

30 Jahre Arzneimitteltherapie

Erreichtes, Defizite und
Perspektiven

Symposium der Paul-Martini-Stiftung in
Verbindung mit der Akademie der Wissenschaften
am 22./23. November 1996 in Mainz

Wissenschaftliche Leitung:
Prof. Dr. Hans J. Dengler

Teil I

F & E-Management in der Pharma-Industrie

Von Richard Herzog (Herausgeber)

1995. Erschienen in der Buchreihe „Der Pharmazeutische Betrieb“ Band 42
ISBN 3-87193-163-2. Format 17 × 24 cm, 356 Seiten, gebunden, Preis: 92,- DM

Aus dem Geleitwort von Prof. Dr. Klaus Brockhoff, Direktor am Institut für betriebswirtschaftliche Innovationsforschung der Christian-Albrechts-Universität Kiel:

Wer sich über das Management von Forschung und Entwicklung in der Pharma-Industrie informieren möchte und wer Hilfestellungen für die Lösung praktischer Probleme sucht, findet hier eine Fülle interessanter, anregender und hilfreicher Informationen. Sie werden gebündelt präsentiert und ersparen damit längeres Suchen, sie werden aber auch fachkundig eingeleitet und kommentiert. Aufgeschlossene Leser werden außerdem viele Hilfen finden, um wechselseitige Gespräche zwischen Naturwissenschaftlern, Ingenieuren und Betriebswirten zu erleichtern. Das ist wichtig, weil es eine wesentliche Voraussetzung für den effektiven, die Unternehmensziele unterstützenden, und effizienten, die Erlös-Kosten-Situation optimierenden Einsatz von Forschung und Entwicklung bietet. Effektivitäts- und Effizienzsteigerung sind wichtig, weil dadurch die im Vergleich zu den USA oder Japan geringeren finanziellen Mittel für Forschung und Entwicklung in Mitteleuropa zweckmäßig eingesetzt werden können. Marktanteilsge winnen dieser und weiterer Wettbewerbsregionen kann kaum durch Vermehrung des Mitteleinsatzes bis zu dem in ihnen bereits erreichten absoluten Niveau begegnet werden. Im Management von Forschung und Entwicklung liegen Chancen, die erkannt und genutzt werden müssen. Das wird mit diesem Buch erleichtert.

Aus dem Inhalt

F & E und Innovation (Erfindung und Markterfolg/Wert von Arzneimitteln/Innovationshemmnisse/Einfluß auf das Krankheitsverständnis in der Medizin) · **Forschungs- und Entwicklungskulturen** · **Organisation und Struktur von F & E** (Zentral und dezentral/Funktionen/Strukturierungsmöglichkeiten in mittelständischen Unternehmen) · **Management multipler Standorte** (Kommunikation/Kritische Masse/Mentalitätsunterschiede/Internationale Perspektiven) · **Wirkstoff-Findung** (Medizinische Chemie/Screening/Rationales Drug Design/High Throughput Screening/QSAR und Strukturen/Serendipity/Substanzbibliotheken/New Molecular Entities/Rationale Forschungsstrategien und moderne In-vitro-Methoden) · **Entwicklung/Projektmanagement** (Präformulierung/Pharmakokinetik am Tier/Toxikologie/Pharmazeutische und chemische Entwicklung/Klinische Prüfung/Projektaufbau, -ablauf, -management) · **F & E-Strategie/Projektportfolio** (Pharmaumfeld/Unternehmens-, Technologiestrategie/Biotechnologie und Molekularbiologie/S-Kurve/Portfolio/Zukunftsaussichten/Trends/Phasensprünge/Paradigmenwechsel/ Portfolio in kleinen und mittelgroßen Unternehmen/Innovationsmanagement) · **Produktivität und Erfolgskriterien** (F&E-Bewertung/Kommerzielle Kennzahlen/Return-on-Investment/Innovationsrate/Patente/Patentrestlaufzeit/Beurteilung von F&E/Ökonomische Probleme) · **Entwicklungszeiten** (Dauer/Verkürzungsstrategie/Planung/Zulassung) · **F & E-Kosten und Controlling** (Funktionen/Budgetierungsstrategie/Umsatzprognosen/Pharmakoökonomie/Innovationsaufwand/Kosteneinsparung und Risikomanagement) · **Make-or-buy-Entscheidungen** (Outsourcing/Lizenzen/Strategische Allianzen/Akquisitionen/ Kooperation mit Universitäten / Neue Arzneimittel/Wahl der Darreichungsform als Problem von Eigenfertigung oder Fremdbezug) · **Schnittstellen-Management** (Probleme/Schnittstelle F&E, F&E/Marketing, F&E/Produktion) · **Personalmanagement** (Wissenschaftler als Manager/Manager als Wissenschaftler/ Empowerment/Kommunikation/Teams) · **Zukunftsaspekte des F & E-Managements** (Verbesserungsvorschläge/Re-engineering/ Total Quality Management)



EDITIO CANTOR VERLAG · D-88322 AULENDORF
Postfach 12 55 · Telefon 0 75 25 / 9 40-1 48 · Telefax 0 75 25 / 9 40-1 47

30 Jahre Arzneimitteltherapie

Erreichtes, Defizite und Perspektiven

Hans J. Döngler

Die Paul-Martini-Stiftung blickt in diesem Jahr auf ihr 30jähriges Bestehen zurück. Es ist bisher üblich gewesen, daß in Zehn-Jahres-Abständen auf dem Mainzer Symposium Rechenschaft abgelegt wurde über Fortschritte der Arzneimitteltherapie in den jeweiligen Berichtsperioden. Diese Tradition wollen wir fortsetzen und uns dabei fragen, was sind 10 Jahre in der Entwicklung von Arzneimitteln, und genügt es, über Fortschritte zu sprechen; muß man nicht auch Fehleinschätzungen, unerfüllte Wünsche und klare Defizite der Arzneimittelentwicklung ansprechen? Diese Fragen wollen wir in einem Rückblick über die gesamten 30 Jahre und mit der erweiterten Fragestellung angehen.

Nun genügt der Hinweis auf eine Tradition – oder bescheidener ausgedrückt –, auf eine Gewohnheit in der Vergangenheit nicht allein, um die Themenwahl dieses Jahres zu rechtfertigen. Es war in der Tat auch ein zusätzlicher Gedanke, der uns zur Wahl des Themas dieses Jahres veranlaßte. Ein Blick auf die Themen der letzten Jahre zeigt, daß wir uns auf den Symposien der Paul-Martini-Stiftung in Mainz mit ausgesprochen zukunftsbezogenen Themen befaßten: Zellbiologie (1993), High Tech das neue Gesicht der Arzneimittelforschung (1995) und Somatische Gentherapie (1996). In begeisterter optimistischer Weise wurden die Möglichkeiten erörtert, die uns Zellbiologie, Immunologie, Gentechnik, kombinatorische Synthese und Hochdurchsatz-Screening bieten und die zusammen mit dem molekularen Verständnis der Krankheit uns neue Therapieformen beschern werden. Diese Einschätzung ist sicher im Prinzip richtig, auch wenn die Zeitachsen der Entwicklung vielleicht anders – gedehnter – sein werden als man anfangs erwartete und sie sich wünschen möchte.

Ebenso zutreffend ist aber, daß die letzten 30 Jahre mit zum überwiegenden Teil „klassischer“ Methodik in der Arzneimittelforschung dem Arzt Medikamente in die Hand gegeben haben, die nachweislich nicht nur eine Symptomenkorrektur ermöglichten, sondern in entscheidender Weise Überleben und Lebensqualität verbesserten. An dieser Feststellung sind meines Erachtens zwei Dinge wichtig.

Einmal scheint mir die intellektuelle Hochschätzung der neuen molekularbiologischen Methoden und Erkenntnisse bisweilen mit einer oft nur schlecht verhüllten abwertenden Attitüde gegenüber bisherigen Wegen der Arzneimittelentwicklung verbunden zu sein. Eine Bilanz der hinter uns liegenden 30 Jahre Arzneimittelentwicklung stützt diese Auffassung nicht.

Zum anderen ist die gerade im Hinblick auf die Reform des Gesundheitswesens zum Teil überstrapazierte Unterteilung in symptomatisch und kausal wirkende Arzneimittel wenig hilfreich. Diese ist im übrigen viel problematischer als allgemein angenommen wird. Das beweist das Beispiel der Antibiotika, klassischen „kausal“ wirkenden Medikamenten. In dem Moment, in dem das Immunsystem und die Granulozytenfunktion des Menschen zusammengebrochen ist, zeigt sich bei ihnen, wie sehr auch „kausal“ wirkende Arzneimittel der Mithilfe des Organismus bedürfen. Die symptomatisch wirken-

den Antihypertonika haben zu einem weltweit bewiesenen Rückgang der Häufigkeit von Schlaganfall, Herz- und Niereninsuffizienz geführt, so daß jede Debatte über ihre Nützlichkeit hinfällig ist. Gerade ihr Beispiel beweist, daß die neuerdings so moderne „outcome research“ so neu nicht ist, denn bereits bei den heute klassischen Studien der Veterans Administration in den USA der 50er und 60er Jahre wurden Überlebensparameter sehr wohl berücksichtigt und nicht nur auf eine simple Blutdruckkorrektur abgehoben.

Im übrigen ist eine wirklich kausale Behandlung multifaktorieller Krankheiten wie Arteriosklerose einschließlich koronarer Herzkrankheit und Herzinfarkt, chronischer Bronchitis, Hypertonie, degenerativer Gelenkerkrankungen, Neurodermitis, endogener Psychosen u. v. a. allenfalls am Horizont als Möglichkeit in Sicht. Der Beweis einer Heilung derartiger Krankheiten durch eine wie auch immer geartete medikamentöse Intervention steht aus. Ein wichtiger Begriff scheint mir der des „Zeitfensters“ zu werden, innerhalb dessen so etwas wie Heilung überhaupt erreichbar sein könnte. Damit kontrastiert, daß wir einige maligne Erkrankungen wie Leukämien, maligne Lymphome und selbst metastasierte Hodentumoren heute im strengen Sinn heilen können.

Bei der Zusammenstellung des Programms war mir klar, daß eine vollständige Behandlung des Stoffes in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Zeit nicht möglich sein würde. Es erschien mir sinnvoller, einige Gebiete gründlicher darzustellen, als möglichst alles nur oberflächlich zu betrachten. Aus diesem Grunde fehlen viele Disziplinen der inneren Medizin wie Pneumologie, Intensivmedizin, Endokrinologie, Diabetologie und vieles andere. Allein schon die Beschränkung auf die Innere Medizin ist ein Kompromiß, denn arzneimitteltherapeutische Aspekte spielen auch in der Neurologie und Psychiatrie, der Pädiatrie und auch in den chirurgischen Fächern eine große Rolle. Sie alle abzuhandeln wäre unmöglich gewesen. Dabei hätten sich in all diesen Disziplinen interessante Aspekte ergeben.

