplantiert werden können und dort langfristig metabolische sowie regenerative Funktionen übernehmen können. Das Verfahren ist weniger belastend als eine Lebertransplantation und bietet ein breites Spektrum potentieller Anwendungsmöglichkeiten. In der Klinik konnte bei zwei Patienten eine langanhaltende Korrektur metabolischer Störungen nach Hepatozytentransplantation dokumentiert werden. Trotz dieser ermutigenden Ergebnisse sind jedoch noch mehrere Fragen ungeklärt, deren Beantwortung Gegenstand aktueller Forschung ist. So liegen noch keine ausreichenden Daten vor, die zeigen, ob und wie man Hepatozyten bei portaler Hypertension transplantieren kann. Unklar ist ferner, wieviele Hepatozyten verabreicht werden können/ müssen, um den jeweils gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen. Weiterhin fehlt bis heute der direkte Nachweis erfolgreich transplanteder Hepatozyten bei Patienten mit akutem und chronischem Leberversagen. Schließlich ist wie bei der Lebertransplantation der Mangel an Spenderorganen auch für die Hepatozytentransplantation limitie-

rend. Daher wird aktuell nach Verfahren gesucht, die das schonende Einfrieren und Auftauen von Hepatozyten erlauben. Ein solches Verfahren würde auch die Einrichtung von zentralen Hepatozytenbanken ermöglichen. Eine weitere Forschungsrichtung beschäftigt sich mit der Etablierung konditionell immortalisierter Hepatozyten.

Neben ausgereiften Hepatozyten sind auch adulte Stammzellen attraktive Kandidaten für eine Zelltherapie. Jüngere Studien im Tiermodell und an menschlichen Leberbiopsien knochenmarkstransplantierte Patienten haben gezeigt, daß Hepatozyten aus Stammzellen des Knochenmarks entstehen können. Beobachtungen an einem Mausmodell der hereditären Tyrosinämie Typ I belegen, daß allogene Knochenmarkstransplantate unter Selektionsbedingungen auch zu einer „therapeutischen“ Leberrepopulierung mit weitgehender Normalisierung metabolischer Parameter führen können. Studien im Bereich der Grundlagenforschung beschäftigen sich gegenwärtig u. a. mit der Klonalität hepatoregenerativer Stammzellen sowie der Steuerung der Stammzellrekrutierung und -differenzierung.

III. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Immunsuppression bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Eduard F. Stange

Robert-Bosch-Krankenhaus, Abteilung Innere Medizin I, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Stuttgart

Potentielle Indikationen für Immunsuppressiva sind der steroidrefraktäre akute oder der chronisch aktive Verlauf. Ein Erscheinungsbild des chronisch aktiven Verlaufs ist die Steroidabhängigkeit, d. h. nach Unterschreiten einer individuell unterschiedlichen Schwel­lendosis bricht die Erkrankung prompt wieder aus.

Colitis ulcerosa

Schwere bzw. fulminante distale und ausgedehnte Colitis ulcerosa

Die Standardtherapie bei schweren Verläufen beruht traditionell auf der Gabe von oral oder intravenös gegebenen Kortikosteroiden, z. B. 40–100 mg Prednisolon-äquivalent. Bei der fulminanten Form mit Malaise, massiven blutigen Diarrhoen, Subileus / Ileus, febrilen Temperaturen und drohendem toxischem Megacolon wird zunächst mit einer Standardtherapie intravenöser Kortikosteroide begonnen. Die gleichzeitige parenterale Ernährung ist zwar üblich, aber nicht in ihrer Wirksamkeit gesichert. Ebenso werden oft Antibiotika, insbesondere bei Fieber, gegeben, ohne daß ihre Wirksamkeit bei schwerer Colitis ohne dokumentierte Infektion bisher belegt wäre.

Bei steroidrefraktärem Verlauf, beispielsweise nach 2 bis 7 Tagen, kann Cyclosporin (Sandimmun®) intravenös als Dauerinfusion (Dosis: 4 mg / kg Körpergewicht) zum Einsatz kommen. Nach weiteren 3–7 Tagen wird üblicherweise auf orales Cyclosporin (z. B. 5 mg/kg Körpergewicht) umgesetzt und, zur Remissionserhaltung, mit Azathioprin (2–2,5 mg / kg Körpergewicht) kombiniert. Über dieses Therapieprinzip gibt es zahlreiche unkontrollierte sowie eine kontrollierte Studie (Evidenzgrad Ib), die eindeutig die Wirksamkeit dieser Therapieform belegen. Kurzfristig profitieren etwa 60–80 % der Patienten, langfristig kann in mindestens 40 % eine

Kolektomie vermieden werden. Potentielle Nebenwirkungen wie Hypertonie, Niereninsuffizienz und Grand mal-Anfälle müssen beachtet werden; sehr selten sind opportunistische Infektionen, z. B. mit *Pneumocystis carinii*. Eigene Erfahrungen mit Takrolimus (Prograf®), einer Nachfolgesubstanz von Cyclosporin, in einer unkontrollierten Studie (Evidenzgrad IIb) bei gleicher Indikation waren ebenfalls positiv. Für die Wirksamkeit von Infliximab gibt es Hinweise, allerdings keine kontrollierte Studie. In jedem Einzelfall muß in enger Zusammenarbeit zwischen Internisten und Chirurgen interdisziplinär am Krankenbett entschieden werden, welche Therapie zum Einsatz kommen soll. Unter keinen Umständen darf der richtige Zeitpunkt zur Kolektomie versäumt werden.

Chronisch aktiver Verlauf der Colitis ulcerosa

Bei der chronisch aktiven Colitis kann eine Immunsuppression mit Azathioprin (Imurek) zum Einsatz kommen, allerdings vergehen offenbar bis zum Beginn der Wirkung 2 bis 3 Monate (Evidenzgrad Ia). Rascher wirken offenbar Cyclosporin oder Tacrolimus, die auch beim fulminanten Verlauf zum Einsatz kommen. Als wirkungslos erwiesen hat sich niedrig dosiertes, orales Methotrexat (Evidenzgrad Ib).

Morbus Crohn

Die Gabe von Immunsuppressiva beim mäßiggradigen akuten Schub ist selten indiziert. Diese Immunsuppressiva, beispielsweise Azathioprin oder 6-Mercaptopurin bzw. Methotrexat, sollten nur bei häufig rezidivierenden akuten Schüben oder bei Steroidabhängigkeit eingesetzt werden. Ähnliches gilt natürlich für den steroidrefraktären Verlauf und chronische Fisteln (Evidenzgrad Ia).

Schwerer Schub

Bei schweren Schüben sollte prinzipiell die stationäre Einweisung in eine erfahrene Klinik angestrebt werden. Zusätzlich zur o. g. Therapie wird der schwere Schub meist zunächst parenteral mit intravenösen Steroiden (bis 100 mg / die) und parenteraler Ernährung behandelt. Eine sichere Indikation für die parenterale Ernährung ist allerdings nur der Subileus / Ileus und das toxische Krankheitsbild, ferner die schwere Malabsorption, z. B. bei Kurzdarmsyndrom, sowie symptomatische proximale Stenosen. Ebenso wie bei der Colitis ulcerosa werden auch in dieser Situation oft Antibiotika gegeben, ohne daß ihre Wirksamkeit eindeutig dokumentiert wäre.

Bei steroidrefraktärem Verlauf kommt die Gabe von Azathioprin (2–2,5 mg/kg KG pro die) in Frage, wobei allerdings die Wirksamkeit etwa 2 bis 6 Monate auf sich warten läßt. Einzelne unkontrollierte Studien befürworten die intravenöse Gabe von Cyclosporin oder Tacrolimus in dieser Situation (Evidenzgrad IIb), da es möglicherweise schneller wirkt. Ein neuer Ansatzpunkt ist der Antikörper gegen Tumornekrosefaktor-Antikörper (Infliximab, Remicade®) oder auch Cytokine, beispielsweise IL-11. Ansonsten therapierefraktäre Fälle (die allerdings teilweise nur Mesalazin oder niedrig dosierte Steroide erhalten hatten) wurden mit dem Antikörper in einer kontrollierten Studien erfolgreich therapiert (Evidenzgrad Ib), wobei knapp die Hälfte der Patienten eine Remission erreichte.

Immer muß aber in jedem dieser schwerkranken Einzelfälle in enger Zusammenarbeit zwischen Internisten und Chirurgen interdisziplinär am Krankenbett entschieden werden, welche Therapie zum Einsatz kommen soll. Bei relativ umschriebenem, regionärem Befall ist in der Regel eine chirurgische Option vorzuziehen.

Chronisch aktiver Verlauf

Beim steroidrefraktären oder -abhängigen Morbus Crohn sollte eine Immunsuppression, zunächst mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin, bei Versagen mit Methotrexat zum Einsatz kommen. Die jeweilige Indikation hängt vom Schweregrad des Schubes und teilweise auch von der Ansprechzeit ab. Häufiger als die Steroidrefraktärität ist die Steroidabhängigkeit, d. h. bei Unterschreiten einer individuell unterschiedlichen Schwellendosis kommt es zu einem Rezidiv. Für die Remissionserhaltung ist Azathioprin gesichert wirksam, und zwar in einer Dosis von 2 bis 2,5 mg / kg KG pro Tag. Die Evidenz für Azathioprin/6-Mercaptopurin bei diesen Verläufen beruht auf einer Metaanalyse (Ia). Diese belegte, daß die Wirksamkeit vor allem bei Patienten mit noch akutem Schub optimal ist. Die Wahrscheinlichkeit einer Remissionserhaltung unter Azathioprin nach akutem Schub lag 3,1-fach höher als unter Placebo, bei Einleitung der Therapie in Remission liegt das Wahrscheinlichkeitsverhältnis bei 2,3. Innerhalb der ersten 6 Monate nach akutem Schub wird

meist noch kombiniert mit Steroiden therapiert, diese können jedoch in der Hälfte der Patienten erfolgreich ausgeschlichen werden (Evidenzgrad Ib). Nach längerfristiger oraler Gabe ist auch die Fistelaktivität reduziert (Evidenzgrad Ia). Eine unkontrollierte Langzeitstudie unterstützt die Fortsetzung dieser Therapie über mindestens 4 Jahre. Nebenwirkungen, vor allem Übelkeit, Allergie, Leukopenie, Pankreatitis und Hepatitis treten bei etwa 10% der behandelten Patienten auf und sind meist reversibel. Nach einer Pankreatitis als unerwünschte Nebenwirkung muß auf diese Medikamente komplett verzichtet werden, da das Rezidiv bei erneutem Einsatz praktisch obligat ist. Bei Leukopenienerhöhung kann zunächst die Dosis reduziert, bei weiterem Abfall der Werte muß allerdings komplett abgesetzt werden. Bei nur unspezifischen Nebenwirkungen gelingt manchmal die Umstellung von Azathioprin auf 6-Mercaptopurin. Eine neue Entwicklung ist das 6-Thioguanin, das den wohl wichtigsten immunsuppressiven Metaboliten des Azathioprin darstellt. Hier scheint nicht selten bei längerdauernder Gabe eine regenerative noduläre Hyperplasie der Leber aufzutreten, so daß die weitere Entwicklung in Frage steht.

Auch zu Methotrexat (25 mg i.m. pro Woche) liegen kontrollierte Studien über einen Zeitraum von wenigen Monaten vor, die einen begrenzt günstigen Effekt erbrachten (Evidenzgrad Ib). Außerdem scheint der günstige Effekt innerhalb weniger Monate nachzulassen, da nach 12 Monaten etwa 60 % der Patienten ein Krankheitsrezidiv erleiden (Evidenzgrad IIb). Methotrexat ist somit Medikament der zweiten Wahl bei chronisch aktivem Verlauf. Demgegenüber zeigten 3 von 4 großen kontrollierten Studien mit oralem Cyclosporin ein negatives Ergebnis. Cyclosporin ist somit bei chronisch aktivem Morbus Crohn nicht indiziert. Eine wiederholte Gabe von Infliximab ist der Applikation von Placebo zwar überlegen (Accent I), die Remissionserhaltung ist aber nur bei einer Minderheit der Patienten über 1 Jahr gewährleistet. Bei Infliximab-Therapieversagern ist ein erneuter Therapieversuch mit dem Antikörper nur selten effektiv. Problematisch ist die unklare Sicherheit (Sepsis, Tuberkulose-Reaktivierung, Induktion von Antinukleären Antikörper teilweise mit Lupus erythematoses, Lymphome sowie Carcinome). Aus diesem Grund und wegen der exorbitanten Kosten sollte der Antikörper nur dann eingesetzt werden, wenn andere Therapien versagt haben.

Literatur

[1] Schölmerich, J., Stange, E. F., Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen-Standards und Ausblicke in der medikamentösen Behandlung. *Der Internist* **42**, 533 (2001)

[2] Stange, E. F., Riemann, J., von Herbay, A. et al., Diagnose und Therapie der Colitis ulcerosa. Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z. Gastroenterol.* **19** (2001)

Strategien gegen Tumor-Nekrose-Faktor

Stefan Schreiber

Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Universitätsklinikum, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind chronisch rezidivierende Erkrankungen, die die Entwicklung langfristiger Therapiekonzepte benötigen. Nicht das Management des einzelnen Schubes sondern die langfristige Reduktion der Krankheitsaktivität senkt Gesamtmorbidität und Komplikationen. Neben der Reduktion der entzündlichen Aktivität ist die Vermeidung langfristiger Therapienebenwirkungen (z. B. durch chronische Medikation mit Glukokortikoiden) notwendig.

Die Sekretion pro-entzündlicher Botenstoffe wie Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und IL-1 scheint ein Schlüsselement der entzündlichen Pathophysiologie des M. Crohn zu sein (1–4). Ein erstes Krankheitsgen [5–7], das vor kurzem beim M. Crohn beschrieben werden konnte, stellt eine Verbindung zwischen gestörter Reaktion von Makrophagen/Monozyten auf die endogene Flora und vermehrter Aktivierung von NFκB (und damit Produktion von TNF-alpha) her [8].

Viele der klinisch (z. B. Glucocorticoide, Azathioprin) oder experimentell (z. B. Interleukin-10) eingesetzten Immunsuppressiva inhibieren breit die Freisetzung pro-entzündlicher Botenstoffe. Die spezifische Hemmung des TNF durch den intravenösen Einsatz eines chimären Antikörpers (Infliximab) ist eine vor kurzem etablierte Alternative zur Immunmodulation. Eine kurzfristige Wirkung mit schnellem Wirkungseintritt kann als gut etabliert angesehen werden [9, 10]. Vor kurzem sind Studien zur wiederholten und damit langfristigen Therapie abgeschlossen worden (ACCENT I und II) [11, 12]. Hier zeigt sich, daß sowohl die regelmäßige wiederholende Anwendung im 8 Wochen Abstand als auch die wiederholte Gabe nach Verlust des Therapieerfolgs zu einem langfristigen Remissionserhalt führt.

Interessanterweise ist der therapeutische Erfolg nicht uniform. Obwohl klinische und molekulare Marker zur Identifikation von Patienten mit günstigen Therapieverläufen („responder“) bislang fehlen, zeichnet sich hier ein deutlich unterschiedliches Erfolgsspektrum, von hervorragendem und langfristigem Ansprechen bis zu kompletten Mißerfolgen ab. Primäres Nichtansprechen scheint häufig Zeichen einer schnellen Reaktivierung des TNF-NFκB-Systems nach der Infliximab-Gabe zu sein. Polymorphismen in den TNF/TNF-R-Genen, den

TNF-Signaltransduktionsmolekülen und im NOD2-Gen (dem ersten Krankheitsgen für den M. Crohn) konnten bislang als Prädiktoren für den Erfolg einer Infliximab-Therapie bei M. Crohn ausgeschlossen werden [13–16].