Ein für mich nahezu klassisches Beispiel dafür, in welchem Ausmaß viele kleine Schritte ohne die immer gelobte „Sprunginnovation“ die Therapie in einem Fach qualitativ verbessern können, ist die Therapie des Asthma bronchiale. Steroide, Beta-Mimetika, Theophyllin und Chromoglycinsäure sind seit langen Jahren bekannt gewesen und doch, wie hat sich in den letzten 30 Jahren die Effizienz der Behandlung durch chemische Abwandlungen der oben erwähnten Substanzen und neue galenische Entwicklungen verbessert.

Noch mehr, und dies exemplarisch hervorzuheben liegt mir besonders am Herzen, hat die Therapie des Asthma bronchiale aber von neuen Krankheitskonzepten profitiert. Eine gleichgeartete Feststellung läßt sich auch für viele andere Krankheiten begründen. Die Interrelation zwischen Arzneimittelentwicklung und medizinischer Theorie und umgekehrt ist ein viel zu wenig bedachtes Phänomen der Arzneimittelforschung. Fast als Nebenprodukt, ohne eigentlichen und spezifischen Nutzen für

das entwickelte Präparat, fallen Erkenntnisse an, die für das naturwissenschaftliche Verständnis einer Krankheit, ihrer Symptome und ihres Verlaufes von großer Bedeutung sind. Man könnte von einer Art „overheads“ sprechen, jetzt nicht von Kosten, sondern vom Nutzen, der aus der Arzneimittelentwicklung für die Medizin ganz allgemein anfällt. Denken wir an das Schicksal von Dipyridamol (Persantin). Als potenter koronardilatierender Stoff eingeführt, hat es uns das Phänomen des koronaren Stealeffektes erkennen lassen, zu einer neuen Einschätzung der sogenannten reinen Koronardilatoren geführt und wurde schließlich sogar zu einem Art Provokationstest pektanginöser Beschwerden benutzt. Medizinische Theorie und arzneitherapeutische Konzepte stehen in ständiger Wechselwirkung. Ich erinnere mich noch gut der Debatte, ob die Koronarthrombose eine Folge oder die Ursache des Herzinfarktes sei. Thrombolytika setzten sowohl die richtige Theorie voraus, trugen aber auch in hohem Maße zu ihrer Bestätigung bei.

Dieser Einfluß neuer Krankheits- und Therapiekonzepte auf das therapeutische Vorgehen läßt sich auch an zahlreichen anderen Beispielen demonstrieren. Zwar werden dazu teils neue Substanzen benutzt, häufig aber auch längst eingeführte Medikamente. Die primäre Kombinationstherapie der Tuberkulose mit den wirkungsvollsten Substanzen zuerst, die Kombinationstherapie von AIDS in einem schon recht frühen Stadium, die Anwendung von vasodilatierenden Betarezeptorenblockern bei der chronischen Herzinsuffizienz gehören hierher. Schließlich verdankt die Chemotherapie maligner Erkrankungen ihren Erfolg keineswegs nur neuen Substanzen, sondern ihren kombinierten und sequentiellen Therapiemodalitäten.

Es wäre aber falsch und voreilig, daraus den Schluß zu ziehen, wie dies bisweilen geschieht, man bräuchte keine neuen Substanzen mehr, man müsse nur die vorhandenen richtig anwenden. Abgesehen davon, daß für viele Erkrankungen bisher überhaupt keine medikamentösen Therapiemöglichkeiten bestehen, beweisen Neueinführungen wie H₂-Blocker und Protonenpumpenhemmstoffe, daß neue Arzneimittel große Gebiete der Medizin und Chirurgie zu verändern vermögen. Etwas Ähnliches gilt für die Lysetherapie des akuten Myokardinfarktes und möglicherweise auch des Schlaganfalls. Hier müssen als Folge der neuen Medikamente ganze Versorgungskonzepte geändert werden („time is muscle“, „Fühstherapie“).

Es ist kein Zweifel, daß die vergangenen 30 Jahre die Einführung grundlegend neuer Arzneimittel gesehen hat. Es ist auch die Zeit, während der erstmals Arzneimittel auf dem Markt erschienen, deren Herstellung wir den Möglichkeiten der Gentechnik verdanken. Unübersehbar ist auch, daß immer härtere Kriterien an den Wirksamkeitsnachweis gestellt werden, charakterisiert etwa durch den – wie oben gezeigt, keinesfalls neuen – Begriff der „outcome research“. Diese immer härteren Kriterien wurden nicht zuletzt dadurch begünstigt, daß weltweit im Rahmen des Rückganges der Ressourcen die Kosten für die Gesundheitssysteme unter Druck gerieten. Es ist verständlich, daß sogenannte harte Kriterien, wie zum Beispiel die Überlebenszeit, zunehmend in den Vordergrund treten. Medizin ist jedoch nicht nur Heilung, Medizin ist auch Linderung, ist Hilfe zu verbessertem Leben. Die viel schwerer und sicher auch nicht so präzise zu messende Lebensqualität muß deshalb auch bei der Bewertung von Arzneimitteln ebenso berücksichtigt werden. Eine gesundheitsökonomische Betrachtung sollte deshalb unser Symposium beschließen, mußte jedoch wegen Verhinderung des Referenten ausfallen.

Korrespondenz: Prof. Dr. med. Hans J. Dengler,
Medizinische Universitätsklinik, Sigmund-Freud-Str. 25,
D-53105 Bonn

Zusammenfassung

Die Entwicklung der Medizin von ganzheitlichen Konzepten hin zur naturwissenschaftlich orientierten Vorgehensweise spiegelt sich noch heute in der praktischen Versorgung von Tumorerkrankungen aber auch in den sozialen und politischen Rahmenbedingungen wieder. Erst in jüngster Zeit führte die Würdigung von Patienten als leidende Menschen und nicht nur als Träger ausrottender Erkrankungen zur Etablierung der Palliativmedizin. Die Fortschritte in der allgemeinen Pharmakotherapie stützen sich auf das Konzept einer spezifischen Interaktion von Medikament und Zielmolekül, das zuerst von Paul Ehrlich mit dem romantischen Begriff der „goldenen Kugel“ publiziert wurde. Zielmoleküle der antineoplastischen Chemotherapie sind Rezeptoren, Enzyme, Transporter und Ionenkanäle, kommen aber auf normalen und auf neoplastischen Zellen gleichermaßen vor. Geringe Unterschiede im Verhalten beider Zellarten nach der chemotherapeutischen Schädigung können für kurative Behandlungskonzepte auch bei fortgeschrittenen Tumorentitäten ausgenutzt werden. Die Auslese („screening“) neuer Substanzen und die Ausarbeitung von Therapieprinzipien bilden die Grundlagen dieses Erfolgs. Durch die moderne Molekularbiologie wurden Resistenzmechanismen aufgeklärt und fundamentale Einsichten über die Regulation von Proliferation, Differenzierung und Zelltod auf genetischer Ebene gewonnen. Die extrem hohe Spezifität der Nukleinsäurehybridisation kann in Zukunft vielleicht eine optimale Interaktion von Zielmolekül und Medikament gewährleisten. Die Immuntherapie als älteste spezifische Systembehandlung erlaubt aktive und passive neue Therapieformen und die bei viral induzierten Tumoren optimale Prävention durch Vakzination.

Summary

Oncology

The historic change in medicine from a holistic approach to methods based on natural sciences still reverberates in current practice as well as in the social and political framework of cancer treatment. Only recently has the perception of patients as suffering humans rather than carriers of disease to be eradicated lead to the introduction of palliative care. Advances in general pharmacotherapy have much relied on the concept of specific interaction between drug and target molecule first authored by Paul Ehrlich using the romantic term of a magic bullet. This theme of specificity was explored and described in detail as drug protein interaction during the next century. Specific cellular target proteins are ionic channels, enzymes, transporter proteins and receptors. While these may be targeted by antineoplastic agents they occur not exclusively in tumour cells but also in normal stem cells. Nonetheless, small differences in cellular behaviour after sustaining injuries have been exploited in such way that curative treatment regimens are now available for several tumour entities even in advanced state. Drug screening and development as well as principles of cancer treatment derived by empirical rationalism have been cornerstones in this process lasting for about five decades. Molecular biology has helped to elucidate several mechanisms of drug resistance, and finally gave insight how genes govern the checkpoints leading to either differentiation, proliferation or cell death. The internal control of cellular fate may be influenced via signal transduction at the level of receptors or kinases and other enzymes. Ultimately the immense specificity of nucleic acid hybridisation opens new horizons for specific drug target interaction. Immunotherapy has originally been the most successful approach in systemic therapy and is now being developed to an impressive range of passive or active treatments including vaccination.

Key words Antineoplastic chemotherapy · Immunotherapy · Oncology

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 47 (II), 1161–1165 (1997)

Einleitung

Zu einer Zeit in der die Universitätsklinik in Reformwehen niederliegen, betrachte ich es als besonderes Privileg mit Ihnen die Erfolge aus drei Jahrzehnten und die Perspektiven in der medizinischen Onkologie in der ruhigen Atmosphäre einer Akademie der Wissenschaften durchzugehen. Die „outcome orientierte“ Betrachtung würde zunächst nur ergeben, daß auch heute nur ca. 10 % der durch Operation oder Bestrahlung nicht defini-

tiv angehbaren Tumoren durch die antineoplastische Systemtherapie heilbar geworden sind [1].

Historische Aspekte

Im frühen 19. Jahrhundert spaltete sich die Medizin. In der ganzheitlichen Medizin wurden mythische Naturvorstellungen verfolgt, während die wissenschaftliche Medizin durch reduktionistische Ansätze ein wissenschaftliches Lehrgebäude aufgebaut hat, das jedoch nicht ge-

geschlossen anzusehen ist sondern offen für Neuerungen bleibt. Der Molekularbiologe und Hämatologe David Weatherall aus Oxford hat das Dilemma zwischen wissenschaftlicher Distanz und warmherziger Fürsorge als ärztlichen Leitbildern in sehr lesenswerter Weise durch die Geschichte der Medizin verfolgt [2]. In der Ausbildungs-(Approbationsordnung) und Gesundheitspolitik stößt man auf einen Paradigmenwechsel von molekularer Medizin hin zu einer sozialpräventiv orientierten Medizin. Der Anspruch auf die Rolle des wahren Helfers darf jedoch weder von pharmazeutischer Forschung noch von der Sozialmedizin monopolisiert werden.