Ein Einsatz von Infliximab beim refraktären oder fistelnden M. Crohn sollte Bestandteil eines langfristigen Konzeptes sein. Eine Kombination mit Azathioprin wird oft durchgeführt, wobei bislang formale, prospektiv erhobene Daten fehlen.

Verschiedene weitere anti-TNF Moleküle sind in der Entwicklung. Dies beinhaltet andere Antikörper(konstrukte) (CDP571, CDP870, D2EF – Adalimumab, Etanercept), rekombinante natürlicherweise TNF bindende Proteine (z. B. TNF-binding protein I (TB1, TNF-R p55)) oder antisense-Konstrukte (Orasense). Interessanterweise sind möglicherweise nicht alle TNF-bindenden Proteine identisch in ihrer Wirksamkeit. Erste Studien weisen auf mögliche Unterschiede in der klinischen Wirkungspotenz und den immunologischen Mechanismen im Vergleich zu Infliximab hin (z. B. Etanercept, CDP-571) oder auf unterschiedliche immunologische Mechanismen hin (z. B. zwischen Etanercept und Infliximab).

Weitere Strategien, die indirekt die Produktion von Tumor-Nekrose-Faktor alpha und anderen pro-entzündlichen Zytokinen hemmen, greifen in die proximale Regulationskaskade ein. Dazu gehören Interleukin-10 (IL-10) und Inhibitoren von MAP/JNK-Kinasen

M. Crohn und Colitis ulcerosa werden oft als zwar klinisch unterscheidbare Erkrankungen behandelt, die jedoch wesentliche Elemente der Immunpathophysiologie zu teilen scheinen. So ist eine erhöhte Produktion von TNF in der entzündeten Mukosa in beiden Erkrankungen nachgewiesen worden. Das erste Krankheitsgen für den M. Crohn (NOD2, CARD15) spielt jedoch bei Colitis ulcerosa keine Rolle. In einer ersten placebo-kontrollierten Studie an 43 Patienten scheint auch, daß Infliximab deutlich wirkungsschwächer bei Colitis ulcerosa als bei M. Crohn ist (17). Große, derzeit laufende Studien untersuchen, ob Infliximab in Subpopulationen von Colitis ulcerosa Patienten therapeutisch aktiv ist.

Literatur

- 1] MacDonald, T. T., Hutchings, P., Choy, M. Y. et al., Tumour necrosis factor- α and interferon- γ production measured at the single cell level in normal and inflamed human intestine. *Clin. Exp. Immunol.* **81**, 301 (1990)
- [2] Reinecker, H.-C., Steffen, M., Witthoef, T. et al., Enhanced Secretion of tumour necrosis factor- α , IL-6, and IL-1 beta by Isolated Lamina Propria Mononuclear Cells from Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Clin. Exp. Immunol.* **94**, 174 (1993)
- [3] Schreiber, S., Nikolaus, S., Hampe, J. et al., Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin 1 β in Relapse of Crohn's Disease. *Lancet* **353**, 459 (1999)
- [4] Schreiber, S., Nikolaus, S., Hampe, J., Activation of Nuclear Factor kappa B in Inflammatory Bowel Disease. *Gut* **42**, 477 (1998)
- [5] Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H. et al., Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* **411**, 599 (2001)
- [6] Ogura, Y., Bonen, D. K., Inohara, N. et al., A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* **411**, 603 (2001)
- [7] Hampe, J., Cuthbert, A., Croucher, P. J. et al., Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* **357**, 1925 (2001)
- [8] Beutler, B., Autoimmunity and apoptosis: the Crohn's connection. *Immunity* **15**, 5 (2001)
- [9] Targan, S. R., Hanauer, S. B., van Deventer, S. J. H. et al., A short term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor- α for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* **337**, 1029 (1997)

- [10] Nikolaus, S., Raedler, A., Sfikas, N. et al., Mechanisms in failure of infliximab for Crohn's disease. *Lancet* **356**, 1475 (2000)
- [11] Hanauer, S. B., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R. et al., Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* **359**, 1541 (2002)
- [12] Sands, W. J., van Deventer, S., Bernstein, C. et al., Long-term treatment of fistulizing Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II trial through 54 weeks. *Gastroenterology* **122**, A81 (abstract) (2002)
- [13] Mascheretti, S., Hampe, J., Kühbacher, T. et al., Pharmacogenetic Investigation of the TNF/TNF-Receptor System in Patients with Chronic Active Crohn's Disease Treated with Infliximab. *Pharmacogenomics J* **2**, 127 (2002)
- [14] Vermeire, S., Monsuur, F., Groenen, P. et al., Response to anti-TNF α treatment is associated with the TNF α -308*1 allele. *Gastroenterology* **118**, A654 (2000)
- [15] Mascheretti, S., Hampe, J., Croucher, P. J. P. et al., Response to infliximab treatment in Crohn's disease is not associated with mutations in the CARD15 (NOD2) gene. *J Pharmacogenetics*, in press (2002)
- [16] Vermeire, S., Louis, E., Rutgeerts, P. et al., Belgian Group of Infliximab Expanded Access Program and Fondation Jean Dausset CEPH, Paris, France. NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* **123**, 106 (2002)
- [17] Probert, C. S. J., Hearing, S. D. et al., Infliximab in glucocorticoid-resistant ulcerative colitis – a randomized controlled trial. (Submitted)

Anti-Interleukin-18-Strategien zur Therapie der Colitis im Tiermodell

Britta Siegmund

Medizinische Klinik I, Abteilung Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

Interleukin (IL)-18 wurde zuerst 1989 als Interferon- γ (IFN γ) induzierender Faktor beschrieben und der IL-1-Superfamilie zugeordnet. Wie IL-1 β wird es als inaktive Pro-Form synthetisiert und nach Aktivierung durch die Protease „interleukin-1 β converting enzyme“ (ICE) zu dem biologisch aktiven IL-18 gespalten und sezerniert [1]. Im Gegensatz zu IL-1 β wird sowohl die IL-18 mRNA, als auch das pro-IL-18 konstitutiv exprimiert. IL-18 induziert im Synergismus mit IL-2 oder IL-12 die Syn-

these von IFN γ und anderen T-Helfer-Zell Typ 1 (Th1)-Zytokinen [1]. Untersucht man diesen Synergismus in vivo, zeigen sich nach alleiniger IL-18-Injektion keine makroskopischen Veränderungen, die alleinige IL-12-Injektion hingegen führt zu einem signifikanten Gewichtsverlust sowie zu Zeichen einer Colitis. Die kombinierte Gabe von IL-12 und IL-18 resultiert in einer schweren Colitis und einer hohen Mortalität. Chikano und Kollegen konnten zeigen, daß insbesondere die in-

Literatur

- 1] MacDonald, T. T., Hutchings, P., Choy, M. Y. et al., Tumour necrosis factor- α and interferon- γ production measured at the single cell level in normal and inflamed human intestine. *Clin. Exp. Immunol.* **81**, 301 (1990)
- [2] Reinecker, H.-C., Steffen, M., Witthoef, T. et al., Enhanced Secretion of tumour necrosis factor- α , IL-6, and IL-1 beta by Isolated Lamina Propria Mononuclear Cells from Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Clin. Exp. Immunol.* **94**, 174 (1993)
- [3] Schreiber, S., Nikolaus, S., Hampe, J. et al., Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin 1 β in Relapse of Crohn's Disease. *Lancet* **353**, 459 (1999)
- [4] Schreiber, S., Nikolaus, S., Hampe, J., Activation of Nuclear Factor kappa B in Inflammatory Bowel Disease. *Gut* **42**, 477 (1998)
- [5] Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H. et al., Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* **411**, 599 (2001)
- [6] Ogura, Y., Bonen, D. K., Inohara, N. et al., A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* **411**, 603 (2001)
- [7] Hampe, J., Cuthbert, A., Croucher, P. J. et al., Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* **357**, 1925 (2001)
- [8] Beutler, B., Autoimmunity and apoptosis: the Crohn's connection. *Immunity* **15**, 5 (2001)
- [9] Targan, S. R., Hanauer, S. B., van Deventer, S. J. H. et al., A short term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor- α for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* **337**, 1029 (1997)
- [10] Nikolaus, S., Raedler, A., Sfikas, N. et al., Mechanisms in failure of infliximab for Crohn's disease. *Lancet* **356**, 1475 (2000)
- [11] Hanauer, S. B., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R. et al., Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* **359**, 1541 (2002)
- [12] Sands, W. J., van Deventer, S., Bernstein, C. et al., Long-term treatment of fistulizing Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II trial through 54 weeks. *Gastroenterology* **122**, A81 (abstract) (2002)
- [13] Mascheretti, S., Hampe, J., Kühbacher, T. et al., Pharmacogenetic Investigation of the TNF/TNF-Receptor System in Patients with Chronic Active Crohn's Disease Treated with Infliximab. *Pharmacogenomics J* **2**, 127 (2002)
- [14] Vermeire, S., Monsuur, F., Groenen, P. et al., Response to anti-TNF α treatment is associated with the TNF α -308*1 allele. *Gastroenterology* **118**, A654 (2000)
- [15] Mascheretti, S., Hampe, J., Croucher, P. J. P. et al., Response to infliximab treatment in Crohn's disease is not associated with mutations in the CARD15 (NOD2) gene. *J Pharmacogenetics*, in press (2002)
- [16] Vermeire, S., Louis, E., Rutgeerts, P. et al., Belgian Group of Infliximab Expanded Access Program and Fondation Jean Dausset CEPH, Paris, France. NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* **123**, 106 (2002)
- [17] Probert, C. S. J., Hearing, S. D. et al., Infliximab in glucocorticoid-resistant ulcerative colitis – a randomized controlled trial. (Submitted)

Anti-Interleukin-18-Strategien zur Therapie der Colitis im Tiermodell

Britta Siegmund

Medizinische Klinik I, Abteilung Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

Interleukin (IL)-18 wurde zuerst 1989 als Interferon- γ (IFN γ) induzierender Faktor beschrieben und der IL-1-Superfamilie zugeordnet. Wie IL-1 β wird es als inaktive Pro-Form synthetisiert und nach Aktivierung durch die Protease „interleukin-1 β converting enzyme“ (ICE) zu dem biologisch aktiven IL-18 gespalten und sezerniert [1]. Im Gegensatz zu IL-1 β wird sowohl die IL-18 mRNA, als auch das pro-IL-18 konstitutiv exprimiert. IL-18 induziert im Synergismus mit IL-2 oder IL-12 die Syn-

these von IFN γ und anderen T-Helfer-Zell Typ 1 (Th1)-Zytokinen [1]. Untersucht man diesen Synergismus in vivo, zeigen sich nach alleiniger IL-18-Injektion keine makroskopischen Veränderungen, die alleinige IL-12-Injektion hingegen führt zu einem signifikanten Gewichtsverlust sowie zu Zeichen einer Colitis. Die kombinierte Gabe von IL-12 und IL-18 resultiert in einer schweren Colitis und einer hohen Mortalität. Chikano und Kollegen konnten zeigen, daß insbesondere die in-

testinale Entzündung in diesem Modell durch einen IFN α abhängigen, aber TNF α , NO- und Fas-Ligand-unabhängigen Mechanismus vermittelt wird [2].

Interleukin-18 und chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Die durch den Synergismus von IL-12 und IL-18 induzierte intestinale Entzündung deutet darauf hin, daß IL-18 bei Colitisformen mit dominierender Th1-Antwort, wie z. B. dem Morbus Crohn, an dem entzündlichen Prozeß beteiligt sein könnte. Damit übereinstimmend konnte bei Patienten mit Morbus Crohn, nicht aber bei Patienten mit Colitis ulcerosa, in den entzündeten Bereichen eine deutlich erhöhte IL-18-Expression nachgewiesen werden [3, 4]. Die erhöhte Expression eines Mediators reicht jedoch nicht aus, um eine notwendige Funktion in der Entzündungskaskade zu beweisen, hierzu muß in vivo gezeigt werden, daß durch die Blockade von IL-18 die intestinale Entzündung verhindert oder zumindest gemildert werden kann.

Suppression von Interleukin-18 in experimenteller Colitis

Vier kürzlich publizierte Arbeiten, die unterschiedliche Modelle der experimentellen Colitis, sowie unterschiedliche Strategien zur IL-18-Blockade einsetzten, tragen entscheidend zur Beantwortung dieser Frage bei. Zunächst konnte durch unsere Gruppe der protektive Effekt eines polyklonalen anti-IL-18-Antikörpers in der Dextran-Sulfat-Natrium (DSS) -induzierten Colitis nachgewiesen werden [5]. Nach alleiniger DSS-Exposition konnte eine deutliche Zunahme der IL-18-Expression insbesondere im Colonepithel beobachtet werden. Die Administration des anti-IL-18-Antikörpers resultierte in einer makroskopisch und histologisch verminderten Entzündung, die von einer reduzierten Expression der pro-inflammatorischen Zytokine IL-18, IFN γ und TNF α begleitet war. Kanai und Kollegen untersuchten die Rolle von IL-18 im Modell der Trinitrobenzen-Sulfonsäure induzierten Colitis [6]. Hier konnte eine signifikante Verbesserung der Colitis sowohl durch Gabe eines blockierenden monoklonalen anti-IL-18-Antikörpers als auch in IL-18 knockout-Tieren gezeigt werden. In diesem Modell stellte sich die IL-18-Synthese durch Makrophagen für die pro-inflammatorische Wirkung als entscheidend dar. Das gleiche Modell wurde von Ten Hove und Kollegen verwendet, zur IL-18-Neutralisation wurde jedoch der natürlich vorkommende Antagonist, das IL-18-Bindungsprotein eingesetzt [7]. Auch hier konnte eine Verminderung der intestinalen Entzündung erreicht werden. In der letzten Studie verwendeten Wirtz und Kollegen das Transfer-Modell, bei dem CD4⁺CD62L⁺-Zellen in severe combined immunodeficiency-Mäuse transferiert werden, was nach 6 bis 12 Wochen zu einer chronischen, dem Morbus Crohn ähn-

lichen Colitis führt. Zur IL-18-Neutralisation wurde ein Adenovirus der IL-18-Antisense mRNA exprimiert eingesetzt. Hierbei konnte makroskopisch, endoskopisch und histologisch eine signifikante Suppression der Entzündung gezeigt werden [8].

Interleukin-18 und „interleukin-1 β converting enzyme“-Inhibitoren

Wie einleitend beschrieben, muß das inaktive pro-IL-18 durch ICE in das aktive IL-18 gespalten werden. Untersuchungen unserer Gruppe an der ICE-knockout-Maus in der akuten und chronischen DSS induzierten Colitis zeigen, daß in diesen Tieren beinahe keine Colitis induziert werden kann [9]. Vergleichbare Ergebnisse konnten durch die orale Administration von ICE-Inhibitoren erzielt werden [10]. Die Wirksamkeit der ICE-Inhibitoren wird zur Zeit von unserer Gruppe in weiteren Modellen experimenteller Colitis untersucht. Dies ist von besonderem Interesse, da diese Substanzen sich für die rheumatoide Arthritis bereits in klinischen Studien der Phase II befinden. Verglichen mit anderen Strategien, die zur Zeit verfolgt werden, um eine spezifische Zytokinsuppression zu erreichen, was meistens die Gabe von Antikörpern impliziert, erscheint die Möglichkeit einer oralen Substanz mit einer gut kontrollierbaren Halbwertszeit sehr attraktiv.

Zusammenfassung

Die tierexperimentellen Daten von vier unabhängigen Gruppen zeigen eindeutig eine signifikante pro-inflammatorische Funktion von IL-18 in der intestinalen Entzündungskaskade auf. Damit stellt die Suppression von IL-18 einen viel versprechenden neuen Ansatzpunkt in der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen dar.