Wirkungsspezifität

Für einen historischen Streifzug durch die letzten drei Jahrzehnte Hämatologie und Onkologie scheint mir als roter Faden das Problem der Wirkungsspezifität der antineoplastischen Systemtherapie besonders geeignet zu sein. Schon Paul Ehrlich hatte im vergangenen Jahrhundert mit der Seitenkettentheorie und der Immuntherapie sehr hohe Maßstäbe gesetzt und Erwartungen geweckt. Die moderne Pharmakologie erklärt die Wirkung von Medikamenten durch spezifische Interaktionen mit zelleigenen Proteinen. Solche Proteine sind Ionenkanäle, Rezeptoren, Transporterproteine und Enzyme. Diese Definition von Spezifität trifft auf die antineoplastische Chemotherapie nur teilweise zu, da eine Eradikation der Zielstrukturen (Tumorzellen) und nicht eine Funktionsverbesserung erkrankter Organe angestrebt wird. Anders als in der antimikrobiellen Therapie kann jedoch bei der antineoplastischen Systemtherapie nicht davon ausgegangen werden, daß Zielmoleküle exklusiv auf, an oder in Tumorzellen auftreten.

Antimetaboliten, wie z. B. der Folsäureantagonist Methotrexat, binden zwar spezifisch an ein jeweils kritisches Enzym der Zelle (z. B. das Schlüsselenzym des DNS-Metabolismus Dihydrofolatreduktase), das aber als Zielmolekül eben nicht tumorspezifisch ist [3]. Auch Tubulin als Zielmolekül von tubulinbindenden Zytostatika (z. B. Vincristin und seine Derivate) ist Bestandteil des Zytoskeletts in gesunden und neoplastischen Zellen. Die wichtige Gruppe der Alkylantien reagiert sogar promiskuitiv mit allen Bindungspartnern (Proteine und Nucleinsäuren) in der Zelle. Gerade die so unspezifisch reagierenden Alkylantien sind jedoch ein essentieller Bestandteil von vielen kurativen Chemotherapieprogrammen auch im Rahmen der Knochenmarktransplantation. Eine Erklärung der Spezifität der antineoplastischen Chemotherapie ist daher nicht nur in der initialen Bindung an das kritische Zielmolekül zu suchen sondern im differentiellen Verhalten von normalen und neoplastischen Zellen nach Einwirkung einer zytotoxischen Noxe (z. B. DNS-Reparaturprozesse; [4]). Erst die moderne Molekularbiologie kennt durch Mutation oder Translokation entstandene tumorspezifische Zielstrukturen (Nucleinsäuresequenzen), mit denen durch Hybridisation hochspezifische Bindungen eingegangen werden [5]. Am besten bekannt ist das Beispiel der chronisch myeloischen Leukämie mit der Translokation 9;22 und dem bcr-abl Fusionsprotein [6].

Rationale Empirie in der Onkologie

Die heute immer noch ausschließlich für Heilungen bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen verantwortliche konventionelle Chemotherapie stützt sich einerseits auf die Entwicklung weiterer neuer Substanzen und die Derivatentwicklung und andererseits auf die Erarbeitung von Therapieprinzipien, die das differentielle Verhalten von neoplastischen und gesunden Zellen geschickt ausnützt [7].

Suche und Entwicklung neuer Zytostatika (Drug Development)

Bereits 1844 beschrieb Peyrone [8] die Struktur des Metallkomplexes Cis-diamminedichloroplatin (II) dessen zytotoxische Wirksamkeit allerdings erst mehr als 100 Jahre später eher zufällig durch den Mikrobiologen Rosenberg entdeckt wurde. Hervorzuheben sind die Entwicklung der Substanz durch das National Cancer Institute der USA bis zur klinischen Anwendung und die spätere Weiterentwicklung der Substanzgruppe (nicht nephrotoxisches Carboplatin) durch die Industrie. Dies stellt ein gutes Beispiel universitärer Entdeckung, staatlicher Förderung und industrieller Weiterentwicklung dar [9]. Die Auslesestrategie („screening“) neuer Zytostatika bediente sich zunächst standardisierter muriner Transplantationstumoren, die aus Gründen der höheren klinischen Relevanz später durch menschliche Tumoren als Heterotransplantate auf Nacktmäusen oder permanente Zelllinien humaner Herkunft ergänzt wurden. Erstaunlicherweise erlaubt die konsequente Auswertung der Resultate von Zytotoxizitätstests an 60 Zelllinien mittels des „compare“ Software Programms sogar Schlüsse auf den mutmaßlichen Wirkungsmechanismus, ohne daß die chemische Struktur der Testsubstanz bekannt ist [10].

Völlig neue Dimensionen in der Entwicklung von Zytostatika werden durch Syntheseverfahren erreicht, die als „combinatorial library“-Methoden Oligomere von Aminosäuren und RNS/DNS-Nucleotiden in sehr hoher Abwandlungsbreite herzustellen erlauben. Aktive Strukturen werden z. B. durch Nachweis spezifischer Rezeptor/Ligand-Interaktionen identifiziert und später sequenziert. Diese Verfahren erlauben die Verbesserung von Antikörpern, Peptid-Enzyminhibitoren und auch die Identifikation sogenannter kleiner Moleküle („small molecules“), die weiterhin eine hervorragende Rolle wegen guter Verfügbarkeit am kritischen Zielmolekül spielen.

Detoxifikationsstrategien

Die Entwicklung von Derivaten mit günstigerem Nebenwirkungsprofil ist der wichtigste Ansatz zur Verbesserung der antineoplastischen Chemotherapie. Die Wirkstoffgruppe der Oxazaphosphorine steht im Mittelpunkt des Lebenswerkes von Herrn Prof. Norbert Brock. Cyclophosphamid spielt nicht nur in der Chemotherapie von Tumoren sowie der Vorbereitung auf die Blutstammzellkollection sondern auch in der Immunsuppression nicht bösartiger Systemerkrankungen wie z. B. Lupus erythematodes eine zentrale Rolle. Die wichtigste Nebenwirkung besteht in der Schädigung der Blasen-schleimhaut. Das von Brock [11] erkannte Prinzip der selektiven Detoxifikation durch Uromitexan beruht auf der bevorzugten Aktivierung von SH-Gruppen des Medikaments Dimesna in den Nierentubuli, so daß eine selektive Detoxifikation von Acrolein in der Blase erfolgt. Strategien zur Detoxifikation der Chemotherapie sind heute gut ausgebaut und für zahlreiche Wirkstoffgruppen mit unterschiedlichen Substanzen entwickelt. Zytostatika-induzierte Hyperemesis, die Ifosfamid-induzierte Psychose, die pulmonale Toxizität von Mitomycin und Bleomycin können durch präventive Maßnahmen deutlich gemindert werden [12].

Zytokine und Wachstumsfaktoren

Eine eigenständige Rolle haben die hämopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und Thrombopoetin, die die postzytostatische Myelosuppression im Verlauf abmildern [13]. Die Zytokine sind jedoch nicht in der Lage

die prinzipiell irreversiblen akuten, subchronischen und chronischen Nebenwirkungen von Zytostatika zu antagonisieren oder auf andere Weise aufzuheben.

Onkologische Therapieprinzipien

Nachdem ausreichend antineoplastische Wirkstoffe zur Verfügung standen, war die Erarbeitung von Therapieprinzipien wichtig. Skipper und Schabel fanden am Mausmodell, daß die Zellabtötung einer Kinetik erster Ordnung folgt [14]. Die Rolle der Dosis-Wirkungs-Beziehungen wurde in der Gewebekultur und im Tierversuch klar herausgearbeitet und auch in klinischen Studien nachvollzogen. Durch die sogenannte Intervalltherapie im Rahmen der fraktionierten Zellabtötung gelingt es mit jedem Therapieschritt den Tumor zu verkleinern, während sich die Normalgewebe in der Behandlungspause weitgehend regenerieren. Die anfangs geringe Spezifität wird also durch planmäßige Iteration (Wiederholung von Therapiezyklen) beachtlich verbessert. Die Intervalltherapie vermeidet im Gegensatz zur Dauertherapie auch die Nachteile der Immunsuppression. Eine dauerhafte Immunsuppression führt z. B. bei Empfängern von Organtransplantaten zur Entstehung von Tumoren, die nach der Abstoßung zur wichtigsten Todesursache in diesem Patientengut geworden sind [15].

Kombinationschemotherapie und „combined modality approach“

Die Kombinationstherapie verbessert die zunächst relativ geringe Spezifität der Einzelsubstanzen, indem die Wirkung auf den Tumor konzentriert wird, während die Nebenwirkungen sich unterhalb der Toleranzgrenzen auf einzelne Organsysteme verteilen sollen. Durch Computersimulationen wurden aufwendigere Strategien wie der Einsatz nicht kreuzresistenter alternierender Therapiekombinationen entwickelt. Die Kombination von Operation, Bestrahlung und Chemotherapie (combined modality approach) gestattet weitere Verbesserungen. Es darf hier jedoch nicht unerwähnt bleiben, daß der Einsatz von Chemotherapie und Bestrahlung zu Spätfolgen wie Wachstumsstörung, Infertilität und Auftreten von Zweitumoren führt, die einer langfristigen Nachsorge bedürfen.

Pharmakologische Sanktuarien

Auf tierexperimenteller Grundlage wurde die Problematik der meningealen Leukämie bearbeitet und im Obduktionsgut analysiert. Der Liquorraum und auch die Hoden stellen ein sogenanntes pharmakologisches Sanktuarium (und auch immunologisch privilegierten Bezirk) für leukämische Zellen dar, das erst durch die intrathekale Applikationsroute für Zytostatika zugänglich wird, bzw. durch eine Bestrahlung saniert werden kann.

Kurative Therapiekonzepte

Die sogenannte Induktionstherapie mit dem Ziel einer klinischen Remission muß konsequent im Sinne einer Konsolidations- und Erhaltungstherapie wegen der Gefahr subklinischer residueller Erkrankungen fortgesetzt werden. Aus diesen Erkenntnissen ergibt sich auch, daß die günstigsten Voraussetzungen für eine systemische Chemotherapie unmittelbar im Anschluß an die Operation bei geringer Tumorzellzahl im Sinne des adjuvanten Therapiekonzepts vorliegen müssen. Unter Ausnutzung dieser empirisch-experimentell gewonnenen Konzepte konnten kurative Therapiestrategien realisiert werden.

Der Erfolg dieser Konzepte wird in den sogenannten „total therapy studies“ von Donald Pinkel deutlich, in deren Verlauf die akute lymphatische Leukämie des Kindesalters von einer infausten Erkrankung zu einer über 90 % heilbaren Erkrankung wurde [16].