Literatur

- [1] Siegmund, B., Interleukin-1beta converting enzyme (caspase-1) in intestinal inflammation. *Biochem Pharmacol* **64**, 1 (2002)
- [2] Chikano, S., Sawada, K., Shimoyama, T. et al., IL-18 and IL-12 induce intestinal inflammation and fatty liver in mice in an IFN-gamma dependent manner. *Gut* **47**, 779 (2000)
- [3] Monteleone, G., Trapasso, E., Parrello, T. et al., Bioactive IL-18 expression is up-regulated in Crohn's disease. *J Immunol* **163**, 143 (1999)
- [4] Pizarro, T. T., Michie, M. H., Bentz, M. et al., IL-18, a novel immunoregulatory cytokine, is up-regulated in Crohn's disease: expression and localization in intestinal mucosal cells. *J. Immunol.* **162**, 6829 (1999)
- [5] Siegmund, B., Fantuzzi, G., Rieder, E., et al. Neutralization of interleukin-18 reduces severity in murine colitis and intestinal IFN-gamma and TNF-alpha production. *Am J Physiol* **281**, R1264 (2001)

[6] Kanai, T., Watanabe, M., Okazawa, A. et al., Macrophage-derived IL-18-mediated intestinal inflammation in the murine model of Crohn's disease. *Gastroenterology* **121**, 875 (2001)

[7] Ten Hove, T., Corbaz, A., Amitai, H., et al., Blockade of endogenous IL-18 ameliorates TNBS-induced colitis by decreasing local TNF-alpha production in mice. *Gastroenterology* **121**, 1372 (2001)

[8] Wirtz, S., Becker, C., Blumberg, R. et al., Treatment of T cell-dependent experimental colitis in SCID mice by local

administration of an adenovirus expressing IL-18 antisense mRNA. *J. Immunol.* **168**, 411 (2002)

[9] Siegmund, B., Lehr, H. A., Fantuzzi, G. et al., IL-1beta-converting enzyme (caspase-1) in intestinal inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 13249 (2001)

[10] Loher, F., Bauer, C., Schmall, K. et al., The ICE inhibitor, pralnacasan, reduces DSS-induced murine colitis and Th1-cell activation. *Gastroenterology* **122**, T971 (abstract) (2002)

Probiotika und chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Christian Folwaczny

Medizinische Klinik und Poliklinik-Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Historie

Bereits 1907 diskutierte der russische Nobelpreisträger Metchnikoff, daß manche in der Darmflora nachweisbaren Bakterien möglicherweise wichtig für die Gesundheit seien (Metchnikoff E. In: Chalmers M; Hrsg. *The prolongation of life: optimistic studies*. London Heinemann, 1907: 161-83). 1930 beschrieb Nissle bei Patienten mit nicht infektiösen Darmerkrankungen eine Abnahme der aeroben Darmflora und eine verringerte Zahl apathogener *E. coli*-Bakterien (Nissle A. *Arch Hyg Bakt* 1930; 103: 124-31). Kurze Zeit später publizierte er dann erste Ergebnisse der Behandlung mit apathogenen *E. coli*-Bakterien (Nissle A. *Klin Wschr* 1932; 13: 1456-9). Es handelte sich dabei um den selben Serotypen der auch heute noch verwendet wird (O6:K5:H1). 1989 wurde erstmals über die erfolgreiche Therapie der Colitis ulcerosa durch rektale Instillation fremder Darmflora, die von gesunden Probanden gewonnen wurde, berichtet (Bennet J. D., Brinkman M. *Lancet* 1989, i: 164). Diese Therapie wurde auch zur Behandlung rezidivierender, durch *Clostridium difficile* verursachter Enterokolitiden eingesetzt (Schwan A, et al. *Scand J Infekt Dis* 1984; 16: 211-5 und Pochapin M. *Am. J. Gastroenterol* 2000; 95: S. 11-13). Aus naheliegenden Gründen war die Akzeptanz für diese Therapieformen jedoch gering.

Klinische Beobachtungen

Der Einsatz von oral verwendbaren, verkapselten Probiotika wurde zunächst bei infektiösen Enterokolitiden

(Schwan A, et al. *Scand. J. Infekt. Dis.* 1984; 16: 211-5; Gorbach S, et al. *Lancet* 1987; ii: 1519 und Tvede M, et al. *Lancet* 1989; i: 1156-60) untersucht. Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Malchow HA. *J. Clin. Gastroenterol.* 1997; 25: 1-6; Kruis W, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 1997, 11: 853-8; Mc Cann ML, et al. *Ann. NY. Acad. Sci.* 1994; 730: 243-5 und Rembacken BJ et al. *Lancet* 1999 354: 635-9) wurden vor allem durch apathogene *E. coli* (*E. coli*-Nissle) günstige Effekte in bezug auf die Remissionserhaltung beschrieben. Ein weiteres bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersuchtes Probiotikum war der Hefepilz *Saccharomyces boulardii* (Plein K, Hotz J. *Z Gastroenterol* 1993, 31: 129-34 und Guslandi, M., et al. *Dig. Dis. Sci.* 2000, 45: 1462-4). Im Rahmen mehrerer Studien wurde außerdem der Effekt einer Mischung aus verschiedenen Milchsäurebakterien (VSL#3) auf die Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa (Gionchetti P, et al. *Gastroenterol. Internat.* 1998; 11: 108-10 und Venturi A, et al. *Aliment Pharmacol. Ther.* 1999; 13: 1103-8) und bei Patienten mit rezidivierender Pouchitis (Gionchetti P, et al. *Gastroenterology* 2000, 119: 305-9) untersucht und in beiden Fällen ein günstiger Effekt dieser Therapieform beobachtet. Allerdings scheinen, wie in einer kürzlich publizierten Untersuchung gezeigt, Milchsäurebakterien für die postoperative Rezidivprophylaxe des M. Crohn wirkungslos zu sein (Prantera C, et al. *Gut.* 2002; 51: 405-9). Außerdem wurde in Form eines Abstracts eine deutliche Besserung der klinischen Aktivität an drei Patienten mit M. Crohn beschrieben, die mit *Trichuris suis* infiziert worden waren (Summers RW, et al. *Gastroenterology* 1999; 116: G3592).

[6] Kanai, T., Watanabe, M., Okazawa, A. et al., Macrophage-derived IL-18-mediated intestinal inflammation in the murine model of Crohn's disease. *Gastroenterology* **121**, 875 (2001)

[7] Ten Hove, T., Corbaz, A., Amitai, H., et al., Blockade of endogenous IL-18 ameliorates TNBS-induced colitis by decreasing local TNF-alpha production in mice. *Gastroenterology* **121**, 1372 (2001)

[8] Wirtz, S., Becker, C., Blumberg, R. et al., Treatment of T cell-dependent experimental colitis in SCID mice by local

administration of an adenovirus expressing IL-18 antisense mRNA. *J. Immunol.* **168**, 411 (2002)

[9] Siegmund, B., Lehr, H. A., Fantuzzi, G. et al., IL-1beta-converting enzyme (caspase-1) in intestinal inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 13249 (2001)

[10] Loher, F., Bauer, C., Schmall, K. et al., The ICE inhibitor, pralnacasan, reduces DSS-induced murine colitis and Th1-cell activation. *Gastroenterology* **122**, T971 (abstract) (2002)

Probiotika und chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Christian Folwaczny

Medizinische Klinik und Poliklinik-Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Historie

Bereits 1907 diskutierte der russische Nobelpreisträger Metchnikoff, daß manche in der Darmflora nachweisbaren Bakterien möglicherweise wichtig für die Gesundheit seien (Metchnikoff E. In: Chalmers M; Hrsg. *The prolongation of life: optimistic studies*. London Heinemann, 1907: 161-83). 1930 beschrieb Nissle bei Patienten mit nicht infektiösen Darmerkrankungen eine Abnahme der aeroben Darmflora und eine verringerte Zahl apathogener *E. coli*-Bakterien (Nissle A. *Arch Hyg Bakt* 1930; 103: 124-31). Kurze Zeit später publizierte er dann erste Ergebnisse der Behandlung mit apathogenen *E. coli*-Bakterien (Nissle A. *Klin Wschr* 1932; 13: 1456-9). Es handelte sich dabei um den selben Serotypen der auch heute noch verwendet wird (O6:K5:H1). 1989 wurde erstmals über die erfolgreiche Therapie der Colitis ulcerosa durch rektale Instillation fremder Darmflora, die von gesunden Probanden gewonnen wurde, berichtet (Bennet J. D., Brinkman M. *Lancet* 1989, i: 164). Diese Therapie wurde auch zur Behandlung rezidivierender, durch *Clostridium difficile* verursachter Enterokolitiden eingesetzt (Schwan A, et al. *Scand J Infekt Dis* 1984; 16: 211-5 und Pochapin M. *Am. J. Gastroenterol* 2000; 95: S. 11-13). Aus naheliegenden Gründen war die Akzeptanz für diese Therapieformen jedoch gering.

Klinische Beobachtungen

Der Einsatz von oral verwendbaren, verkapselten Probiotika wurde zunächst bei infektiösen Enterokolitiden

(Schwan A, et al. *Scand. J. Infekt. Dis.* 1984; 16: 211-5; Gorbach S, et al. *Lancet* 1987; ii: 1519 und Tvede M, et al. *Lancet* 1989; i: 1156-60) untersucht. Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Malchow HA. *J. Clin. Gastroenterol.* 1997; 25: 1-6; Kruis W, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 1997, 11: 853-8; Mc Cann ML, et al. *Ann. NY. Acad. Sci.* 1994; 730: 243-5 und Rembacken BJ et al. *Lancet* 1999 354: 635-9) wurden vor allem durch apathogene *E. coli* (*E. coli*-Nissle) günstige Effekte in bezug auf die Remissionserhaltung beschrieben. Ein weiteres bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersuchtes Probiotikum war der Hefepilz *Saccharomyces boulardii* (Plein K, Hotz J. *Z Gastroenterol* 1993, 31: 129-34 und Guslandi, M., et al. *Dig. Dis. Sci.* 2000, 45: 1462-4). Im Rahmen mehrerer Studien wurde außerdem der Effekt einer Mischung aus verschiedenen Milchsäurebakterien (VSL#3) auf die Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa (Gionchetti P, et al. *Gastroenterol. Internat.* 1998; 11: 108-10 und Venturi A, et al. *Aliment Pharmacol. Ther.* 1999; 13: 1103-8) und bei Patienten mit rezidivierender Pouchitis (Gionchetti P, et al. *Gastroenterology* 2000, 119: 305-9) untersucht und in beiden Fällen ein günstiger Effekt dieser Therapieform beobachtet. Allerdings scheinen, wie in einer kürzlich publizierten Untersuchung gezeigt, Milchsäurebakterien für die postoperative Rezidivprophylaxe des M. Crohn wirkungslos zu sein (Prantera C, et al. *Gut.* 2002; 51: 405-9). Außerdem wurde in Form eines Abstracts eine deutliche Besserung der klinischen Aktivität an drei Patienten mit M. Crohn beschrieben, die mit *Trichuris suis* infiziert worden waren (Summers RW, et al. *Gastroenterology* 1999; 116: G3592).

Präbiotika

Präbiotika sind Substanzen, die von probiotisch wirksamen Keimen im Darmlumen verstoffwechselt werden. Hierzu gehören u. a. Ballaststoffe, Proteine, nekrotische Mukosazellen und der von Becherzellen in das Lumen sezernierte Schleim (Bengmark S. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: S5-7). Die Endprodukte dieses bakteriellen Metabolismus dienen als Substrat für die ausschließlich von luminaler Seite erfolgende Ernährung der Kolonmukosa. Ein günstiger Einfluß auf die probiotische Darmflora wurde auch für Substanzen wie Laktulose (MacGillivray PC et al. *Scot. Med. J.* 1959; 4: 182-9; Bircher J, et al. *Lancet* 1966; 1890-3 und Gibson GR, et al. *J Nutr* 1995; 125: 1401-12), Oligofruktose und Insulin (Gibson GR, et al. *Gastroenterology* 1995; 108: 975-82) sowie Inulin, das die Ausbildung einer Dextransulphat induzierten Colitis in Ratten verhindern kann (Videla S, et al. *Gastroenterology* 1998; 114: A1110) beschrieben. Inulin scheint darüber hinaus auch die klinische Symptomatik bei Patienten mit ileoanalem Pouch günstig zu beeinflussen (Meijer HP, et al. *Gastroenterology* 1998; 114: A397).

Mögliche Wirkmechanismen

Trotz der wiederholt bei Verwendung verschiedener Probiotika beschriebenen günstigen Effekte auf den klinischen Verlauf war der Mechanismus, über den diese Substanzen antiinflammatorisch wirken könnten, bisher noch unklar. Als ein möglicher Effekt wurde die Blockade von Rezeptoren in der intestinalen Mukosa diskutiert, die die Bindung pathogener Keime verhindern könnte. Ferner wurde auf die über die Bildung von Bakteriozinen (Blum G, et al. *Infection* 1995; 23: 234-6) vermittelte antagonistische Aktivität auf pathogene und nicht pathogene Enterobakterien hingewiesen. Das Wachstum und die metabolische Aktivität von apathogenen *E. coli*-Bakterien könnte zu einer Änderung des pH-Werts oder der chemischen Zusammensetzung im Kolonlumen führen. Nach Ansicht mancher Autoren (Rembacken BJ et al. *Lancet* 1999 354: 635-9) könnte dies möglicherweise das Wachstum von Bakterien, die in der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen relevant seien, hemmen, oder die Abheilung

lung mukosaler Defekte beschleunigen. Ferner wurden unter Therapie mit Probiotika eine unspezifische Stimulation des Immunsystems des Wirts und die vermehrte Produktion von Immunglobulin A in der Mukosa diskutiert (Campieri M, Gionchetti P *Gastroenterology* 1999; 116: 1246-9). In vitro Untersuchungen haben darüber hinaus gezeigt, daß Probiotika zur verstärkten Bildung protektiv wirksamer intestinaler Muzine führen können (Mack DR, et al. *Am J Physiol* 1999, 276: G941-50). In Zellkulturen wurde nachgewiesen, daß *Bifidobacterium longum* und *Lactobacillus acidophilus* antioxidative Effekte besitzen (Lin MY, Chang FJ. *Dig. Dis. Sci.* 2000, 45: 1617-22) und daß nach Zugabe von Probiotika eine verringerte Induktion proinflammatorischer Zytokine bei gleichzeitig vermehrter Bildung von Transforming-growth factor β zu verzeichnen war (Haller D, et al. *Gut.* 2000, 47: 79-87). Schließlich wurde auch eine Hemmung der Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B mit nachfolgend verringerter Bildung von proinflammatorischen Zytokinen oder Chemokinen durch apathogene Salmonellen beschrieben (Neish AS, et al. *Science* 2000; 289: 1560-3).

Ausblick

Zumindest im Tiermodell wurde über den erfolgreichen Einsatz von gentechnisch veränderten Lactobacillen, die das antiinflammatorisch wirksame Interleukin-10 sezernieren berichtet (Steidler L, et al. *Science* 2000; 289: 1352-5). Die intragastrale Gabe dieser Bakterienstämme zeigte sowohl im Modell der Dextransulfat-Kolitis als auch bei IL-10 knock-out Mäusen eine antiinflammatorische Wirkung. Aus Bakterien stammende immunstimulatorische DNA führt im Tiermodell zu einer klinischen, biochemischen und histologischen Besserung der Kolitis (Rachmilewitz D, et al. *Gastroenterology* 2002; 122: 1428-41). Möglicherweise sind diese Effekte durch eine Hemmung von Apoptosemechanismen in der Darmwand und einer hieraus resultierenden Verbesserung der mukosalen Barrierefunktion erklärbar. Ob entsprechende Therapieansätze auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zukünftig eine therapeutische Option darstellen werden, ist Gegenstand von in Planung befindlichen klinischen Studien.

IV. Motilität

Gastroösophageale Refluxkrankheit und *H. pylori*-Infektion: Rolle neuer Protonenpumpeninhibitoren

Peter Malfertheiner

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg

Während die Refluxkrankheit als „moderne Zivilisationserkrankung“ eine ständig steigende Inzidenz aufweist, ist die *Helicobacter pylori*-Infektion in denselben hochentwickelten Regionen der Welt konstant rückläufig. Dieser epidemiologische Trend kann allerdings nicht wie von vielen angedacht als kausale Verknüpfung dieser beiden nosologischen Entitäten angenommen werden. Protonenpumpenhemmer (PPI) stellen für beide Krankheitsbedingungen die Kernsubstanz der medikamentösen Behandlung dar.

Seit Einführung des ersten PPI, Omeprazol im Jahr 1989, sind eine Reihe weiterer Substanzen, Lansoprazol, Pantoprazol und Rabeprazol, zum Einsatz gekommen. In den letzten Jahren wurden verschiedene Eingriffe in die Galenik der PPI gemacht, und als letzte Innovation wurde aus dem Racemat von Omeprazol das Isomer Esomeprazol entwickelt. Für die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) stellt der abnorme gastroösophageale Säurereflux die entscheidende pathophysiologische Grundlage dar und in verschiedenen Untersuchungen wurde das Ausmaß der Speiseröherschädigung in Korrelation mit dem Grad des Säurerefluxes gebracht. Als logische Folge steht die therapeutische Wirkung einer Substanz bei GERD in enger Korrelation mit dem Ausmaß ihrer säuresupprimierenden Potenz. Für die heute verfügbaren Protonenpumpenhemmer gilt, daß bis auf Nuancen ein vergleichbar rascher Wirkungseintritt und eine vergleichbare Effizienz in der Heilung der GERD besteht.

Mit dem neuen isomeren Protonenpumpenhemmer Esomeprazol wird aufgrund einer erhöhten Bioverfügbarkeit und geringen interindividuellen Variabilität des Wirkstoffes das vorläufige Optimum erreicht, mit maginaler Überlegenheit auch in klinischen Studien gegenüber anderen PPI. Gleichzeitig mit der Einführung des isomeren PPI Esomeprazol, sind auch eine Reihe von

neuen Behandlungsstrategien zur Langzeitkontrolle der GERD entwickelt worden. Aufgrund der häufigen Rezidivanfälligkeit (60–70 %) muß bei vielen Patienten eine Langzeitbehandlung entweder in Form einer kontinuierlichen Dauerbehandlung, einer intermittierenden oder Bedarfsbehandlung erfolgen. Dazu liegen jetzt richtungsweisende Studien vor, die uns die Wahl zwischen einer dieser Strategien zur Behandlung des einzelnen Patienten erleichtern. Bei der Frage der Langzeitbehandlung stellt sich zum einen die Frage der anhaltenden Wirkung der PPI zum anderen die der Nebenwirkungen. Für alle PPI gilt, daß eine anhaltende Wirkung besteht, im Gegensatz zu den H₂-Blockern, mit dem bekannten Problem der Tachyphilaxie. Trotz verschiedener Stoffwechselfvorgänge, die zentral über das komplexe Zytochrom P450-System geregelt sind, gibt es nur sehr wenige differenzierte Interaktionen der PPI mit anderen Medikamenten. Eine Gefährdung des Patienten durch die Langzeiteinnahme der PPI besteht nicht.

Die Gabe von PPI bleibt trotz chirurgischer Alternativen und neuerdings auch endoskopischer Methoden der Goldstandard zur Behandlung der GERD.

Bei der *H. pylori*-Infektion steht nach wie vor die Diskussion an, welche an diese Infektion gebundenen klinischen Manifestationen als behandlungsbedürftig zu gelten haben. Einzig für die Behandlung des Ulkus und des niedrig malignen MALT-Lymphoms besteht allgemeiner Konsens, während bei anderen assoziierten Erkrankungen und insbesondere hinsichtlich der Prävention noch reichlich kontroverse Diskussionen geführt werden. Für die *H. pylori*-Therapie selbst ist die PPI-basierende Triple-Therapie, über einen Zeitraum von mindestens 7 Tagen durchgeführt, derzeitiger Standard. Eine unterschiedliche Wirksamkeit der einzelnen PPI in dem Zusammenspiel mit den Antibiotika besteht nicht.

Ätiologie, Definition und Therapie des Reizdarmsyndroms

Stefan Müller-Lissner

Abteilung Innere Medizin der Park-Klinik Weissensee, Berlin

Das Reizdarmsyndrom (Colon irritabile, IBS) umfaßt „eine Gruppe funktioneller Darmerkrankungen, bei denen Bauchschmerzen mit der Defäkation oder einer Änderung des Stuhlverhaltens und mit gestörter Defäkation und Aufgetriebensein assoziiert sind“. Bereits die Definition legt es nahe, daß nicht eine einzige Krankheitsentität die genannten Symptome verursacht. Es handelt sich aber um einen klinisch wertvollen Begriff.

Der Reizdarm galt lange Zeit als eine Motilitätsstörung. Die mehrfach berichteten „typischen“ oder „charakteristischen“ Befunde ließen sich jedoch jeweils nur bei einem Teil der Patienten finden. Ebenfalls nur eine Subgruppe leidet an Nahrungsmittelunverträglichkeit, z. B. für Ballaststoffe, Laktose, Fruktose. Ein häufiger Befund sind Störungen der intestinalen Sensibilität, der Schmerzverarbeitung, -wahrnehmung und -bewertung. Der Reizdarm ist keine „Geisteskrankheit“ oder „Einbildung“. Hingegen können psychische Faktoren (wie bei allen Krankheiten) die Stärke der Empfindung peripherer Signale beträchtlich modulieren. Außerdem bestimmen sie in erheblichem Maß, ob sich ein Patient einem Arzt vorstellt. Krankheitsverhalten, also die Tendenz, sich bei Befindensstörungen krank zu melden und einem Arzt zu präsentieren, ist bei Reizdarm-Patienten vermehrt anzutreffen.

Zunächst gilt es, eine „organische“ Ursache der Beschwerden unwahrscheinlich zu machen und die „Diagnose“ Reizdarm zu sichern. Dazu tragen in erster Linie die Anamnese und die klinische Untersuchung bei, evtl. ergänzt durch einige Laborwerte und bisweilen eine Koloskopie.

Aus dem oben Gesagten ergibt sich, daß es keine einheitliche Therapie des Reizdarms geben kann. Vielmehr richtet sich das Vorgehen nach der Symptomatik. Klagt der Patient in erster Linie über zu wenig, zu viel, zu seltenen oder zu häufigen Stuhlgang, so kann bereits die Aufklärung über die physiologische Breite helfen. Bei Carcinophobie kann die Mitteilung der normalen Untersuchungsbefunde erfolgreich sein.

Diätetische Versuche sind vor allem dann sinnvoll, wenn sich bei der Anamnese entsprechende Hinweise ergeben oder wenn Flatulenz im Vordergrund der Beschwerden steht.

Medikamentöse Behandlungsversuche richten sich ebenfalls nach dem Leitsymptom. Bei Obstipation gibt man Ballaststoffe soweit vertragen. Ansonsten kommen Laxantien oder ein Prokinetikum (Tegaserod, in Deutschland noch nicht zugelassen) in Betracht. Bei Diarrhoe wird Loperamid versucht. Alternativ kommen 5-HT₃-Antagonisten in Betracht. Sie hemmen die Motilität und senken die Schmerzwahrnehmung. Substanzen dieser Klasse (z. B. Alosetron, Cilansetron) sind zumindest in Deutschland noch nicht zugelassen. Schmerzen sprechen z. T. auch auf Spasmolytika an. Ein oft erfolgreicher Ansatz zur Behandlung einer verminderten Schmerz- und Empfindungsschwelle ist die eher niedrig dosierte Gabe von Antidepressiva. Deren Wirkmechanismus wird darin vermutet, daß sie die Bahnung der Empfindungsreize auf spinaler Ebene reduzieren oder aufheben. Bei Obstipationsneigung sollen selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren bevorzugt werden, ansonsten sind auch trizyklische Antidepressiva geeignet.

Botulinum-Toxin: Wirkgrundlage und Stellenwert in der Therapie

Hans D. Allescher

II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Das von dem anaeroben Bakterium *Clostridium botulinum* produzierte Glykoprotein Botulinum-Toxin (BTX) ist ein hochselektiver und spezifischer Wirkstoff, der sich spezifisch an cholinerge Nervenendigungen anlagert und nach Endozytose die Transmitterfreisetzung aus diesen Nervenendigungen inhibiert. Von diesem Gift gibt es 7 verschiedene Typen (A–G), von denen momentan hauptsächlich das Botulinum-Toxin A therapeutisch eingesetzt wird. BTX-Typ A besteht aus zwei Ketten, einer schweren Kette, von der die hochselektive Bindung an das Neuron vermittelt wird und einer leichten Kette. Nach Endozytose wird die leichte Kette abgespalten und vermittelt über eine Interaktion mit einem synaptosomalen Protein (SNAP-25), das unter dem Einfluß des Toxins gespalten wird, die Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung. Da die Hemmung der Acetylcholin-Transportproteine und damit die Transmitterfreisetzung nicht reversibel ist, wird die Wirkung des Botulinum-Toxins durch eine Neuaussprossung von Axonen und einer Neusynthese des Sekretionsapparates beendet.

BTX wird mittlerweile bei einer Vielzahl von Erkrankungen im Bereich der Neurologie (z. B. Dystonie von Gesichts- und Extremitätenmuskulatur), der Augenheilkunde (z. B. Strabismus, Blepharospasmus), der Dermatologie (z. B. Hyperhidrosis, Faltentherapie), der HNO (z. B. laryngeale Dystonie, zervikale Achalasie), der Urologie und der Gastroenterologie (s.u.) eingesetzt.

Im Gegensatz zum Wirkmechanismus an der quergestreiften Muskulatur, die lediglich durch die cholinerg-nikotinerge Muskelendplatte innerviert wird, ist das autonome Nervensystem durch eine Koinnervation der glatten Muskulatur mit exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen gekennzeichnet. Acetylcholin wird im Gastrointestinaltrakt überwiegend in exzitatorischen Neuronen nachgewiesen und ist mit anderen exzitatorischen Neurotransmittern, z. B. Substanz P, kolokalisiert. Dadurch kommt es durch BTX-Applikation ebenfalls zu einer Abnahme der exzitatorischen neuronalen Einflüsse.

Im Bereich des Gastrointestinaltraktes wurde BTX ebenfalls bereits bei einer Vielzahl von Erkrankungen

(diffuser Ösophagospasmus, Achalasie, Gastroparese, Sphinkter Oddi Dyskinesie, M. Hirschsprung, chronische Analfissur, Chronische Obstipation mit „pelvic outlet obstruction“) eingesetzt. Bei der Achalasie und der chronischen Analfissur liegen entsprechende positive prospektive, randomisierte Studien vor, die eine therapeutische Wirkung belegen. Bei der Achalasie weist die Wirkdauer der BTX-Injektion, mit im Mittel 9–11 Monate, deutliche Nachteile gegenüber der Standardtherapie der pneumatischen Ballondehnung auf und ist daher nur für ausgewählte Fälle (Risikopatienten, Therapieversager) indiziert. Zur Aufrechterhaltung des symptomatischen Benefits sind jedoch regelmäßig Injektionen notwendig. Bei der chronischen Analfissur hingegen stellt die BTX-Injektion eine wirksame und deutliche weniger invasive Alternative dar, als chirurgische Verfahren und die BTX Injektion ist neben der topischen Applikation von nitrat-haltigen Salben heute als Therapiestandard anzusehen. Eventuell ist sogar, durch die Kombination aus topischer Nitratapplikation und BTX Injektion, der größte Therapieerfolg zu erzielen. Bei der Behandlung der chronischen Analfissur ist die begrenzte Wirkdauer von BTX vorteilhaft, da nach Abheilung der Läsion wieder der normale Funktionszustand erreicht wird.

Bei anderen Erkrankungen, wie z. B. spastischen Zuständen des Sphinkter Oddi und des oberen Ösophagus-sphinkters, beim diffusen Ösophagospasmus, bei der idiopathischen Gastroparese und Funktionsstörungen im Beckenbodenbereich ist der Einsatz in kleinen unkontrollierten Studien untersucht und der therapeutische Erfolg nachgewiesen worden. Dennoch sind diese Indikationen derzeit noch als experimentell anzusehen und es bedarf der weiteren klinischen Evaluation. Bisher wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Injektion von BTX im Gastrointestinaltrakt beobachtet. Die Verwendung von BTX hat das therapeutische Interventionspektrum um einen neuen, wenig invasiven methodischen Aspekt erweitert, der bei kritischer Verwendung gewinnbringend für die Patienten eingesetzt werden kann.

V. Gastroenterologische Onkologie (Teil 1)

Signaltransduktion des Pankreaskarzinoms: Ansatzpunkte für die Therapie

Roland M. Schmid

II. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Um neue therapeutische Ansatzpunkte für das Pankreaskarzinom zu entwickeln, sind grundlagenorientierte Untersuchungen zur Biologie des Pankreaskarzinoms erforderlich. Im Gegensatz zum übrigen Gastrointestinaltrakt findet sich im normalen Pankreas eine sehr geringe Proliferationsrate. Daher kann man davon ausgehen, daß der Eintritt von Pankreaszellen in den Zellzyklus den ersten Schritt in der Tumorentwicklung darstellt und ein möglicher Ansatzpunkt für die Prävention des Pankreaskarzinoms darstellt. In den letzten Jahren wurde ein Tumorprogressionsmodell für das Pankreaskarzinom etabliert, in dem duktales intraepitheliales Neoplasien die Vorläuferläsionen darstellen. Eine sequentielle Abfolge von genetischen Ereignissen wie K-Ras Mutationen und eine Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen wie P53, INK4a und SMAD4 finden sich bereits in nicht invasiven prä-malignen Vorstufen. Neben strukturellen genetischen Alterationen wurden zahlreiche epigenetische Veränderungen in Vorläuferläsionen und beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom beschrieben.

Dies umfaßt die Überexpression von anti-apoptotischen Genen sowie von Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren. Sowohl die Hemmung anti-apoptotischer Signalwege als auch die Blockierung von Wachstumsrezeptor vermittelter Signalkaskaden sind mögliche Ansatzpunkte für neue Therapiestrategien. Dies umfaßt Antikörper gegen Rezeptoren, Tyrosinkinase-Inhibitoren sowie Substanzen, die die intrazelluläre Signalumschaltung blockieren. Zu diesen Schaltern zählen kleine G-Proteine, die Modifikationen benötigen, um an der Zellmembran ihre Funktion auszuüben. Das Pankreaskarzinom weist eine ausgeprägte desmoplastische Reaktion auf. Metalloproteaseinhibitoren bieten hier Angriffspunkte. Neue Untersuchungen zeigen, daß Tumorzellen durch die Expression von Chemokinrezeptoren in Leber, Lunge und Lymphknoten metastasieren. Durch die Störung der Chemokinrezeptor/Ligand-Wechselwirkung könnte Metastasierung blockiert werden.

Neue Zytostatika in der Therapie des kolorektalen Karzinoms

Peter R. Galle

I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

In den letzten Jahren konnten bedeutsame klinische Fortschritte in der Therapie kolorektaler Karzinome erreicht werden. Diese sind durch verbesserte Schemata unter Einsatz bekannter Zytostatika aber auch sehr wesentlich durch die Entwicklung neuer Substanzen ermöglicht worden. Sie finden ihren Ausdruck in einer Verbesserung des medianen Überlebens von 11,5 Monaten im Jahr 1992 auf 15–17 Monate im Jahr 2000.