Lebensqualität

Methotrexat wurde als Antagonist der Folsäure in den 40er Jahren entwickelt und 1955 durch Li beim inoperablen Chorionkarzinom eingesetzt [17]. Mit der Heilung des Chorionkarzinoms ausschließlich durch Chemotherapie wurde auch ein weiteres Ziel der modernen Onkologie erstmals realisiert. Anstelle einer Defektheilung nach Hysterektomie steht die Erhaltung der Gebärfähigkeit durch Einsatz der Chemotherapie. Insgesamt wird heute die Radikalität von Eingriffen, z. B. die Mastektomie, bei Mammakarzinom zugunsten weniger mutilisierender Maßnahmen (brusterhaltende Operation und Radiochemotherapie) zurückgenommen, wobei die adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms einen essentiellen Beitrag zur langfristigen Lebensqualität an Brustkrebs erkrankter Frauen leistet [18].

Palliativtherapie

Der Verzicht auf kurative Therapieansätze bedeutet auch stets das Eingeständnis des therapeutischen Unvermögens und wird erst in jüngerer Zeit wieder in eine adäquate Perspektive gerückt. Die Hospizbewegung [19] mit Sicherung einer ausreichenden Analgesie und die Entwicklung von nicht zytotoxischen supportiven Medikamenten (z. B. Pamidronat zur Prophylaxe von Skelettfrakturen beim Plasmozytom [20]) gehören hierher.

Prognosefaktoren und Therapieintensität (Hochdosistherapie)

Das entscheidende Instrument für den Fortschritt in der konventionellen Chemotherapie stellen die sogenannten klinischen Studien dar. Heute wird in klinischen Studien versucht, eine Rücknahme der Therapieintensität bei gleicher Erfolgsrate in der Tumorrückbildung zu erreichen, um die Spätwirkungen der Behandlung zu verringern. Die risikoadaptierte Rücknahme oder umgekehrt die Steigerung der Therapieintensität kann nur unter Ausnutzung von Prognosefaktoren erfolgen, die aus klinischen, laborchemischen Daten und durch die moderne Molekularbiologie erarbeitet werden. So wird beim Mammakarzinom die Prognose durch die Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten diktiert. Bei mehr als 10 befallenen axillären Lymphknoten ist die Prognose derartig ungünstig, daß eine adjuvante konventionelle Chemotherapie gefolgt von einer Hochdosistherapie empfohlen wird. Die Hochdosistherapie kann nur durch supportiv Maßnahmen inklusive einer autologen Blutstammzelltransplantation toleriert werden. Die Hochdosistherapie beruht auf Detoxifikation und der Retransfusion von Blutstammzellen, die ein Überleben der sonst in bezug auf das Blutbildungssystem letalen Hochdosistherapie erlauben. Bei Fremd Spendern ist die Kenntnis des HLA-Systems (Anlage einer Spenderdatei) und bei autologer Stammzelltransplantation sind Zellseparation aus peripherem Blut und CD34-Stammzellanalytik im FACS (fluorescence-activated cell sorter), Kryokonservierungstechniken und Gnotobiotik unerlässlich [21].

Resistenzproblem

Die konventionelle antineoplastische Chemotherapie wird in ihrer Wirksamkeit durch das Auftreten von Resistenzen begrenzt. In der Evolution haben sich Pflanzen

und Tiere gegen physikalische und chemische Noxen durchsetzen müssen [22]. In der Resistenzforschung wurden in Analogie zur Mikrobiologie hochspezifische aber auch relativ unspezifische Mechanismen aufgedeckt. Hochspezifisch sind Veränderungen von Enzymen im Katabolismus oder Anabolismus von Medikamenten oder im DNS-Metabolismus, wie sie für die Gruppe der Antimetaboliten typisch sind. Ein Zytostatikum kann aber auch durch relativ unspezifische Effluxmechanismen aus der Zelle ausgeschleust werden oder durch Konjugation an Glutathion detoxifiziert werden. Im Zellkern wird die initiale Schädigung z. B. nach Ausbildung von DNS-Addukten durch alkylierende Zytostatika durch DNS-Reparaturprozesse modifiziert.

Der erste molekulargenetisch aufgeklärte Mechanismus bei inhärenter Resistenz gegenüber Zytostatika war die Amplifikation des Dihydrofolatreduktasegens. Danach wurde die Ausschleusung von Zytostatika durch das P-Glykoprotein beschrieben und ähnliche Transportproteine als evolutionär konserviert nachgewiesen. Derartige Transportproteine finden sich aber auch in Epithelien von Entgiftungsorganen wie Niere und des Gallengangsystems, so daß die Resistenz von Nieren und Gallengangstumoren verständlich wird. Der genetisch fixierten (inhärenten) Resistenz steht die zellzyklusabhängige Veränderung der zellulären Vulnerabilität gegenüber zytotoxischen Noxen gegenüber. Zellzyklus, DNS-Reparatur und Zelltod scheinen jedoch durch verschiedene genetische Faktoren eng miteinander verknüpft zu sein [23]. Interessanterweise ist bezüglich der Gene, die die Apoptose steuern, eine Redundanz vorhanden, die die Spezifität von Genausstattungen limitieren könnte. Die Zelle kann das Signal [24] für den Eintritt in den programmierten Zelltod (Apoptose) entweder von extern durch verschiedene Ligand-Rezeptor-Interaktionen oder von intern über Proteine, die eine DNS-Schädigung erkennen, empfangen und über ein Wechselspiel von Faktoren schließlich definitiv in Zellzyklusprogression, Zellzyklusstillstand oder Zelltod verarbeiten. Die Vulnerabilität einer Zelle gegenüber zytotoxischen Insulten ist als Resultante von verschiedenen mit der individuellen Genexpression festgelegten Faktoren anzusehen. Die Resistenzüberwindung gelingt teilweise durch die Optimierung des Zeitpunktes und der Sequenz (Dosisintensität) in der Chemotherapie oder durch eine Dosisescalation mit allen begleitenden supportiven Maßnahmen. Die medikamentöse Blockade von Resistenzmechanismen, z. B. des MDR (Multi-Drug-Resistance) vermittelnden P-Glykoproteins, ist derzeit Gegenstand klinischer Studien [25].

Neue Angriffspunkte

In den 90er Jahren wird gegenüber der konventionellen Chemotherapie eine Zurückhaltung offenkundig, die von der Fortschreibung und Verfeinerung der Medikamentenentwicklung und Therapieprinzipien nicht mehr große Fortschritte erwartet [26]. Dennoch werden selbst für lange bekannte Medikamente wie für das quasi alkylierend wirkende Cisplatin immer noch weitere unerwartete Angriffspunkte gefunden. So ändert die kovalente Bindung von Cisplatin die Konformation der DNS dergestalt, daß bestimmte Transkriptionsfaktoren gebunden werden können, die möglicherweise anderswo fehlen, so daß sich die Genexpression der Zelle ändert [27].

Die seit Jahren höchst erfolgreich vorangetriebene Analyse des menschlichen Genoms ergibt immer wieder neue interessante Angriffspunkte für die Entstehung von Tumoren [28]. Weitere Angriffspunkte bieten Mechanismen der Signaltransduktion, der Invasion und Metastasierung sowie der Tumorneoangiogenese. Die In-vivo-Gen-therapie wird in ihrer Anwendung derzeit durch das Pro-

blem begrenzt, in alle relevanten Tumorzellen Nukleinsäuren (Gentherapeutika) zu transportieren, daß eine Vollständigkeit des Therapieeffekts erreicht werden kann. Die Immuntherapie wird seit langem als aussichtsreiches und nebenwirkungsarmes Kontrastprogramm zur konventionellen Chemotherapie angesehen. Die Arbeitsgruppe um Riethmüller [29] hat mit dem monoklonalen Antikörper 17 1- A in der adjuvanten Behandlung des Kolorektalkarzinoms einen glänzenden Durchbruch erzielt, so daß die Weiterentwicklung von therapeutischen monoklonalen Antikörpern auch im Sinne von Immuntoxinen großen Auftrieb erfahren hat.

Auch das Konzept einer Differenzierungstherapie hat sich klinisch durchgesetzt. Mit oraler Gabe von ATRA kann die Promyelozytenleukämie erfolgreich in Remission überführt werden. Die Translokation 15;17 führt zur Ausbildung eines tumorspezifischen Fusionsproteins aus dem PML- und dem RAR-Gen, das in Zusammenhang mit den spektakulären Therapieerfolgen von ATRA gebracht worden ist [30]. Mit der Differenzierungstherapie ist bei der akuten Promyelozytenleukämie erstmals möglich geworden Remissionen zu erreichen, ohne daß eine aplasiogene Chemotherapie notwendig wurde. Allerdings zeigen Langzeitstudien, daß eine konventionelle Chemotherapie nach Induktion einer Remission weiterhin obligat ist.

Früherkennung und Prävention

Die Entwicklung von Präventionsstrategien konzentrieren sich vorrangig auf die Abstellung von schädlichen Lebensgewohnheiten (Rauchen, Alkoholkonsum und Sonnenbaden). Neuartige Vakzine gegen *Helicobacter pylori* können die Entwicklung gastrointestinaler Neoplasien und die Impfung gegen HBV die weltweit sehr hohe Inzidenz von Leberzellkarzinomen herabsetzen [31]. HSV und HPV sind weitere Viren, die mit genitalen und sarkomatösen Tumoren in Zusammenhang gebracht werden. Einfache Maßnahmen wie die Einnahme von Aspirin scheinen die Entstehung von Dickdarntumoren zu hemmen [32]. Während Präventionsstrategien bei gezielter Anwendung nur geringe Vorteile aufweisen, sind durch genetische Testung eindeutig Risikogruppen identifizierbar.

Schlußfolgerungen

Rückblickend hat die antineoplastische Systemtherapie, insbesondere die konventionelle Chemotherapie, in den letzten 3 Jahrzehnten eindrucksvolle Erfolge durch die Heilung fortgeschrittener Tumorerkrankungen aber nicht weniger bedeutsam auch in adjuvanter Indikationsstellung erreichen können, obwohl wegen der begrenzten Spezifität erhebliche Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen. Medikamentenentwicklung und Ausarbeitung von onkologischen Therapieprinzipien in klinischen Studien haben gleichermaßen zu diesem Erfolg beigetragen. Ob die Gentherapie oder moderne Präventionsstrategien letztendlich die erwünschte Spezifität und Akzeptanz erreichen, muß die Zukunft erweisen. Um den Beweis führen zu können bedarf es weiterhin einer Forschungsstruktur, die von Grundlagenforschung, Universitätsklinik, pharmazeutischer Industrie und Gesellschaft auch in Deutschland positiv getragen wird.