Auch für die nächsten Jahre sind Studien mit bislang unzureichend charakterisierten Substanzen von vielversprechendem Potential geplant (z. B. Flavopiridol, bcl-2-Antisense), so daß in der Therapie des kolorektalen Karzinoms eine optimistische Erwartungshaltung erlaubt scheint. Neben der Verbesserung der Individualprognose ist dies bei rund 120 000 chemotherapiepflichtigen Patienten von hoher gesundheitspolitischer Bedeutung.

Der Stellenwert der Chemotherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom gilt als gesichert. Gegenüber der „best supportive care“ kann eine Verdopplung der medianen Überlebenszeit erreicht werden. Basis der Zytostase ist nach wie vor Fluorouracil (5-FU). Effektivitätssteigerungen wurden initial durch die Modulation mit Folinsäure (FA) und durch die Entwicklung von Infusionsprotokollen erreicht. Bedeutsame aktuelle Fortschritte konnten in den letzten Jahren durch die Hinzunahme des Topoisomerase-I-Inhibitors Irinotecan (CPT-11) oder des Platin-Derivats Oxaliplatin erzielt werden.

Adjuvante Therapie

Trotz Operation und Entfernung des Tumors (R0 Resektion) besteht bei Lymphknotenbefall (UICC III, Dukes C) ein deutlich erhöhtes Risiko für Metastasen. Die postoperative adjuvante Chemotherapie nodal positiver Tumore führt zu einem signifikanten Überlebensvorteil. Dies war initial für 5-FU plus Levamisol gezeigt worden. In der Folge konnten positive Effekte auch für 5-FU + FA oder monoklonale Antikörper gezeigt werden. Durchgesetzt haben sich Halbjahresprotokolle (Mayo-Clinic, Rosewell u. a.) mit 5-FU + FA, die den anderen Substanzen gegenüber überlegen sind und konsensuell empfohlen werden. Die neuen Substanzen CPT-11 (PETACC 3), Oxaliplatin (MOSAIC) aber auch das orale

Fluoropyrimidine Capecitabin (X-Act) werden zur Zeit in den in Klammer genannten Studien auf ihr adjuvantes Potenzial überprüft. Im klinischen Alltag haben die oralen Fluoropyrimidine Capecitabin und UFT trotz noch fehlender Studienlage aufgrund der ambulanten Einsatzmöglichkeit schon einen hohen Stellenwert.

Palliative Therapie

Die neuen Substanzen CPT-11 und Oxaliplatin wurden initial vor allem in der Zweitlinien Therapie nach Versagen eines konventionellen 5-FU Protokolls untersucht. Für beide Substanzen konnten Verbesserungen der tumorprogressionsfreien Zeit und des Überlebens dokumentiert werden und sie sind als Standardtherapie der 5-FU-refraktären Tumore anzusehen. Für beide Substanzen liegen auch Daten in der Primärtherapie vor. Auch hier wurden verbesserte Ansprechraten, verlängerte progressionsfreie Intervalle und zum Teil verbesserte Überlebensraten gezeigt. Darüber hinaus ermöglichen beide Substanzen bei einem Teil primär nicht-resektabler Patienten ein „downstaging“ mit der Option einer kurativen Operation. In die Diskussion geriet CPT-11 durch Todesfälle aufgrund verzögerter Diarrhoen und thromboembolischer Ereignisse. Diese Beobachtungen konnten jedoch nicht bestätigt werden. Für Oxaliplatin ist die kumulative Neurotoxizität hervorzuheben. Einen bedeutsamen Fortschritt in der Handhabbarkeit stellen die oralen Substanzen UFT und Capecitabin dar. Die aktuelle Studienlage läßt den Schluß zu, das gleiche oder bessere Ergebnisse als mit 5-FU Infusionsprotokollen erzielt werden können. Im Vergleich hierzu weisen sie weniger Mukositis und Leukopenien auf. Capecitabin ist jedoch durch das charakteristische Hand-Fuß-Syndrom gekennzeichnet. Neue Ansätze: Inzwischen ist die Hemmung des EGF-Rezeptors als Therapieansatz gut belegt. Der EGFR ist in 70–80 % der Dickdarmkarzinome überexprimiert und korreliert mit einer schlechten Prognose. Der EGFR-blockierende Antikörper Cetuximab reinstalliert die Chemotherapiesensitivität CPT-11 refraktärer Karzinome in rund 30 % der Patienten. Als Nebenwirkung wird ein akneiformer Hautausschlag beobachtet. Ein ähnliches Therapieprinzip verfolgt der Tyrosin-Kinase-Inhibitor Iressa, der die EGFR-Signaltransduktion blockiert.

5-ASA-Präparate zur Prävention des Kolonkarzinoms

Anke Reinacher-Schick und Wolff Schmiegel

Medizinische Universitätsklinik, Ruhr-Universität, Knappschafts Krankenhaus, Bochum

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist die zweithäufigste Ursache krebserkrankter Todesfälle. In Deutschland sterben pro Jahr fast 30 000 Menschen an einem KRK. Trotz verbesserter Chirurgie und neuer Chemotherapeutika ist die Prognose fortgeschrittener Stadien weiterhin schlecht. Deshalb sind Strategien, die auf eine Karzinomprävention ausgerichtet sind, sinnvoll. Die effektivste Maßnahme zur Vorbeugung des KRK ist die gezielte Identifizierung und endoskopische Abtragung kolorektaler Adenome, gutartiger Vorläuferläsionen des KRK [1]. Rezidive nach Polypektomie sind jedoch häufig. Somit sind Ansätze, die sich mit der medikamentösen Rezidivprophylaxe von Darmpolypen beschäftigen, zunehmend interessant (Primärprävention des KRK durch Sekundärprävention kolorektaler Adenome). Als bislang wirksamste Substanzen zur Chemoprävention des KRK gelten die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) [2]. Aufgrund häufiger, z. T. schwerwiegender Nebenwirkungen kann ihr Einsatz für die Allgemeinbevölkerung jedoch nicht empfohlen werden. Auch die selektiven COX-2 Hemmer scheinen mit einer höheren Nebenwirkungsrate belastet zu sein als initial vermutet. Außerdem liegen zu diesen Präparaten noch keine Langzeitdaten zur Verträglichkeit vor.

5-Aminosalicylate (5-ASA-Präparate) werden seit langem in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) eingesetzt und zeichnen sich durch ein günstiges Nebenwirkungsprofil aus. Einige epidemiologische Daten weisen darauf hin, daß 5-ASA-Präparate die Inzidenz Colitis assoziierter KRK senken können [3]. Ob die Substanzen auch einen Stellenwert in der Prävention des sporadischen KRK einnehmen, ist bislang nicht geklärt.

Pharmakologisch ist 5-ASA ein unselektiver, schwacher Cyclooxygenase- und Lipoxygenase-Hemmer. In vitro und in vivo hemmt es in höheren Konzentrationen die Bildung und Freisetzung von Prostaglandinen und Leukotrienen, Mediatoren, die in der Pathogenese der CED und möglicherweise auch der des sporadischen KRK eine Rolle spielen. Obwohl 5-ASA-Präparate seit langem klinisch eingesetzt werden, ist ihr Wirkmechanismus auf molekularer Ebene nicht vollständig geklärt. Die meisten Untersuchungen zur zellulären Wirkung der Substanzen waren auf ihre antiinflammatorischen

Eigenschaften fokussiert. So soll 5-ASA freie Radikale in vitro binden und so oxidativen Stress reduzieren. Ferner soll es die Bildung einiger proinflammatorischer Zytokine und Zytokinrezeptoren hemmen. Neuere Arbeiten weisen auf eine Hemmung des NFκB Signalwegs durch 5-ASA-Präparate hin, wobei dieser Effekt zum Teil nur für Sulfasalazin, nicht aber für 5-ASA selbst beobachtet wurde [4, 5, 6].

Nur wenige Untersuchungen haben sich bislang mit dem Effekt von 5-ASA auf Darmzellen ohne proinflammatorische Stimuli beschäftigt. Es wird allgemein angenommen, daß chemopräventiv wirksame NSAR über eine Induktion von Apoptose und eine Hemmung der Zellproliferation und somit einer Reduktion der Nettozellzahl wirken (2). Pilotstudien in vivo weisen darauf hin, daß 5-ASA möglicherweise ebenfalls proapoptotisch und antiproliferativ wirken könnte, sowohl in der normalen Mukosa, als auch in etablierten Tumoren [7, 8]. Dies könnte durch eine Blockierung der Zellen in der Mitose und eine Aktivierung von Caspasen vermittelt sein. Obwohl diese Ergebnisse auf eine mögliche chemopräventive Wirksamkeit von 5-ASA-Präparaten hindeuten, war im Tiermodell (Min/+ Maus) nur in einer Untersuchung das Tumorstadium meßbar reduziert [9], während in einer weiteren Arbeit kein Effekt von 5-ASA auf das Polypenwachstum beobachtet wurde [10].

In einer groß angelegten, multizentrischen, randomisierten Präventionsstudie an insgesamt 600 Patienten mit sporadischen kolorektalen Adenomen wurde die Wirksamkeit eines 5-ASA-Präparates (Mesalazin) auf die Rezidivhäufigkeit kolorektaler Adenome nach Polypektomie überprüft (German 5-ASA Polyp Prevention Study, GAPPS). Die Patienten wurden stratifiziert nach Anzahl der adenomatösen Polypen (Stratum I: zwei oder weniger Polypen, Stratum II: drei und mehr Polypen) und erhielten in beiden Strata entweder ein Gramm Mesalazin pro Tag oder Placebo. Die Nachuntersuchung (Koloskopie) erfolgte nach 3 Jahren. Eingangskriterien waren eine komplette Koloskopie mit Nachweis mindestens eines kolorektalen Adenoms > 5 mm und die vollständige Entfernung sämtlicher Läsionen („clean bowel“). Ausgeschlossen wurden Probanden mit familiärer Disposition für ein KRK sowie Patienten mit CED. Zielkriterium war das Wiederauftreten von

kolorektalen Adenomen > 5 mm nach drei Jahren. Die Rekrutierung war Ende 2000 abgeschlossen, abschließende Daten liegen noch nicht vor. In einer ersten Zwischenauswertung an 151 Patienten, die das Zielkriterium erfüllten, wurde mitgeteilt, daß im Stratum I kein signifikanter Vorteil von Mesalazin gegenüber Placebo nachweisbar ist, weswegen die Studie für das Stratum I abgebrochen wurde. Hingegen scheint ein erster Trend auf eine protektive Wirkung von Mesalazin bei Patienten im Stratum II hinzuweisen. Eine statistische Signifikanz wird aufgrund der geringen Patientenzahl wahrscheinlich nicht erreicht.

Eine chemopräventive Wirksamkeit von 5-ASA Präparaten auf die Entstehung des KRK ist somit bislang nicht erwiesen. Diese ersten Ergebnisse zeigen vielmehr, daß positive Effekte von Substanzen im Zellkultursystem oder in präklinischen Modellen nicht uneingeschränkt auf die Klinik übertragbar sind. Ein besseres Verständnis zum molekularen Effekt von NSAR auf Kolonepithelzellen könnte jedoch zur Entwicklung spezifischerer Substanzen beitragen. Derzeit bleibt der Einsatz von chemopräventiven Medikamenten auf die additive Behandlung von Hochrisikopatienten, so z. B. dem Einsatz von Celecoxib bei Patienten mit FAP nach ileorektaler Anastomose, beschränkt.

Literatur

- [1] Zauber, A. G., Winawer, S. J., Initial management and follow-up surveillance of patients with colorectal adenomas. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* **26**, 85 (1997)
- [2] Janne, P., Mayer, R., Chemoprevention of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1960 (2000)
- [3] Moody, G., Jayanthi, V., Probert, C. et al., Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **8**, 1179 (1996)
- [4] Bantel, H., Berg, C., Vieth, M. et al., Mesalazine inhibits activation of transcription factor NF-kappaB in inflamed mucosa of patients with ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* **95**, 3452 (2000)
- [5] Wahl, C., Liptay, S., Adler, G. et al., Sulfasalazine: a Potent and Specific Inhibitor of Nuclear Factor Kappa B. *J. Clin. Invest.* **101**, 1163 (1998)
- [6] Kaiser, G., Yan, E., Polk, D., Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor kappaB activation in mouse colonocytes. *Gastroenterology*, **116**, 602 (1999)
- [7] Reinacher-Schick, A., Seidensticker, F., Petrasch, S. et al., Mesalazine changes apoptosis and proliferation in normal mucosa of patients with sporadic polyps of the large bowel. *Endoscopy* **32**, 245 (2000)
- [8] Bus, P., Nagtegaal, I., Verspaget, H. et al., Mesalazine-induced apoptosis of colorectal cancer: on the verge of a new chemopreventive era? *Aliment. Pharmacol. Ther.* **13**, 1397 (1999)
- [9] MacGregor, D., Kim, Y., Sleisenger, M. et al., Chemoprevention of colon cancer carcinogenesis by balsalazide: inhibition of azoxymethane-induced aberrant crypt formation in the rat colon and intestinal tumor formation in the B6-Min/+ mouse. *Int. J. Oncol.* **17**, 173 (2000)
- [10] Ritland, S., Leighton, J., Hirsch, R. et al., Evaluation of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) for cancer chemoprevention: lack of efficacy against nascent adenomatous polyps in the Apc (Min) mouse. *Clin. Cancer Res.* **5**, 855 (1999)

Dendritische Zellen und CpG-Oligonukleotide in der Immuntherapie experimenteller gastrointestinaler Tumore

Stefan Endres, Sebastian Beck, Katharina Rall, Angelika Schlamp, Julia Seiderer, Daniel Käsmayr, Klaus Heckelsmiller und Gunther Hartmann

Abteilung für Klinische Pharmakologie, Medizinische Klinik Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München

1. Hintergrund

Beim Vergleich der Zusammensetzung der DNA von Bakterien und Wirbeltieren fällt auf, daß CG-Dinukleotide in bakterieller DNA in der Regel am Cytosin nicht methyliert sind, während Wirbeltier-DNA bis zu 80 % 5-Methyl-Cytosin in allen CG-Dinukleotiden aufweist. Zudem entspricht die Häufigkeit von CG-Dinukleotiden in Bakterien der statistischen Wahrscheinlichkeit (1 von 16 Dinukleotiden), während CG-Dinukleotide bei Wirbeltieren unterrepräsentiert sind (1 von 60 Dinukleotiden). Die Suppression unmethylierter CG-Dinukleotide in Wirbeltier-DNA erlaubt dem Immunsystem offensichtlich die Unterscheidung von bakterieller und körpereigener DNA. Das Immunsystem hat im Laufe der Evolution einen Erkennungsmechanismus entwickelt zur Detektion von mikrobieller DNA als Pathogen-assoziiertes molekulares Muster und damit als Gefahrensignal für das Immunsystem. Entscheidend für die Erkennung von CpG-Motiven in bakterieller DNA ist der Toll-ähnliche Rezeptor 9 (TLR9).

Mit synthetischen Oligonukleotiden, die solche CpG-Motive enthalten, steht eine neue gut definierte Substanzklasse zur Verfügung, mit der das Immunsystem gezielt in Richtung einer Th1-gerichteten Immunantwort beeinflusst werden kann. Eine solche Aktivierung des Immunsystems kann auch zu einer verbesserten Immunantwort gegenüber Tumoren führen. Obwohl erste Studien an Mäusen belegen, daß CpG-Oligonukleotide eine potente Anti-Tumor-Aktivität induzieren können, ist bislang unklar, wie CpG-Oligonukleotide am effektivsten zur Induktion einer Anti-Tumor-Immunantwort eingesetzt werden können.