Literatur

[1] Bailar III, J. C., Gornik, H. L., N. Engl. J. Med. 336, 1569 (1997) – [2] Weatherall, D., Science And The Quiet Art, Medical Research & Patient Care, Oxford University Press, Oxford-To-

- kyo etc. (1995) – [3] Bertino, J. R., *J. Clin. Oncol.* **11**, 5 (1993) – [4] Kohn, K. W., *J. Natl. Cancer Inst.* **88**, 1255 (1996) – [5] Bishop, J. M., *Cell* **64**, 235 (1991) – [6] McGahon, A., Bissonette, R., Schmitt, M. et al., *Blood* **83**, 1179 (1994) – [7] Osieka, R., Seeber, S., Bruntsch, U. et al., *Dtsch. med. Wschr.* **99**, 2468 (1974) – [8] Peyrone, M., *Anal. d. Chemie u. Pharm. LI Bds.*, 1 Heft, 1–29 (1844) – [9] Osieka, R., Schmidt, C. G., *Klin. Wschr.* **57**, 1249 (1979) – [10] Boyd, M. R., Paull, K. D., *Drug Dev. Res.* **34**, 91 (1995) – [11] Brock, N., Pohl, J., Stekar, J. et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **18**, 1377 (1982) – [12] Schuchter, L. M., Luginbuhl, W. E., Meropol N. J., *Semin. Oncol.* **19**, 742 (1992) – [13] Hoelzer, D., *N. Engl. J. Med.* **336**, 1822 (1997) – [14] Schabel, F. M., *Cancer Res.* **29**, 2384 (1969) – [15] Opelz, G., Schwarz, V., Grayson, H. et al., *Multicenter analysis of posttransplant malignancies*. In J. L. Touraine et al. (eds.), *Cancer in Transplantation. Prevention and Treatment*, pp. 17–23, Kluwer Acad. Publ., The Netherlands (1996) – [16] Gale, R. P., Simone, J. V., Hoelzer, D., F. E., *Leukemia* **5**, 632 (1991) – [17] Li, M. C., Hertz, R., Spencer, D. B., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **93**, 361 (1956) – [18] Bonadonna, G., Valagussa, P., Moliterni, B. S. et al., *N. Engl. J. Med.* **332**, 901 (1995) – [19] De Conno, F., Caraceni, A., Groff, L. et al., *Eur. J. Cancer* **32 A**, 1142 (1996) – [20] Berenson, J. R., Lichtenstein, A., Porter, L. et al., *N. Engl. J. Med.* **334**, 488 (1996) – [21] Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer unter Mitwirkung des Paul-Ehrlich-Instituts, *Dt. Arztl.* **94**, 1268 (1997) – [22] Loft, S., Poulsen, H. E., *J. Mol. Med.* **74**, 297 (1996) – [23] Lowe, S. W., Ruley, H. E., Jacks, T. et al., *Cell* **74**, 957 (1993) – [24] Grunicke, H., Hoffmann, J., Utz, I., Ü. F., *Ann. Hematol.* **69**, S1 (1994) – [25] Raderer, M., Scheithauer, W., *Cancer* **72**, 3553 (1993) – [26] Connors, T. A., *Ann. Oncol.* **7**, 445 (1996) – [27] Takahara, P. M. et al., *Nature* **377**, 649 (1995) – [28] Ledley, F. D., *Hum. Gene Ther.* **7**, 1193 (1996) – [29] Riethmüller, G., Schneider-Gädicke, E., Schlimok, G. et al., *Lancet* **343**, 1177 (1994) – [30] Degos, L., Dombret, H., Chomienne, C. et al., *Blood* **85**, 2643 (1995) – [31] Thun, M. J., Namboodiri, M. M., Heath, C. W., *New Engl. J. Med.* **325**, 1593 (1991) – [32] Chang, M. H., Chen, C. J., Lai, M. S. et al., *N. Engl. J. Med.* **336**, 1855 (1997)

Korrespondenz: Univ.-Prof. Dr. med. Rainhardt Osieka, Medizinische Klinik IV der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30, D-52074 Aachen

30 Jahre Entwicklung von Antibiotika

Bernd Wiedemann

Pharmazeutische Mikrobiologie, Universität Bonn

Zusammenfassung

In den letzten 30 Jahren sind außerordentlich viele neue Antibiotika mit besserer Pharmakodynamik und besserer Pharmakokinetik entwickelt worden. Die weitere Entwicklung neuer Antibiotika geriet allerdings ins Stocken. Seit ca. einem Jahr werden in der Antibiotikaentwicklung allerdings die modernen Methoden der Sequenzierung der kompletten Genome der Bakterien zum Finden neuer Targets, die kombinatorische Chemie und das „high through-put screening“ angewendet. Dadurch erhoffen sich große Firmen ab dem Jahr 2001 etwa ein neues Antibiotikum pro Jahr. Die Wirksamkeit der Antibiotika wird durch steigende Resistenz und durch Zunahme primär resistenter Erreger eingeschränkt. Der rationale Einsatz der Antibiotika könnte diesen Trend einschränken oder sogar vielleicht umkehren. Hierzu wäre es aber notwendig, daß durch neue Forschung auf dem Gebiet der Pharmakodynamik eine bessere Dosierung erreicht wird, bessere Technologie, Dokumentation und Statistik der mikrobiologischen Diagnostik müßte mit größerer Sicherheit eine kalkulierte und damit auch gezieltere Chemotherapie zulassen und schließlich brauchen wir eine bessere Kenntnis der infektiologischen Zusammenhänge nicht nur bei den Ärzten in der Klinik sondern auch in der praktischen Medizin. Schließlich wäre es wünschenswert, die Forschung aller Mechanismen von Resistenz und Wirkung besser zu erforschen, um neue Rezeptoren für neue Antibiotika zu entdecken.

Summary

30 years Development of Antibiotics

Many new antibiotics with improved pharmacodynamic and pharmacokinetic properties have been developed in the last 30 years. This development, however, went down in the last five years. With modern techniques of sequencing of the complete bacterial genum in order to find new targets, with combinatory chemistry and with the high throughput screening about one new drug per year can be developed in the future. The activity of antibiotics is diminished by the increasing number of resistant strains and by the increase of infections with naturally resistant microorganisms. The rational use of antibiotics can slow down this trend and perhaps reverse it. To reach this aim it is necessary to increase research activities in the field of pharmacodynamics in order to allow a more rational dosing. Better technology documentation and statistics in microbiological diagnostics could improve calculated chemotherapy. Furthermore we need more information about the epidemiology of resistant bacteria, at least the knowledge about receptors, mechanism of action and mechanism of resistance should be known to circumvent these obstacles in antimicrobial chemotherapy.

Key words Antibiotics, development, resistance

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 47 (II), 1165–1171 (1997)

Einleitung

Unter Antibiotika faßte man früher Substanzen zusammen, die von Mikroorganismen gebildet werden und gegen Mikroorganismen wirken. Sie wurden damit von den sogenannten Chemotherapeutika abgegrenzt, synthetischen Stoffen, die die gleiche Wirkung haben. Nachdem viele natürlich vorkommende Stoffe, Antibiotika, chemisch abgewandelt wurden (synthetische Präparate), und Chemotherapeutika als Begriff für Substanzen in der Krebstherapie immer intensiver verwendet wurde, hat sich der Begriff Antibiotika für alle antibakteriell wirkenden Stoffe eingebürgert. Antibiotika nehmen unter den Arzneimitteln eine besondere Stellung ein, weil sie zu den wenigen Substanzen gehören, die in der Lage sind, Krankheiten vollständig auszuheilen. Andererseits sind sie verbrauchbar durch Entwicklung resistenter Krankheitserreger. Eine besondere Stellung nimmt diese Substanzgruppe auch deswegen ein, weil jeder Mensch persönliche Erfahrung mit Infektionskrankheiten und ihrer Bekämpfung macht. Es sind Substanzen, die praktisch niemals zur Dauermedikation, sondern nur für einen kurzen Zeitraum verwendet werden. Antibiotika haben wie keine andere Substanzgruppe die mittlere Lebenserwartung der Menschen erhöht. In dieser Arbeit sollen die Fortschritte, die in den letzten dreißig Jahren erzielt worden sind, kurz erwähnt werden. Es soll dargestellt werden, welche Rezeptoren für Antibiotika mit selektiver Toxizität in Frage kommen, welche Bedeutung Pharmakokinetik und Pharmakodynamik für die Wirksamkeit und die Dosierung von Antibiotika haben, inwieweit die Resistenzentwicklung den Fortschritt minimiert, welches die treibenden Kräfte dieser Resistenzentwicklung sind und welche Strategie helfen kann, diese Entwicklung aufzuhalten.

Neue Substanzen der letzten 30 Jahre

Die Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Antibiotika, die in den letzten dreißig Jahren erzielt worden sind, können in diesem Zusammenhang nur sehr summarisch erwähnt werden, aber sie sollen einen Eindruck davon vermitteln, welche Forschungs- und Entwicklungsaktivität sich auf diesem Gebiet in den letzten dreißig Jahren abgespielt hat (Tab. 1). Die Penicilline gehören zu den ersten Substanzen, die Anfang der vierziger Jahre einge-

führt wurden. Danach folgten zunächst orale Penicilline, Penicilline, die stabil gegenüber β -Laktamasen sind, und Penicilline, die in der Lage waren, auch gramnegative Erreger zu erfassen. In den letzten dreißig Jahren wurde mit Carbenicillin das Erregerspektrum gramnegativer Bakterien um *Pseudomonas aeruginosa* erweitert, die in der Klinik insbesondere in Verbrennungsstationen große Probleme verursacht hatten. Ein ähnliches Erregerspektrum erfaßt Ticarcillin, aber auch Piperacillin oder Azlocillin. Die zwei letztgenannten Substanzen gehören in die Gruppe der Ureidopenicilline zusammen mit Mezlocillin, bei denen im wesentlichen die Pharmakodynamik verbessert wurde. Sie sind in der Lage, viel schneller in die Zellen durch gramnegative Zellwände hindurch einzudringen. Bei Amoxicillin schließlich wurde die Resorption gegenüber Ampicillin bei gleicher Pharmakodynamik wesentlich verbessert.

Alle modernen Cephalosporine wurden erst in den letzten dreißig Jahren entwickelt, obwohl die Entdeckung der Cephalosporine nun schon etwa fünfzig Jahre zurückliegt. Zu der ersten Generation zählt Cephazolin, das immer noch die beste Wirkung auf grampositive Bakterien hat. Die zweite Generation schließlich, mit Cefuroxim, Cefotiam, Cefoxitin, Cefamandol und Cefotetan, zeigte Verbesserungen in der Stabilität gegenüber β -Laktam-Antibiotika. Cefotetan schließlich hat eine verbesserte Pharmakodynamik und wirkt zusätzlich besonders gut gegen anaerobe Krankheitserreger. Die dritte Generation der parenteral verfügbaren Cephalosporine wurde ab 1980 eingeführt. Cefotaxim gilt hier als die Leitsubstanz. Ähnliche pharmakokinetische und pharmakodynamische Wirkung haben Cefizoxim und Cefmedoxim. Der wesentliche Vorteil der Drittgenerations-Cephalosporine besteht in ihrer besseren Pharmakodynamik. Die minimalen Hemmkonzentrationen sind ca. 100fach besser als die der zweiten Generation, die Stabilität gegenüber β -Laktamasen wurde weiterhin verbessert. Ceftriaxon unterscheidet sich von den anderen Drittgenerations-Cephalosporinen durch eine besonders lange Halbwertszeit, die eine einmal tägliche Gabe ermöglicht. Cefazidim war das erste parenterale Cephalosporin mit Wirksamkeit gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*. Es hat zusätzlich eine verlängerte Halbwertszeit im Vergleich zu Cefotaxim. Die neuesten Entwicklungen sind Cefepim und Cefpirom mit verbesserter Pharmako-

dynamik, mit ähnlichem Wirkungsspektrum wie Ceftazidim, aber mit einer erheblichen Resistenz gegenüber chromosomal kodierten β -Laktamasen.