In einer früheren Studie aus unserer Arbeitsgruppe (Brunner et al., 2000) wurden dendritische Zellen als Tumorzellen eingesetzt, die in vitro mit Antigen beladen und mit CpG-Oligonukleotiden aktiviert wurden. Dabei wurde das Potenzial einer In-vivo-Applikation

von CpG-Oligonukleotiden noch nicht genutzt. Aufbauend darauf wurde untersucht, auf welche Weise der Einsatz von CpG-Oligonukleotiden als Einzelsubstanz in vivo erfolgen muß, um eine maximale Aktivität zu entfalten. Zusätzlich wurde geprüft, ob die zusätzliche Applikation von dendritischen Zellen zu einer weiteren Steigerung des Therapieerfolges führt. Die Ergebnisse liefern Hinweise für die Planung klinischer Studien zum

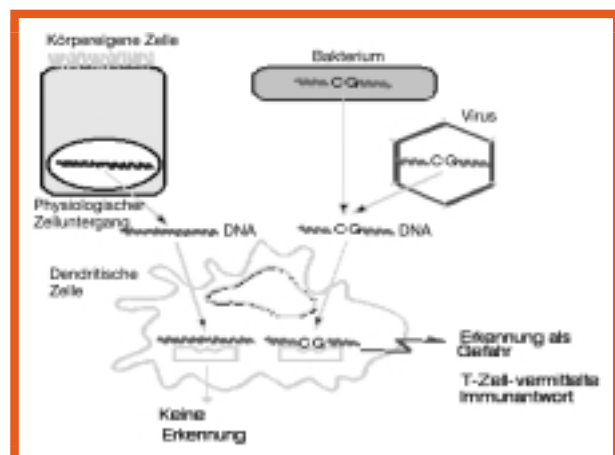


Abb. 1: CpG-Oligonukleotide als Gefahrensignal.

Tab. 1: Dendritische Zellen.

Entdeckung:	1973 Steinman und Cohn 1985 Nachweis der Entwicklung aus Langerhans-Zellen
Eigenschaften:	Pinozytose von Antigenen MHC II- Expression Expression kostimulatorischer Moleküle (CD 80) Freisetzung von Zytokinen (Interleukin-12) → Aktivierung naiver T-Zellen

Tab. 2: Was sind CpG-Oligonukleotide?

Synthetische Oligonukleotide mit Motiven, die bakterielle DNA imitieren Bakterielle DNA: CpG-Dinukleotide 1/16 Vertebraten DNA: CpG-Dinukleotide 1/60 CpG methyliert in Vertebraten-DNA, nicht in bakterieller DNA Bakterielle DNA wirkt immunstimulatorisch, eine Methylierung am Cytidin beseitigt diese Wirkung
--

kombinierten Einsatz von CpG-Oligonukleotiden und dendritischen Zellen bei der Immuntherapie von Tumoren.

2. Methoden

Es wurden zwei syngene Tumormodelle in Balb/c-Mäusen, dem C26-Modell und dem Renca-Modell eingesetzt. Die therapeutische Aktivität von verschiedenen Protokollen wurde sowohl in einem prophylaktischen Ansatz als auch in einem therapeutischen Ansatz (etablierter Tumor bei Therapie-Beginn) untersucht.

3. Ergebnisse

Es wurde gezeigt, daß die Anti-Tumor-Aktivität von CpG-Oligonukleotiden vom Ort der Applikation abhängt. Die Injektion von CpG-Oligonukleotiden in den Randbereich des Tumors führte zu einer ungleich höheren therapeutischen Aktivität als die Injektion der gleichen Menge des Oligonukleotids in die Flanke der gegenüberliegenden Körperseite der Maus. Bei der lokalen Injektion in den Bereich des Tumors kommt es nicht nur zu einer lokalen Immunantwort gegen den Tumor, sondern auch ein zweiter Tumor auf der gegenüberliegenden Seite wird in seinem Wachstum gehemmt. Die therapeutische Aktivität ist dabei nicht auf ein Tumor-

modell, das C26-Kolonkarzinom, beschränkt. Auch in einem anderen Tumormodell, basierend auf der Nierenkarzinom-Zelllinie Renca, wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. Waren Tumore beider Zellarten auf zwei getrennten Flanken einer Maus etabliert, so führte die lokale Injektion in den Randbereich des Tumors der einen Seite zu einer teilweisen Mitreaktion des Tumors auf der Gegenseite. So konnte die Beteiligung einer Tumorantigen-unabhängigen Immunreaktion, also des angeborenen Immunsystems, nachgewiesen werden. Bei der Behandlung kam es nicht nur zu einer Abheilung des etablierten Tumors, sondern die geheilten Mäuse zeigten sich auch immun gegenüber dem Versuch einer erneuten Tumorinduktion. Dies legte das Vorliegen einer Antigen-spezifischen T-Zell-abhängigen Immunantwort nahe.

Die therapeutische Aktivität der peritumoralen Applikation von CpG-Oligonukleotiden war durch die Tumorgroße bei Beginn der Therapie eingeschränkt. Um die Aktivität weiter zu erhöhen wurde eine Kombination mit dendritischen Zellen angestrebt. Obwohl die dendritischen Zellen in vitro bereits maximal mit CpG-Oligonukleotiden ausgereift wurden, zeigt sich bei Koinjektion mit CpG-Oligonukleotiden in vivo nochmals eine deutliche Steigerung der Aktivität. Das beste therapeutische Ergebnis brachte die Kombination dieser auf der Tumor-abgewandten Seite durchgeführten Vakzine (dendritische Zellen koinjiziert mit CpG) mit der zusätzlichen Injektion von CpG-Oligonukleotiden in den Tumorrandbereich. So wurde es möglich, auch große etablierte Tumoren von bis zu einem Zentimeter Durchmesser nicht nur im Wachstum zu hemmen, sondern auch zur Ausheilung zu bringen.

Zusammenfassend zeigt sich 1. die Bedeutung einer tumornahen Applikation von CpG-Oligonukleotiden; 2. das Zusammenspiel von angeborener und erworbener Immunantwort bei der therapeutischen Wirkung von CpG-Oligonukleotiden; 3. die Verbesserung der therapeutischen Aktivität einer auf dendritischen Zellen basierenden Tumorzakzine durch Koinjektion von CpG-

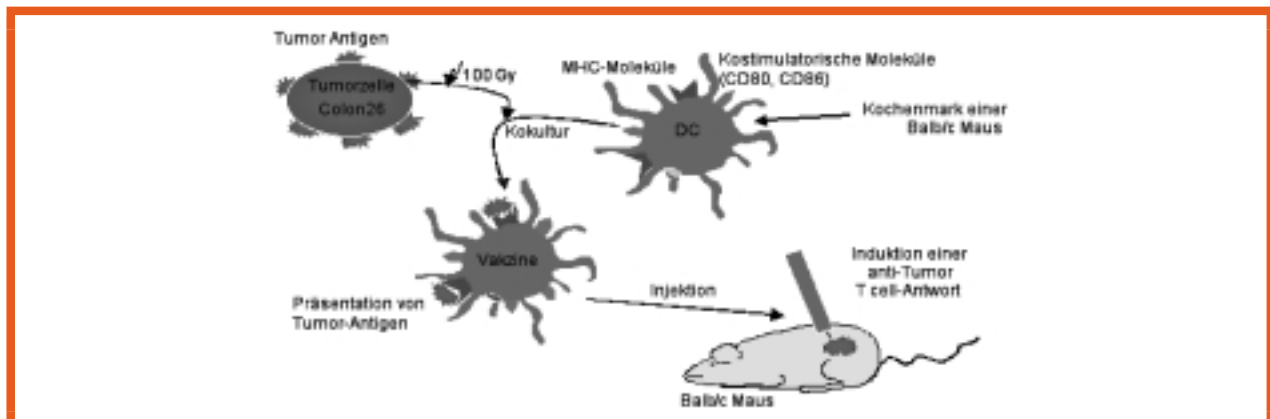


Abb. 2: Dendritische Zellen in der Tumorzakzinerung.

Oligonukleotiden; und 4. die Steigerung der therapeutischen Aktivität bei Kombination von peritumorale Applikation von CpG-Oligonukleotiden mit einer auf dendritischen Zellen basierten Tumorstoffimpfung. Die Übertragbarkeit auf den Menschen ist eingeschränkt durch die im Tiermodell heterotope Tumorstoffimpfung, den kurzen (Wochen) Krankheitsverlauf und die fehlende Metastasierung.

4. Literatur

Brunner, C., Seiderer, J., Schlamp A. et al., Enhanced dendritic cell maturation by TNF- α or cytidine-phosphate-guanosine DNA drives cell activation in vitro and therapeutic anti-tumor immune responses in vivo *J. Immunol.* **165**, 6278 (2000)

Krug, A., Towarowski, A., Britsch, S. et al., TLR expression reveals CpG ODN as a unique microbial stimulus for plasmacytoid dendritic cells; synergy with CD40L to induce IL-12p70. *Eur. J. Immunol.* **31**, 3026 (2001)

Schnurr, M., Galambos, P., Scholz, C. et al., Tumor cell lysate-pulsed human dendritic cells induce a T cell response against pancreatic carcinoma cells: an in vitro model for the assessment of tumor vaccines. *Cancer Res.* **61**, 6445 (2001)

Rothenfusser, S., Hornung, V., Krug, A. et al., Distinct CpG oligonucleotide sequences activate human $\gamma\delta$ T cells via interferon- α/β . *Eur. J. Immunol.* **31**, 3525 (2001)

Schnurr, M., Scholz, C., Rothenfusser, S. et al., Apoptotic pancreatic tumor cells are superior to cell lysate in promoting cross-priming of CTL and activate NK and $\gamma\delta$ T cells. *Cancer Res.* **62**, 2347 (2002)

Hornung, V., Rothenfusser, S., Britsch, S. et al., Quantitative expression of TLR1-10 mRNA in cellular subsets of human PBMC and sensitivity to CpG ODN. *J. Immunol.* **168**, 4531 (2002)

Heckelsmiller, K., Rall, K., Schlamp, A. et al., Peritumoral CpG DNA elicits a coordinated response of CD8 T cells and innate effectors to cure established tumors in a murine colon carcinoma model. *J. Immunol.*, in press (2002)

Heckelsmiller, K., Rall, K., Beck, S. et al., Combined dendritic cell- and CpG oligonucleotide- based immune therapy cures large murine tumors which resist chemotherapy. *Eur. J. Immunol.*, in revision (2002)

Die Projekte der Abteilung werden unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (EN 169/7-1 und Emmy-Noether-Programm KR 2199/1-1), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung in Verbindung mit Coley Pharmaceuticals (BMBF, 03-12235-6), der Deutschen Krebshilfe/Dr. Mildred Scheel-Stiftung (10-1309 En2), der Novartis-Stiftung für Therapieentwicklung, der Friedrich-Baur-Stiftung (0025/2001) und dem Förderprogramm für Forschung und Lehre der Universität München (FöFoLe Reg.-Nr. 216 und 258).

VI. Gastroenterologische Onkologie (Teil 2)

Therapie der neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP)

Bertram Wiedenmann

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie, Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Campus Virchow-Klinikum (CVK), Universitätsklinikum Charité, Berlin

Neuroendokrine Tumoren (NET) des gastroenteropankreatischen Systems (GEP) sind durch ein langsames Wachstum und eine späte Metastasierung charakterisiert, welches sich zell- und tumorbiologisch durch ein hohes Differenzierungsmaß der Tumorzellen verbunden mit einer ausgeprägten Polarisierung der Zellmembranen und Spätmetastasierung erklären läßt.

Während der letzten Jahre wurde deutlich, daß die Behandlung dieser Tumoren in Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation wie auch dem Ausmaß der Differenzierung und Proliferation der jeweiligen Tumorzellen stratifiziert werden muß. Wesentlich für die Bestimmung der Proliferation ist hierbei der Proliferationsmarker Ki-67, der an Paraffinschnitten mit dem monoklonalen Antikörper MIB-1 erfaßt werden kann. Weiter wurde klar, daß neuroendokrine Tumoren mit Lokalisation im Vorderdarmbereich (v. a. pankreatischer Herkunft) und ebenso wahrscheinlich mit Primärlokalisation im Bronchial- und Duodenalbereich auf eine Chemotherapie mit Streptozotocin, 5-FU oder Doxorubicin deutlich besser ansprechen als Tumoren aus dem Mittel- und Enddarmbereich. Gemeinsames Merkmal aller NET ist die Expression von Somatostatinrezeptoren, die Sekretion von peptidischen Hormonen sowie biogenen Aminen und hiermit verbunden in der Hälfte der Fälle auch eine Freisetzung von hormonaktiven Substanzen, die zu klassischen Symptomen (z. B. Somnolenz und Bewußtseinverlust bei Hypoglykämie oder sekretorische Diarrhöen) und Syndromen (Zollinger-Ellison- und Karzinoid-Syndrom) führen.

Unabhängig von der Primärlokalisation sprechen undifferenzierte einschl. kleinzellige neuroendokrine Karzinome häufiger auf belastendere Chemothera-

pien – wie z. B. einer Therapie mit Cisplatin, VP-16 – oder möglicherweise auch Taxol und Carboplatin an.

Unabhängig von der Primärlokalisation können dagegen gut differenzierte neuroendokrine Tumoren/ Karzinome mit einer Biotherapie (Octreotid, Lanreotid oder Interferon-alpha) zur Kontrolle der Hypersekretions-bedingten Symptome sowie zusätzlich auch antiproliferativ behandelt werden. Zahlreiche – hauptsächlich monozentrisch durchgeführte – retrospektive Studien haben gezeigt, daß die Kontrolle der durch Hormone und biogene Amine verursachten Symptome in mehr als 80 % der Fälle erreicht werden kann. Zusätzlich kann eine Proliferationskontrolle in ca. einem Drittel bis der Hälfte der Patienten nach vorher dokumentiertem Tumorprogreß nachgewiesen werden.

Neue therapeutische Entwicklungen fokussieren aktuell auf Substanzen, die – großteils in oral verfügbarer Form – zum einen mit der gerade in neuroendokrinen Tumoren bekannten Hypervaskularisation im Sinne einer Antiangiogenese interferieren und hierbei möglicherweise wirksamer sein könnten als die bisherige „mechanische Antiangiogenese“ durch Chemoembolisation. Des weiteren zeichnen sich neue Somatostatin-Analoga mit erhöhten Affinitäten und Spezifitäten für unterschiedliche Somatostatin-Rezeptor-Subtypen zur Symptom- und Proliferationskontrolle ab. Zusätzlich geben aktuell neue Signaltransduktionsinhibitoren berechtigten Grund zur Hoffnung, daß die Signaltransduktion von Wachstumsfaktorrezeptoren (z. B. EGF, PDGF) spezifisch gehemmt werden kann (e.g. Iressa® und Glivec®) oder auch COX-2-Inhibitoren als potentielles pharmakologisches Agens zur Proliferationshemmung von neuroendokrinen Tumorzellen Verwendung finden könnten.

Medikamentöse Therapie und Prävention des hepatozellulären Karzinoms

Hubert E. Blum

Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Innere Medizin II, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg/Brsg.

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit einer der häufigsten malignen Tumore mit während der letzten Jahrzehnte auch in westlichen Ländern zunehmender Inzidenz [1]. Neben der chronischen Virushepatitis B, C und D, hereditären Lebererkrankungen (Hämochromatose, Alpha1-Antitrypsin-Mangel u. a.) und chemischen Karzinogenen (Aflatoxin B1 u. a.) ist in westlichen Ländern die Alkohol-induzierte chronische Hepatopathie die häufigste HCC-Ursache. Die HCC-Prävalenz ist bei Männern generell 4- bis 10-fach höher als bei Frauen. HCC-Risikogruppen sind alle Patienten mit einer laborchemisch aktiven Hepatopathie bzw. mit einer Leberzirrhose. Das höchste HCC-Risiko haben Zirrhose-Patienten mit einer chronischen Hepatitis C (ca. 60 % lifetime risk), einer chronischen Hepatitis B (ca. 50 % lifetime risk), einer Hämochromatose (ca. 40 % lifetime risk) und Patienten mit einer Alkohol-induzierten Leberzirrhose (ca. 30% lifetime risk). Ein bemerkenswert niedriges HCC-Risiko haben Patienten mit einer Leberzirrhose bedingt durch eine primär biliäre Zirrhose bzw. einen Morbus Wilson (< 10 % lifetime risk). Neben der Ätiologie korreliert die Höhe des Risikos mit der Dauer und Aktivität der Hepatopathie. Durch präventive Maßnahmen soll das HCC verhindert, durch regelmäßiges Screening von Risikopatienten früh erkannt und durch verschiedene therapeutische Strategien idealerweise kurativ therapiert werden. Im folgenden werden die aktuellen Konzepte zur Prävention und medikamentösen Therapie des HCC zusammenfassend dargestellt.

HCC-Prävention

Prinzipiell unterscheiden wir zwischen Primär- und Sekundärprävention. Durch Primärprävention soll die Hepatopathie bzw. deren Progression zum HCC, durch Sekundärprävention das Auftreten eines Rezidivs bzw. neuer HCCs nach erfolgreicher Therapie verhindert werden.

Primärprävention

Im Prinzip stellt jedes Stadium des natürlichen Verlaufes der Hepatopathie und HCC-Entwicklung einen Ansatzpunkt für die Primärprävention dar.

1. *Prävention der Hepatopathie.* Neben der Vermeidung von Infektionen durch das Hepatitis B-Virus (HBV) oder Hepatitis C-Virus (HCV) durch das Screening von Blut und Blutprodukten, Nadelaustauschprogrammen bei Drogenabhängigen etc. ist die Impfung gegen die Hepatitis B von besonderer Bedeutung. In Taiwan konnte der Erfolg einer universellen Hepatitis B-Impfung, die zu einer Abnahme der HCC-Inzidenz geführt hat, eindrucksvoll dokumentiert werden [2]. Eine passive oder aktive Impfprophylaxe der HCV-Infektion steht bisher nicht zur Verfügung. Experimentelle Daten mit einem gentechnologisch hergestellten Impfstoff aus den HCV Hüllproteinen E1 und E2 zeigen, daß ein gewisser Impfschutz erreicht werden kann. Aufgrund der aktuellen Datenlage erscheint es schwierig, eine „sterilisierende“ Immunität zu erzielen. Realistischer erscheint die Induktion einer Immunität, welche die Entwicklung einer chronischen Infektion verhindern kann [3, 4]. Für nicht-virale Hepatopathien wichtig ist die Vermeidung der Exposition gegenüber Noxen, z. B. Alkohol und Medikamente.

2. *Verhinderung der Chronifizierung der akuten Hepatitis.* In diesem Zusammenhang konnte kürzlich gezeigt werden, daß eine frühe Behandlung der akuten Hepatitis C mit Interferon-Alpha den Übergang in eine chronische Infektion verhindern kann [5]. Auch für nicht-virale Hepatopathien ist die frühe Erkennung und Therapie der Erkrankung von besonderer Bedeutung.

3. *Verhinderung der Progression der chronischen Hepatopathie zur Zirrhose.* Die Progression der chronischen Hepatopathie läßt sich durch eine wirksame Behandlung reduzieren bzw. verhindern, z. B. durch eine antivirale Therapie der chronischen Hepatitis B und C. Die erfolgreiche Behandlung der chronischen Hepatitis B mit Interferon-Alpha oder Nukleosidanaloga [6] und der chronischen Hepatitis C mit (pegyliertem) Interfe-

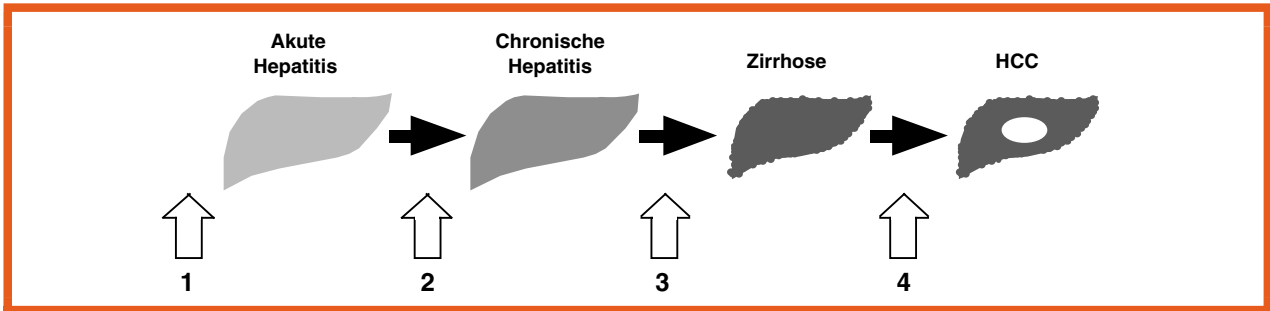


Abb. 1: Natürlicher Verlauf der HCC-Entwicklung und Möglichkeiten der Primärprävention. (1) Prävention der Hepatopathie. (2) Prävention der Chronifizierung. (3) Prävention der Progression der chronischen Hepatitis zur Zirrhose. (4) Prävention der HCC-Entwicklung in der Zirrhose.

ron-Alpha plus Ribavirin [7] sind mit einer biochemischen, virologischen und histopathologischen Besserung sowie einer Reduktion der HCC-Inzidenz assoziiert [8]. Der prophylaktische Effekt einer Interferon-Alpha Behandlung ohne anhaltendes virologisches Ansprechen auf die HCC-Entwicklung bei der Hepatitis C wird noch kontrovers beurteilt [9].

4. *Verhinderung der HCC-Entstehung in einer zirrhotischen Leber.* Im Prinzip treffen die o.g. therapeutischen Maßnahmen (s. 3.) auch hier zu. Bei Patienten mit Leberzirrhose Child A/B kommt jedoch der Lebertransplantation im Hinblick auf die HCC-Prävention besondere Bedeutung zu. Möglichkeiten der Chemoprävention werden derzeit in präklinischen und klinischen Studien evaluiert.

Sekundärprävention

Die Prävention eines Lokalrezidivs und/oder die Entwicklung neuer HCCs nach erfolgreicher chirurgischer oder nicht-chirurgischer Therapie eines HCC bestimmt ganz wesentlich das Langzeitüberleben der Patienten und ist deshalb von besonderer Bedeutung. Polyprenoinsäure, ein azyklisches Retinoid [10], Interferon-Alpha [11] und Interferon-Beta [12] sind in diesem Zusammenhang untersucht worden. Zudem sind eine adoptive Immuntherapie [13] und die intraarterielle ¹³¹Jod-Lipiodol-Therapie [14] in klinischen Studien untersucht worden. Alle diese Interventionen haben zu reduzierten HCC-Rezidivraten geführt. Diese ersten Resultate müssen jedoch in größeren randomisierten kontrollierten Studien bestätigt werden, bevor sie für die klinische Praxis empfohlen werden können.

Medikamentöse HCC-Therapie

Die therapeutischen Optionen umfassen chirurgische und nicht-chirurgische Strategien. Chirurgische Verfahren, HCC-Resektion und in ausgewählten Fällen die Lebertransplantation, sind potenziell kurativ. Aufgrund des meist fortgeschrittenen Tumorstadiums zum Zeit-

punkt der Diagnose, einer oft gleichzeitig vorliegenden Leberzirrhose mit ihren Komplikationen, einschl. der reduzierten Leberfunktionsreserve, sowie Komorbidität, höherem Alter u. a. sind chirurgische Interventionen jedoch primär bei nur weniger als 20 % der HCC-Patienten möglich.

Nicht-chirurgische Therapiestrategien sind lokal-interventionelle Verfahren bei lokalisierten, wenig fortgeschrittenen Tumoren und medikamentöse Therapieoptionen bei multilokulär fortgeschrittenen HCCs. Lokal-interventionelle Therapieverfahren sind die ultraschallgesteuerte perkutane Alkoholinjektion (percutaneous ethanol injection; PEI), die Radio-Frequenz Thermoablation (RFTA) oder andere lokal-ablative Thermo- oder Kryoverfahren. Die lokale transarterielle Chemotherapie (TAC), ggf. mit anschließender Embolisation der tumorversorgenden Gefäße (TACE) bzw. TACE mit Radiojod-Lipiodol sowie Medikamente im engeren Sinn sind weitere Therapiemöglichkeiten.

1. *Transarterielle Chemoembolisation (TACE).* TACE und, bei Vorliegen einer (partiellen) Pfortaderthrombose, die transarterielle Chemoembolisation (TACE) sind lokal-interventionelle Strategien. Bei überwiegend arterieller Versorgung der HCCs wird nach selektiver Sondierung des tumorversorgenden Astes der A. hepatica Lipiodol, ein präferentiell von Tumorzellen retiniertes öliges Kontrastmittel, gemischt mit einem Chemotherapeutikum (z. B. Mitomycin oder Epirubicin) injiziert, gefolgt von einer passageren Okklusion des Gefäßes durch z. B. Stärke- oder Galaktosepartikel. Diese Therapie kann bei guter Verträglichkeit je nach Response des Tumors in mehrmonatigen Abständen wiederholt werden. Wenn auch in Einzelfällen schon nach einmaliger TACE frappante Therapieerfolge beobachtet werden können, so haben Metaanalysen von publizierten randomisierten klinischen Studien keinen sicheren therapeutischen Benefit dieser Therapiestrategie demonstrieren können. In einer unizentrischen randomisierten kontrollierten klinischen Studie konnte jedoch kürzlich eine Lebensverlängerung durch TACE bei streng selektionierten Patienten nachgewiesen werden [15]. Weitere TACE-Studien, eventuell in Kombination

mit anderen Therapiemodalitäten, wie z. B. PEI oder RFTA, sind sicherlich sinnvoll, um den Stellenwert dieser lokal-interventionellen HCC-Therapie in der Praxis zu demonstrieren.

2. *Radiojod-Lipiodol-Therapie.* Als selektive interne Strahlentherapie wurde intraarteriell Radiojod-Lipiodol appliziert [16]. Wenn diese Strategie grundsätzlich konzeptuell auch erfolgversprechend ist, so liegen aktuell ungenügend Studiendaten vor, um diese Therapie für die Praxis zu empfehlen. Doch sollte dieses Konzept auch in therapeutischer Absicht weiter verfolgt werden.

3. *Medikamente.* Als nicht-interventionelle bzw. medikamentöse Therapieoptionen wurden u. a. Interferon-Alpha, systemische Chemo- und Anti-Hormontherapien sowie Antikörper-Immunkonjugate gegen AFP-produzierende HCCs evaluiert. Klinisch läßt sich bei Patienten mit fortgeschrittenem, multifokalem HCC durch Interferon-Alpha als Monotherapie insgesamt keine signifikante Lebensverlängerung erreichen. Gleichzeitig ist die Therapie bei der Mehrzahl der Patienten mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert, die zu einem Therapieabbruch zwingen. Für die Praxis stellt Interferon-Alpha damit aktuell keine Therapieoption dar. Verschiedene Chemotherapeutika wurden, systemisch oder lokal appliziert, evaluiert ohne daß sich eine Substanz oder Kombination von Substanzen als gesichert wirksam erwiesen und damit in der Praxis etabliert hätte. Auch Gemcitabine, das in ersten Studien eine gewisse Wirksamkeit erkennen ließ, ist in einer neueren Studie ohne gesicherte Wirksamkeit [17]. Weiter führen Tamoxifen oder Anti-Androgene zu keiner signifikanten Lebensverlängerung von HCC-Patienten. Octreotid [18] und Thymuspeptide zeigten in einer Pilotstudie positive Effekte. Pravastatin scheint in einer ersten Studie in Kombination mit der TACE einen gewissen Benefit zu haben [19].

4. *Gen- und immuntherapeutische Konzepte.* Die HCC-Gentherapie umfaßt drei Strategien: Gensubstitution, Genaugmentation und DNA-Vakzinierung [20]. Die Gensubstitution hat z. B. zum Ziel, die Tumorsuppressorfunktion durch Transduktion des normalen p53 Tumorsuppressorgens in die Tumorzelle wieder herzustellen. Eine weitere elegante Strategie ist die Adenovirus-vermittelte Tumorzell-Lyse durch Adenovirusmutanten, die z. B. selektiv in p53 mutierten Tumorzellen replizieren. Die Genaugmentation hat zum Ziel lokal ein therapeutisches Genprodukt zu exprimieren, das physiologischerweise nicht oder in therapeutisch nicht ausreichender Menge exprimiert wird. Neben Zytokinen, wie z. B. Interleukin-2 (IL-2) oder Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) ist hier insbesondere die Suizid-gentherapie mit z. B. dem Herpes simplex-Virus Thymidinkinase (HSV-tk)- oder dem Cytosin-Deaminase (CD)-Gen von Bedeutung. Durch DNA-Vakzinierung mit Plasmiden, die HCC-spezifische Antigene exprimieren oder überexprimieren, wie z. B. das Alpha-fetoprotein

(AFP) oder mutiertes p53-Protein, wird versucht eine zytotoxische T-Zellantwort zu induzieren, die zur Tumorzelllyse führt. Alle diese gen- und immuntherapeutischen Strategien sind jedoch noch in der Phase der präklinischen Forschung und aktuell für die klinische Anwendung noch nicht verfügbar.

Zusammenfassung und Perspektiven

Das HCC entwickelt sich meist in einer Leberzirrhose, die durch eine Vielzahl ätiologischer Faktoren bedingt sein kann. Bei der insgesamt häufig schlechten Prognose der klinisch apparenten und oft auch der durch Screening entdeckten subklinischen HCCs kommt der Prävention der Lebererkrankung bzw. der Leberzirrhose besondere Bedeutung zu: Vermeidung von Hepatotoxinen, Schutz bzw. Impfung gegen Hepatitisviren sowie Therapie der Lebererkrankung. Dadurch soll die Lebererkrankung primär verhindert bzw. die Progression der Hepatopathie zur Leberzirrhose und zum HCC reduziert werden. Zur Therapie der HCCs stehen chirurgische und nicht-chirurgische Verfahren zur Verfügung. Für die zum Zeitpunkt der Diagnose häufig fortgeschrittenen, multifokalen HCCs sind die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten aktuell sehr limitiert. Gen- und immuntherapeutische Ansätze lassen jedoch in Zukunft alleine oder in Kombination mit anderen Verfahren auch für diese Patienten effektive Therapieoptionen erwarten.