Die Entwicklung oraler Cephalosporine erfolgte relativ spät. Alle wesentlichen Fortschritte sind hier in den letzten dreißig Jahren gemacht worden. Die ersten Substanzen waren Cephalexin und Cefaclor, sehr viel später folgten dann einige Ester, wie Cefuroxim und Cefpodoxim. Durch die Veresterung wurde die Resorption so verbessert, daß die Substanzen oral einsetzbar wurden. Cefibuten und Cefixime gehören in die gleiche Kategorie, allerdings sind die letzten drei Substanzen besonders wirksam gegen gramnegative Bakterien, haben aber keine Wirksamkeit bei Staphylokokken und eine schlechte Wirksamkeit bei andern grampositiven Bakterien.

Neben den beiden großen bisher beschriebenen Gruppen der β -Laktame, den Penicillinen und den Cephalosporinen, wurden noch andere Substanzen entwickelt: Bei Monobactamen ist das Ringsystem auf dem β -Laktamring reduziert. Die Bezeichnung „-bactam“ wurde gewählt, weil diese Substanz von Bakterien produziert wurde. Aztreonam ist der einzige Vertreter mit einer hohen Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien. Es zeichnet sich durch eine sehr niedrige Toxizität aus. Die Carbapeneme schließlich zeichnen sich durch ein extrem breites Wirkungsspektrum vom gramnegativen bis in den grampositiven Bereich hinein aus mit gleichzeitiger guter Pharmakodynamik. Die erste Entwicklung war Imipenem, das aufgrund seiner Labilität mit Cilastatin kombiniert werden mußte. Meropenem ist die letzte Entwicklung auf diesem Sektor. Es hat das gleiche Wirkungsspektrum, zeichnet sich aber durch eine wesentlich höhere Stabilität aus und kann daher ohne Cilastatin verabfolgt werden.

Auf einem grundsätzlich anderen Wirkungsprinzip beruhen die β -Laktamase-Inhibitoren. Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam können plasmidkodierte β -Laktamasen hemmen. In Kombination mit Cephalosporinen oder Penicillinen können sie somit die Wirksamkeit β -Laktamase-empfindlicher Substanzen wiederherstellen. Nur eine sehr schwache oder gar keine Wirkung haben diese β -Laktamase-Inhibitoren allerdings gegenüber den chromosomal kodierten β -Laktamasen.

Eine zweite wichtige Gruppe von Antibiotika sind die Aminoglykoside, von denen die ersten Substanzen schon sehr frühzeitig entwickelt worden sind, wie Streptomycin, Kanamycin und Spectinomycin. In den letzten dreißig Jahren sind aber die in der Klinik hauptsächlich eingesetzten Substanzen erst entwickelt worden, nämlich zunächst Gentamicin, dann Tobramycin, Amikacin und Netilmicin. Diese Substanzen zeigen Verbesserungen in der Verträglichkeit, aber auch in der Resistenz gegenüber den inaktivierenden Enzymen, die von resistenten Bakterien produziert werden.

In den letzten dreißig Jahren wurde kein Tetracyclin entwickelt, das nicht wesentlich von den schon lange bekannten Substanzen abhob. Auch bei der Entwicklung der Folsäure-Antagonisten, den Sulfonamiden und Trimethoprim, gab es keine wesentliche Verbesserung. Es wurde allerdings in dieser Zeit eine Kombination von Sulfonamiden mit Trimethoprim, das Cotrimoxazol, eingeführt. Veränderungen im Bereich dieser Substanzen gab es z. B. mit der Einführung von Tetroxoprim, einer Substanz, die aber keine wesentliche Verbesserung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik oder der Nebenwirkungen brachte.

Ganz anders sieht dies bei der Entwicklung der Chinolone aus. Die erste Substanz dieser Klasse, Nalidixinsäure, ist schon recht alt. Sie wurde 1962 in die Therapie eingeführt. Die ersten Nachfolgepräparate kamen Anfang der siebziger Jahre, sie brachten aber keinen grundlegenden Fortschritt. Der wirkliche Fortschritt kam erst

Tab. 1: Entwicklung der Antibiotika in den letzten 30 Jahren

	Bis 1966	Ab 1966
Penicilline	Penicillin G Penicillin V Procain-Penicillin Methicillin Oxacillin Ampicillin	Carbencillin Amoxycillin Ticarcillin Piperacillin Azlocillin Mezlocillin
Cephalosporine (parenteral)	Cephalosporin C Cephaloridin Cephalotin	Cefazolin Cefuroxim Cefotiam Cefoxitin Cefamandol Cefotetan Cefotaxim Ceftizoxim Cefmenoxim Ceftriaxon Ceftaidim Cefepime Cefpirom
Cephalosporine (oral)	Cephaloglycin	Cephalexin Cefaclor Cefuroxim Cefpodoxim Cefetamet Ceftibuten Cefixim
Andere β -Laktam-Antibiotika		Aztreonam Imipenem Cilastatin Meropenem Clavulansäure Sulbactam Tazobactam (Monobactam) (Carbapeneme) (β -Laktamase Inhibitoren)
Aminoglykoside	Streptomycin Neomycin Kanamycin Spectinomycin	Gentamicin Tobramycin Amikacin Netilmicin
Tetracycline	Chlortetracyclin Oxytetracyclin Rolitetracyclin Doxycyclin Minocyclin	
Folsäure-Antagonisten	Sulfonilamid (1908/36) Sulfadiazin Sulfamoxol Trimethoprim	Tetroxoprim Cotrimoxazol
Chinolone	Oxolinensäure Cinoxacin Pipemidsäure Norfloxacin Enoxacin Ofloxacin Ciprofloxacin	Pefloxacin Fleroxacin Lomefloxacin Sparfloxacin
MLS-Antibiotika	Oleandomycin Erythromycin Lincomycin Clindamycin Fusidinsäure Streptogramin	Josamicin Roxithromycin Clarithromycin Azhithromycin Synercid
Andere Antibiotika	Chloramphenicol Thiamphenicol Vancomycin Nitrofurantoin Fosfomycin	Teicoplanin Fosfomycin-Trometamol

Ende der siebziger Jahre: 1978 wurde Norfloxacin, das erste in 6-Position fluorierte Chinolon eingeführt. Danach folgten Enoxacin, Ofloxacin und Ciprofloxacin. Alle Substanzen sind 100- bis 1000mal wirksamer als Nalidixinsäure. Sie sind alle bei uns auf dem Markt. Pefloxacin hat wegen toxischer Eigenschaften eine eingeschränkte Indikation. Neu eingeführt wurde Fleroxacin, Lomefloxacin und Sparfloxacin. Alle ganz neuen Substanzen sind aber in ihrem Indikationsbereich wegen der

aufgetretenen Nebenwirkungen erheblich eingeschränkt, das gilt insbesondere für Sparfloxacin, welches andererseits die erste Substanz ist, die eine verbesserte Wirksamkeit gegenüber grampositiven Bakterien aufweist und somit auch sinnvoll für Atemwegsinfektionen eingesetzt werden könnte. Auf diesem Sektor folgen in absehbarer Zeit weitere Substanzen.

Die Gruppe der Makrolid-Linkosamin- und Streptogramin-Antibiotika (MLS) wurde frühzeitig entwickelt. Neue Wirkstoffe sind erst in den letzten Jahren, insbesondere mit den neuen Makroliden entwickelt worden. Roxithromycin hat einen sehr viel höheren Wirkungsspiegel und eine längere Halbwertszeit als der Vorläufer, Erythromycin. Azithromycin zeichnet sich durch extrem niedrige Serumspiegel, aber dafür auch extrem hohe Spiegel im Intrazellulärbereich aus. Eine Neuentwicklung auf dem Gebiet der Streptogramine ist Synercid, das sich z. Zt. allerdings von Rhône-Poulenc Rorer noch in klinischer Prüfung befindet.

Die Substanzen Chloramphenicol und Thiamphenicol sind wegen der zwar seltenen, aber gravierenden Nebenwirkungen weitgehend aus dem Arsenal der Antibiotika verschwunden. Neuentwicklungen gibt es hier nicht.

Das Vancomycin ist ein wichtiges Peptidantibiotikum. Diese Substanzgruppe wurde weiterentwickelt mit Teicoplanin, das eine andere Pharmakodynamik besitzt, aber im wesentlichen eine andere Pharmakokinetik mit einer extrem langen Halbwertszeit von ca. 40 Stunden.

Fosfomycin, eine breitwirksame Substanz, allerdings mit rascher Resistenzentwicklung, hat nur einen begrenzten Einsatz erfahren. Eine Fortentwicklung, Fosfomycin-Tromethamol, zur oralen Einmal-Applikation bei der Zystitis, ist eine galenische Spezialität für ein neues Anwendungsgebiet.

Rezeptoren für Antibiotika

Die Fülle der Neuentwicklungen zeigt die Innovation, die durch die Industrie bewerkstelligt wurde. Es ging dabei um Verbesserungen in den Nebenwirkungen, Verbesserungen in der Pharmakodynamik, wie z. B. der Verbesserung der β -Laktamastabilität, der Stabilität gegen inaktivierende Enzyme, aber auch die Wirkungsspektren wurden ständig verbessert. Nicht nur breitwirkende Substanzen wurden entwickelt, sondern auch Spezialantibiotika, wie z. B. das Teicoplanin für grampositive Bakterien. Die Entwicklungskosten für eine neue Substanz, selbst wenn es sich nur um eine Abwandlung eines be-

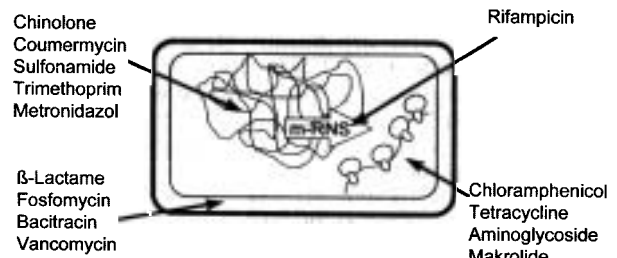


Fig. 1: Angriffsorte von Antibiotika an der DNA, der Zellwand (Peptidoglykan), an der Messenger-RNA und an der Proteinbiosynthese.

reits erprobten Stoffes handelt, ist so aufwendig geworden (ca. 500 Mill. DM), daß weitere Innovationen nur noch von wenigen Unternehmen, wenn überhaupt, kommen werden.

Vergegenwärtigt man sich, welche Angriffsorte von Antibiotika als Rezeptoren benutzt werden, so sind es eigentlich relativ wenige (Abb. 1). Der DNA-Stoffwechsel wird im wesentlichen durch Chinolone, wirklich hochpotente antibiotisch wirkende Substanzen, Coumermycin, Sulfonamide, Trimethoprim und Metronidazol angegriffen. Die Translation wird lediglich von Rifampicin angegriffen, während die Proteinbiosynthese durch Chloramphenicol, Tetracycline, Aminoglycoside, Makrolide und Linkosamine und Streptogramine beeinflusst werden. Die Zellwand ist das klassische selektive Target, das von allen β -Laktam-Antibiotika, aber auch von Substanzen wie Fosfomycin, Bacitracin und Vancomycin als Rezeptor benutzt wird. Bei den β -Laktam-Antibiotika sind die eigentlichen Rezeptoren der Penicillin-Bindeproteine die Enzyme, die an der Synthese des Peptidoglykans beteiligt sind. Sie befinden sich in der Zytoplasmamembran der Bakterienzelle, so daß β -Laktame zunächst durch die äußere Membran bei gramnegativen Bakterien penetrieren müssen, und im periplasmatischen Raum treffen sie dann meist zunächst auf β -Laktamasen, die ebenfalls hier lokalisiert sind. Der sehr komplizierte Recyclingapparat des Peptidoglykans und die Synthese des Peptidoglykans auch im Zytoplasma geben Anlaß, über viele verschiedene Rezeptoren nachzudenken. Zum Beispiel wäre es denkbar, daß man mit Hilfe von Substanzen die beim Recycling verwendet werden, und ein Signal für die Induktion von β -Laktamasen geben, wie das Di-saccharid-peptid, als Inhibitor für die chromosomalen β -Laktamasen verwenden könnte (Abb. 2).

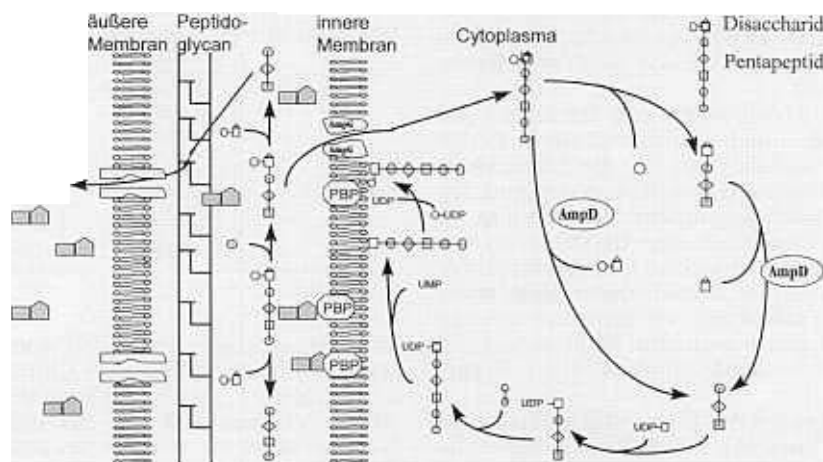


Fig. 2: Recycling des Peptidoglykans und Angriff der β -Laktame: Die β -Laktam-Antibiotika penetrieren die äußere Membran, binden an die Penicillin-bindenden Proteine und verhindern damit den Aufbau des Peptidoglykans, während der Abbau weitergeht. Die Abbauprodukte gehen durch das Kanalprotein Amp G in das Cytoplasma und hier werden sie verändert und wieder in das neu entstehende Peptidoglykan eingebaut zu werden. Besonders das Anhydro-muranyl-Pentapeptid kann dabei als Auslöser für die β -Laktamase-Produktion fungieren.

In Deutschland werden Chinolone häufig auch als Gyrasehemmer bezeichnet, weil man bei der Entwicklung dieser Substanzen die Zielstrukturen noch nicht so genau kannte und vermutete, daß das hauptsächliche Zielenzym die Gyrase ist. Nun ist es einerseits eine Frage der Systematik, ob man die Substanzen nach ihren Zielorganellen bezeichnet oder – wie bis dahin üblich – mit ihrer chemischen Grundstruktur. Darüber hinaus hat sich herausgestellt, daß auch die Topoisomerase 4 ein wichtiger Rezeptor für die Chinolone ist. Bei grampositiven Bakterien, wie *Staphylococcus aureus*, ist die Topoisomerase 4 sogar der bevorzugte Rezeptor, während hingegen bei gramnegativen Bakterien die Empfindlichkeit der Topoisomerase 4 ungefähr 100mal schwächer gegenüber den Chinolonen ist als die der Gyrase. Dies kann man leicht daran feststellen, daß die Mutationen, die zur Resistenz führen, zunächst in der Gyrase auftreten, nämlich in der Untereinheit A des Enzyms, wenn Serin 83 so verändert wird, daß die Chinolone nicht mehr so gut an die Schnittstelle in der DNA binden können. Erst die zweite oder dritte Mutation betrifft dann die Topoisomerase 4. Zur klinischen Resistenz bei *E. coli* sind mindestens zwei Mutationen in der Gyrase und eine Mutation in der Topoisomerase 4 notwendig.

Resistenzentwicklung

Die Resistenzentwicklung der Bakterien trägt wesentlich dazu bei, daß Fortschritte in der antimikrobiellen Chemotherapie z.T. wieder aufgehoben werden. Es gibt nur wenige Untersuchungen, die über einen sehr langen Zeitraum die Resistenzlage in einem Bereich systematisch verfolgt haben. Die Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft wurde 1975 begonnen und bis heute fortgeführt. Aus diesen Daten schien sich zunächst keine Resistenzentwicklung ableiten zu lassen. Im Gegenteil, bei den meisten Substanzen konnte man nach Einführung der entsprechenden Antibiotika zwar zunächst einen Resistenzanstieg bemerken, nach einer gewissen Zeit stellte sich

aber ein gleichbleibendes Niveau in der Resistenz ein. Bei *Klebsiella pneumoniae* verzeichnen wir sogar über die Jahre hinweg einen Abfall in der Resistenzrate (Abb. 3). Dies hat viele Forscher zunächst sehr beunruhigt, sie haben mahnende Worte über Resistenzentwicklung als Dramatisierung und Übertreibung bewertet. Dies hat sich allerdings seit 10 Jahren stark verändert. Seit 1986 beobachten wir z. B. bei *E. coli* einen deutlichen Anstieg der Resistenz gegenüber Aminoglykosiden, aber auch gegenüber Chinolonen, scheinbar einen kontinuierlichen Anstieg gegenüber Cotrimoxazol, einen dramatischen Anstieg der Ampicillin-Resistenz, während hingegen sich die Tetracyclin-Resistenz nicht wesentlich verändert (Abb. 4).

Nur wenige Substanzen stehen für die Therapie von Pseudomonas-Infektionen zur Verfügung. Durch die Chinolone wurde die Therapie zwar deutlich verbessert, aber seit der Einführung gibt es einen deutlichen Anstieg der Chinolonresistenz. Die Resistenz gegenüber Aminoglykosiden und Ureidopenicillinen, gleiches gilt auch für Cefazidim, hat sich allerdings nicht wesentlich verändert. Deutliche Anstiege der Resistenz hingegen bei Sta-

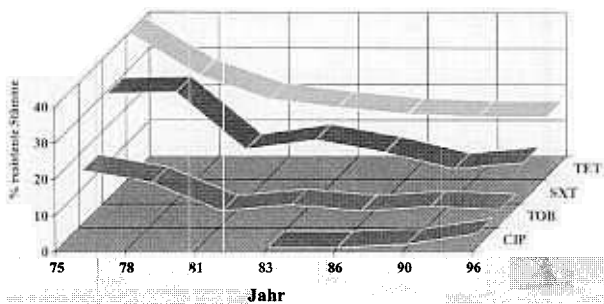


Fig. 3: Resistenzentwicklung bei *Klebsiella*-Species. Die Daten entstammen den verschiedenen Studien der Arbeitsgemeinschaft Resistenz in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft.

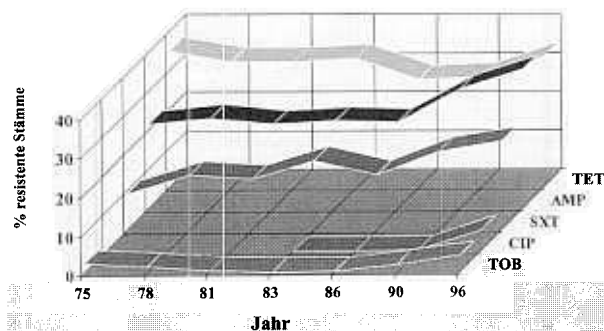


Fig. 4: Resistenzentwicklung: *E. coli*. Die Daten entstammen den verschiedenen Studien der Arbeitsgemeinschaft Resistenz in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft.

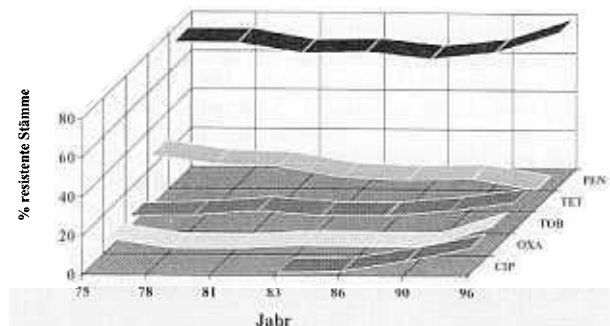


Fig. 5: Resistenzentwicklung bei *S. aureus*. Die Daten entstammen den verschiedenen Studien der Arbeitsgemeinschaft Resistenz in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft.

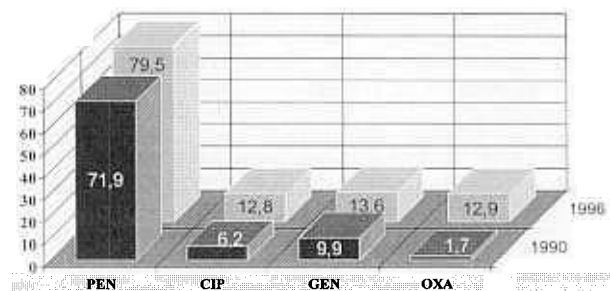


Fig. 6: Veränderung der Resistenzlage von 1990 bis 1996 bei *S. aureus*. Die Daten entstammen den verschiedenen Studien der Arbeitsgemeinschaft Resistenz in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft.