Literatur

- [1] El-Serag, H. B., Mason, A. C., Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N. Engl. J. Med.* **340**, 745 (1999)
- [2] Chang, M.-H., Chen, C.-J., Lai, M.-S. et al., Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N. Engl. J. Med.* **336**, 1855 (1997)
- [3] Forns, X., Payette, P. J., Ma, X. et al., Vaccination of chimpanzees with plasmid DNA encoding the hepatitis C virus (HCV) envelope E2 protein modified the infection after challenge with homologous monoclonal HCV. *Hepatology* **32**, 618 (2000)
- [4] Weiner, A. J., Paliard, X., Selby, M. J. et al., Intrahepatic genetic inoculation of hepatitis C virus RNA confers cross-protective immunity. *J. Virol.* **75**, 7142 (2001)
- [5] Jaeckel, E., Cornberg, M., Wedemeyer, H. et al., Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1452 (2001)
- [6] Lok, A. S. E., McMahon, M. J., AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B. *Hepatology* **34**, 1225 (2001)
- [7] Manns, M. P., McHutchison, J. G., Gordon, S. C. et al., Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* **358**, 958 (2001)
- [8] Nishiguchi, S., Shiomi, S., Nakatani, S. et al., Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* **357**, 196 (2001)

- [9] Cammà, C., Giunta, M., Andreone, P. et al., Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J. Hepatol.* **34**, 593 (2001)
- [10] Muto, Y., Moriwaki, H., Ninomiya, M. et al., Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.* **334**, 1561 (1996)
- [11] Kubo, S., Nishiguchi, S., Hirohashi, K. et al., Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* **134**, 963 (2001)
- [12] Ikeda, K., Arase, Y., Saitoh, S. et al., Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* **32**, 228 (2000)
- [13] Takayama, T., Sekine, T., Makuuchi, M. et al., Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* **356**, 802 (2000)
- [14] Lau, W. Y., Leung, T. W., Ho, S. K. et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* **353**, 797 (1999)
- [15] Llovet, J. M., Real, M. I., Montana, X. et al., Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled study. *Lancet* **359**, 1734 (2002)
- [16] Risse, J. H., Grünwald, E., Kersjes, W. et al., Intraarterial HCC therapy with I-131-lipiodol. *Cancer Biother & Radiopharm* **15**, 65 (2000)
- [17] Fuchs, C. S., Clark, J. W., Ryan, D. P. et al., A phase II trial of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* **94**, 3186 (2002)
- [18] Kouroumalis, E., Skordilis, P., Thermos, K. et al., Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut* **42**, 442 (1998)
- [19] Kawata, S., Yamasaki, E., Nagase, T. et al., Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Br. J. Cancer* **84**, 886 (2001)
- [20] Blum, H. E., Molecular targets for prevention of hepatocellular carcinoma. *Dig. Dis.* **20**, 81 (2002)

Tyrosinkinase-Inhibition mit Imatinib bei chronisch-myeloischer Leukämie und gastrointestinalen Stromatotumoren

Helmut Wolf

Novartis Pharma GmbH, Medizin & Klinische Forschung, Nürnberg

Einleitung

In Deutschland erkranken jährlich ca. 1600 Menschen an chronisch-myeloischer Leukämie (CML). Bei nahezu allen Patienten lässt sich das sogenannte Philadelphia-Chromosom nachweisen, das durch eine reziproke Translokation von genetischem Material zwischen den beiden langen Armen der Chromosomen 9 und 22 als 22 q- entsteht. Dabei kommt es zur Fusion der Genfragmente BCR und ABL. Dieses Fusionsprodukt BCR und ABL kodiert für eine Tyrosinkinase, die dauerhaft aktiviert und für die Signaltransduktion in den Zellen verantwortlich ist. Die Folge ist eine maligne Transformation und unkontrollierte Vermehrung der Zellen. Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit CML beträgt 4–7 Jahre, wobei es interindividuell eine hohe Varianz gibt. Auch bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) lässt sich das Philadelphia-Chromosom in etwa 20 % der Fälle nachweisen.

Analog zur CML spielt auch bei malignen gastrointestinalen Stromatotumoren (GIST) eine Tyrosinkinase eine entscheidende Rolle: pathognomonisch für GIST ist das Vorhandensein von c-kit (CD 117), einer Rezeptor-Tyrosinkinase, auf der Oberfläche der Tumorzellen, die infolge einer Mutation im Rezeptor dauerhaft aktiviert ist. Wie bei der CML kommt es auch hier zu einer malignen Transformation der Zellen mit unkontrolliertem Wachstum bei gehemmter Apoptose. Über die Häufigkeit dieser Erkrankungen gibt es derzeit noch keine zuverlässige Daten, man rechnet aber mit 250–300 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland.

Klassische Behandlungsmethoden

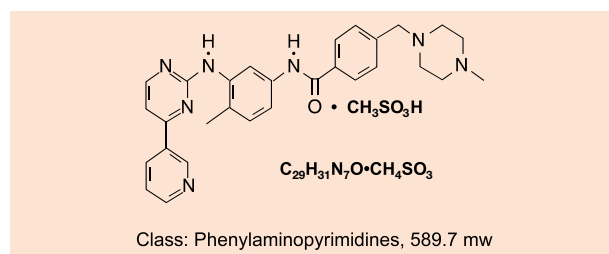
Die Standardtherapie für die CML besteht aus einer Kombination von Interferon (IFN) α und Hydroxyurea, evtl. mit niedrig dosiertem Ara-C. Als einzige potentiell kurative Therapie ist die allogene Stammzell- oder Knochenmarktransplantation anzusehen, die aber nur für einen begrenzten Teil der CML-Patienten in Frage kommt.

Für GIST-Patienten gab es bisher keine wirksame medikamentöse Therapie und zur Strahlentherapie liegen keine aussagefähigen Daten vor. So blieb der chirurgische Eingriff die einzige therapeutische Möglichkeit. Aber viele Patienten sterben trotz kompletter Tumorsektion an Rezidiven.

Wirkweise von Imatinib

Das BCR-ABL-Gen translatiert in ein Fusionsprotein mit erhöhter Tyrosinkinase-Aktivität. Dabei stellt ABL die Tyrosinkinase dar, die durch BCR dauerhaft aktiviert ist. BCR-ABL enthält Domänen, über die ein Kontakt zu anderen Proteinen hergestellt wird, worüber die Transformation der Zellen beeinflusst wird.

Tyrosinkinasen binden Adenosintriphosphat (ATP) und übertragen Phosphatgruppen von ATP auf Tyrosinreste verschiedener Substrate. Die transformierende Eigenschaft des BCR-ABL-Proteins lässt sich auf die erhöhte Tyrosinkinase-Aktivität des Abl-Teils zurückführen. Ziel der Behandlung mit Imatinib ist es, die Tyrosinkinase ABL möglichst spezifisch zu blockieren.



Imatinib verdrängt ATP von der spezifischen Bindungsstelle an der Tyrosinkinase-Domäne von ABL und verhindert dadurch die Phosphorylierung von Substanzen.

Analog ist die Wirkung von Imatinib bei der Behandlung von GIST zu sehen: Imatinib wirkt direkt inhibitorisch auf die Phosphorylierung eines Signalproteins, indem es die ATP-Bindungsstelle von Tyrosinkinasen wie c-kit blockiert. Damit wird die transformierende Eigenschaft von c-kit geblockt.

Klinische Ergebnisse

Chronisch myeloische Leukämie (CML)

In einer Phase I-Studie bei 54 Patienten mit Interferon-refraktärer CML in der chronischen Phase konnte bei 53 Patienten mit einer Dosierung = 300 mg Imatinib ein komplettes hämatologisches Ansprechen erreicht werden. Die Remission wurde in der Regel innerhalb der ersten 4 Wochen erreicht. Ein zytogenetisches Ansprechen wurde bei 29 Patienten beobachtet, wobei es bei 7 Patienten zu einer kompletten Remission kam.

In der myeloischen Blastenkrise wurden bei 21 von 38 Patienten hämatologische Remissionen beobachtet, davon komplette Remissionen in vier Fällen.

In der Phase II wurden in 3 Studien insgesamt 1087 Patienten eingeschlossen, davon 454 mit CML in IFN-a-refraktärer chronischer Phase, 181 in akzelerierter Phase und 229 in der myeloischen Blastenkrise. Behandlungsdosis; 400–800 mg Imatinib / Tag.

In der IFN-a-refraktären chronischen Phase kam es während einer medianen Therapiedauer von 11,4 Monaten bei 91% der Patienten zu einer kompletten hämatologischen Remission und 55 % zu einer zytogenetischen Remission mit Ph+ < 35 % (36 % komplette zytogenetische Remission).

Bei Patienten in der akzelerierten Phase konnte in 69 % eine dauerhafte hämatologische Remission erreicht werden, zytogenetische Remission Ph+ < 35 % in 24 % der Fälle, davon 17% mit kompletter Remission.

Selbst in der myeloischen Blastenkrise wurden bei 29 % der Patienten eine dauerhafte hämatologische Remission, bei 16 % eine zytogenetische Remission mit Ph+ < 35 %, davon 7 % komplett, erreicht.

Gastrointestinale Stromatotumore

Nach ersten Einzelfallberichten über eine erfolgreiche Behandlung von GIST-Patienten mit Imatinib wurde 2000 eine Phase I-Studie durchgeführt, an der 36 GIST-Patienten teilnahmen. Bei 25 der 36 Patienten wurde ein objektiv meßbares Ansprechen auf die Behandlung mit Imatinib verzeichnet, wobei es sich in 19 Fällen um eine bestätigte partielle Remission handelte. Bei 7 Patienten blieb die Erkrankung unverändert, bei 4 kam es zu einer Progression. Bei 3 Patienten kam es unter der Behandlung zu einer Blutung innerhalb des Tumors. Weitere Studien in USA und Europa bestätigen die Wirksamkeit von Imatinib bei GIST-Patienten, für die es bisher keine wirksame Therapie gab.

Schlußfolgerungen

Imatinib stellt einen Meilenstein in der Behandlung von Philadelphia-Chromosom-positiven Leukämiepatienten sowie von inoperablen GIST-Patienten dar. Auch wenn die Erfahrungsdauer noch keinen endgültigen Rückschluß auf die Dauerhaftigkeit der Therapieerfolge zuläßt, ist der Nutzen für die betroffenen Patienten schon jetzt eindeutig positiv zu bewerten. Mit Imatinib steht damit eine auf die Zielstrukturen maßgeschneiderte Substanz für eine Therapie in sonst auswegloser Situation zur Verfügung. Ob neben CML und GIST weitere onkologische Erkrankungen auf eine Behandlung mit Imatinib ansprechen, bedarf weiterer Forschung. Erste Ergebnisse sprechen z. B. für eine Einsatzmöglichkeit bei Philadelphia-Chromosom-positiver ALL.

Alphabetisches Autorenverzeichnis

Prof. Dr. Hans D. Allescher
Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel. +49. 89. 41 40 43 77
Fax +49. 89. 41 40 49 32
E-mail: hans.allescher@lrz.tu-muenchen.de

Prof. Dr. med. Drs. h.c. Hubert E. Blum
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Medizinische Klinik u. Poliklinik
Abt. Innere Medizin II
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg
Tel. +49. 7 61. 270 34 03
Fax +49. 7 61. 270 36 10
E-mail: heblum@ukl.uni-freiburg.de

Prof. Dr. Stefan Endres
Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum der Universität
Medizinische Klinik Innenstadt
Leiter der Abt. für Klinische Pharmakologie
Ziemssenstraße 1
80336 München
Tel. +49. 89. 51 60 23 17
Fax +49. 89. 51 60 44 06
E-mail: endres@lmu.de

PD Dr. Christian Folwaczny
Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum der Universität
Medizinische Klinik Innenstadt
Gastroenterologie
Pettenkoferstraße 8a
80336 München
Tel. +49. 89. 51 60 26 25
Fax +49. 89. 51 60 41 87
E-mail: christian.folwaczny@medinn.med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Peter R. Galle
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz
Tel. +49. 61 31. 17 72 75
Fax +49. 61 31. 17 55 95
E-mail: galle@mail.uni-mainz.de

Prof. Dr. Alexander L. Gerbes
Ludwig-Maximilians-Universität München
Medizinische Fakultät
Medizinische Klinik II
Marchioninistraße 15
81377 München
Tel. +49. 89. 70 95 22 90
Fax +49. 89. 70 95 23 92
E-mail: gerbes@med2.med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Dr. Werner Kramer
Aventis Pharma Deutschland GmbH
Head of DG Metabolic Diseases
Industriepark Höchst / G 879
65926 Frankfurt am Main
Tel. +49. 69. 3 05 35 57
Fax +49. 69. 30 51 33 33
E-mail: werner.kramer@aventis.com

Prof. Dr. Gerd A. Kullak-Ublick
Universitätsspital
Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Rämistrasse 100
8091 Zürich
Tel. +41. 1. 2 55 40 97
Fax +41. 1. 2 55 45 98
E-mail: gerd.kullak@dim.usz.ch

Prof. Dr. Peter Malfertheiner
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Medizinische Fakultät
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und
Infektiologie
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg
Tel. +49. 3 91. 6 71 31 00
Fax +49. 3 91. 6 71 31 05
E-mail: peter.malfertheiner@medizin.uni-magdeburg.de

Prof. Dr. med. Michael P. Manns
Medizinische Hochschule Hannover
Zentrum Innere Medizin
Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und
Endokrinologie
Carl-Neuberg-Straße 1
30623 Hannover
Tel. +49. 5 11. 5 32 33 05
Fax +49. 5 11. 5 32 48 96
E-mail: manns.michael@mh-hannover.de

Prof. Dr. Stefan Müller-Lissner
Park-Klinik Weissensee
Medizinische Fachabteilung Innere Medizin
Schönstraße 80
13086 Berlin
Tel. +49. 30. 96 28 36 02
Fax +49. 30. 96 28 36 05
E-mail: mueli@park-klinik.com

Dr. Anke Reinacher-Schick
Ruhr-Universität Bochum
Medizinische Universitätsklinik
Knappschafts-Krankenhaus
In der Schornau 23/25
44892 Bochum
Tel. +49. 2 34. 2 99 34 01
Fax +49. 2 34. 2 99 34 09
E-mail: anke.reinacher@ruhr-uni-bochum.de

Prof. Dr. Roland M. Schmid
Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
Direktor II. Medizinische Klinik
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel. +49. 89. 41 40 24 83
Fax +49. 89. 41 40 49 58
E-mail: Roland.Schmid@lrz.tu-muenchen.de

Prof. Dr. Stefan Schreiber
Christian-Albrechts-Universität Kiel
Universitätsklinikum
Klinik für Allgemeine Innere Medizin
Schittenhelmstraße 12
24105 Kiel
Tel. +49. 4 31. 5 97 23 50
Fax +49. 4 31. 5 97 14 34
E-mail: s.schreiber@mucosa.de

Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Peter Scriba
Ludwig-Maximilians-Universität
Klinikum Innenstadt
Ziemssenstraße 1
80336 München
Tel. +49. 89. 51 60 44 00
Fax +49. 89. 51 60 44 22
E-mail: pscriba@medinn.med.uni-muenchen.de

Dr. Britta Siegmund
Freie Universität Berlin
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Medizinische Klinik I
Gastroenterologie / Infektiologie / Rheumatologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel. +49. 30. 84 45 26 76
Fax +49. 30. 84 45 44 81
E-mail: britta.siegmund@medizin.fu-berlin.de

Prof. Dr. Eduard F. Stange
Robert-Bosch-Krankenhaus
Abt. Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie
Auerbachstraße 110
70376 Stuttgart
Tel. +49. 7 11. 81 01 34 06
Fax +49. 7 11. 81 01 37 93
E-mail: eduard.stange@rbk.de

PD Dr. Fritz von Weizsäcker
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Universitätsklinikum
Innere Medizin II
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg
Tel. +49. 7 61. 2 70 32 03
Fax +49. 7 61. 2 70 36 10
E-mail: weiz@ukl.uni-freiburg.de

Prof. Dr. Bertram Wiedenmann
Humboldt-Universität zu Berlin
Universitätsklinikum Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik mit S. Hepatologie und
Gastroenterologie
Augustenburger Platz 1
13533 Berlin
Tel. +49. 30. 4 50 55 30 22
Fax +49. 30. 4 50 55 39 02
E-mail: bertram.wiedenmann@charite.de

Dr. Helmut Wolf
Novartis Pharma GmbH
Leiter Medizin & Klinische Forschung
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Tel. +49. 9 11. 27 31 26 30
Fax +49. 9 11. 27 31 22 73
E-mail: helmut.wolf@pharma.novartis.com

Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem
Universitätskliniken des Saarlandes
Medizinische Klinik und Poliklinik
Direktor der Inneren Medizin II
mit S. Gastroenterologie, Hepatologie und
Endokrinologie
Kirrberger Straße
66421 Homburg/ Saar
Tel. +49. 68 41. 1 62 32 01
Fax +49. 68 41. 1 62 32 67
E-mail: zeuzem@uniklinik-saarland.de