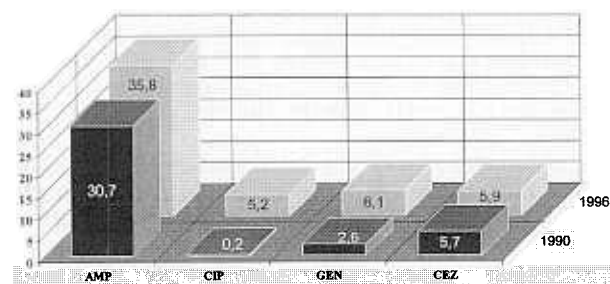


Fig. 7: Veränderung der Resistenzlage von 1990 bis 1996 bei *E. coli*. Die Daten entstammen den verschiedenen Studien der Arbeitsgemeinschaft Resistenz in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft.

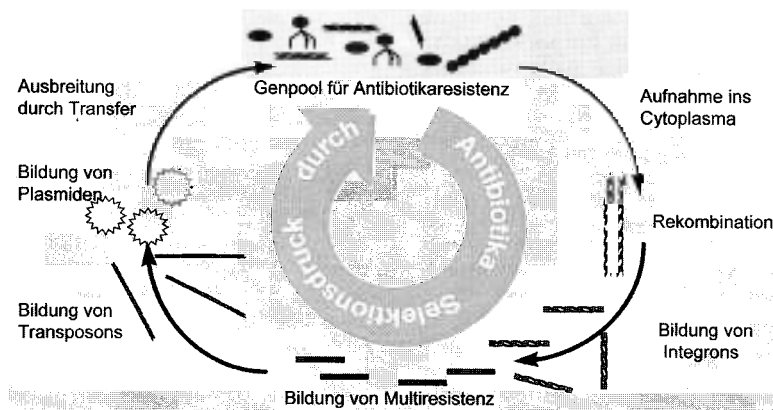


Fig. 8: Entstehung der Antibiotikaresistenz: Durch ständig vermehrten Einsatz der Substanzen steigt der Pool an Resistentgenen ständig an.

phylococcus aureus (Abb. 5 und 6). In den letzten Jahren ist ein Resistenzanstieg nicht nur gegen Oxacillin sondern auch gegen Ciprofloxacin und Aminoglykoside zu verzeichnen. Wenn man die Zahlen von 1990 und 1996 gegenüberstellt, so sieht man einen deutlichen Anstieg bei vielen Substanzgruppen auch bei E.coli (Abb. 7). Besonders dramatisch scheint er bei den Chinolonen und bei den Aminoglykosiden zu sein. Der Anstieg bei den Chinolonen muß besonders deswegen als dramatisch eingeschätzt werden, weil die Mutationsrate extrem niedrig ist, denn mindestens vier Mutationsschritte sind notwendig, um klinisch resistente Kolibakterien entstehen zu lassen. Hierbei handelt es sich ganz deutlich um eine multifokale Resistenzentwicklung. Auch bei Pseudomonas aeruginosa sieht man starke Resistenzentwicklungen gegenüber Chinolonen und Imipenem.

Die treibenden Kräfte der Resistenzentwicklung

Durch den steigenden Einsatz der Antibiotika bekommen wir eine Steigerung im Genpool für Antibiotikaresistenz. Die hier angesammelten Gene können ins Zytoplasma aufgenommen werden, durch Rekombination können sich Integrons oder Multiresistenz bilden. Diese Integrons können in Transposons integriert werden, die wiederum auf natürlich vorkommende Plasmide übertragen werden können, die durch Transfer weiterverbreitet werden (Abb. 8). Die wirklich treibenden Kräfte sind einerseits die Mutation, beschrieben durch die Mutationsrate und die Übertragungsmöglichkeit durch Konjugation, Transformation und Transduktion. Natürlich spielt die Selektion durch den Gebrauch von Antibiotika die wesentliche Rolle, wobei einseitiger massiver Antibiotikagebrauch besonders schnell zur Ausbreitung resistenter Stämme führen kann. Schließlich gibt es eine Reihe von Beispielen für eine klonale Ausbreitung: einmal durch ein seltenes Ereignis resistenter Krankheitserreger, wie beispielsweise die Ausbreitung der Penicillin-resistenten Gonokokken von Thailand über die ganze Welt oder der Penicillin-resistenten Pneumokokken meistens von Spanien ausgehend in viele Teile Europas, Afrikas und Nordamerikas. Will man also die Resistenzentwicklung stoppen, so muß man sowohl die Selektion reduzieren als auch die klonale Ausbreitung verhindern.

Zur treibenden Kraft der Resistenzentwicklung zählt auch die Menge an Antibiotika, die verwendet wurde. In Deutschland ist der Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich, hier ist der Verkauf in Apotheken berechnet worden, jährlich um 5 % gestiegen. Der Anstieg ist im wesentlichen durch einen Zuwachs bei den Makroliden, insbesondere den modernen Makroliden mit veränderter Pharmakokinetik und Verträglichkeit zu

sehen. Darüber hinaus ist aber auch ein Anstieg von Breitspektrum-Penicillinen, Cephalosporinen und in geringerem Ausmaß von Chinolonen zu sehen. Auch in den Krankenhäusern nimmt die Zahl der jährlich verordneten Antibiotikadosen zu. Der Zuwachs hier über die letzten 10 Jahre ist allerdings etwas geringer, nämlich 3 % jährlich.

Für den Anstieg des Antibiotikaverbrauchs ist wohl im wesentlichen die veränderte Empfindlichkeit, also die gesunkene Abwehrlage der Patienten, verantwortlich zu machen. Das betrifft einerseits die Tatsache, daß durch invasive diagnostische und medikamentöse Maßnahmen und verbesserte Medizintechnik immer mehr Patienten schwerste Krankheitszustände überleben können, aber dementsprechend anfälliger werden gegen Infektionskrankheiten. Gleichzeitig haben wir höherpotente Antibiotika mit oraler Verfügbarkeit, so daß auch im ambulanten Bereich manche Infektionen behandelt werden, die früher sofort in eine Klinik überwiesen worden wären. Durch den Anstieg der mittleren Lebenserwartung ist die Zahl der älteren Menschen in unserer Gesellschaft erheblich gestiegen. Gerade die Gruppe von über 65-jährigen ist es aber, die beispielsweise bei nosokomialen Infektionen ein Drittel aller Infektionen erwirbt. Aber auch bei ambulant erworbenen Infektionen ist die Rate in dieser Altersgruppe um ein Vielfaches höher als im mittleren Alter. Aufgrund dieser Faktoren werden Infektionen zunehmen. Damit wird weiterhin der Antibiotikaverbrauch zunehmen, und schließlich werden dadurch, daß wir hochpotente Substanzen haben, Erreger mit natürlicher Resistenz aber geringer Virulenz, wie Pseudomonaden, Azinetobacter, Burgholderia und andere, ebenfalls in ihrer Häufigkeit ansteigen.

Pharmakodynamik von Antibiotika

Ein erst in den letzten Jahren mehr beachteter Faktor für die Antibiotikatherapie zur Vermeidung von Nebenwirkungen und zur Reduktion der Kosten sind die Entwicklungen auf dem Gebiet der Pharmakodynamik. Die Pharmakologie der Antibiotika läßt sich in zwei getrennte Komponenten unterteilen, nämlich in die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik. Was wir unter Pharmakokinetik zu verstehen haben, ist eindeutig: Absorption, Verteilung und Elimination der Substanz. Die Pharmakodynamik aber beschreibt die Beziehung zwischen der Konzentration und der antimikrobiellen Wirkung. An einem Beispiel soll deutlich gemacht werden, welche Beziehungen es zwischen der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik geben kann. Wenn man die Keimzahl von Klebsiella pneumoniae in der Lunge neutropenischer Mäuse 24 Stunden bei unterschiedlichen Dosierungen mißt und versucht, die Keimzahlen mit un-

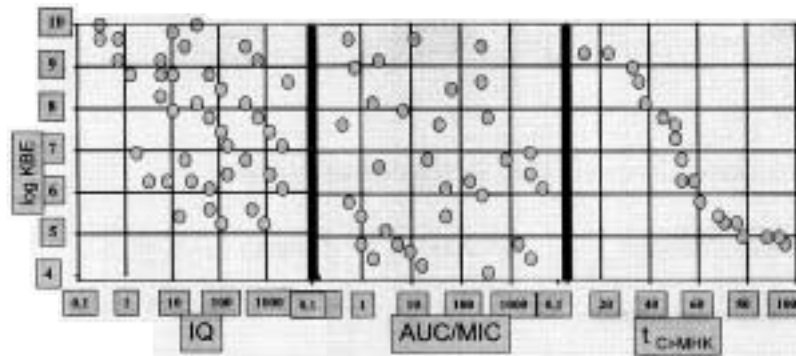


Fig. 9: Beziehung zwischen pharmakodynamischen Parametern und der Zahl überlebender Bakterien *K. pneumoniae* in der Lunge neutropenischer Mäuse nach 24 h Cefotaxim (W. A. Craig, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* (1995).

terschiedlichen pharmakodynamischen Parametern zu korrelieren, dann zeigt sich ganz deutlich, daß es keine Korrelation bei dieser Behandlung mit Cefotaxim der Keimzahlreduktion und der Konzentration der Substanz gibt (Abb. 9). Der IQ-Wert ist der Quotient aus Konzentration und minimaler Hemmkonzentration. Auch die Fläche unterhalb der Kurve geteilt durch die MHK gibt keine Korrelation. Lediglich wenn man die Zeit, für die die Konzentration der Substanz oberhalb der MHK gewesen ist, gegenüber dem Logarithmus der Keimzahl aufträgt, bekommt man eine klare Korrelation beider Größen. Das zeigt ganz deutlich, daß die Wirkung von Cefotaxim – und dies gilt auch für andere b-Laktam-Antibiotika – nicht konzentrations- sondern zeitabhängig ist. Bisher kann man lediglich zwei Typen von Wirkungsweisen bakterieller Aktivität unterscheiden: nämlich konzentrationsabhängig wirkende Antibiotika, das sind Aminoglykoside und die Chinolone, und zeitabhängig wirkende Substanzen, d. h. die Substanzen erreichen eine Sättigung der Absterberate in der Nähe der MHK, und die Dauer der Einwirkung bestimmt die Abtötung. Eine derartige Wirkung entfalten β -Laktame, Makrolide, Vancomycin und Clindamycin. Welchen Einfluß die Zeit hat, für die die Konzentration oberhalb der MHK ist, kann auch an einem anderen Beispiel deutlich gemacht werden: bei einem Vergleich der Wirkung von Ceftriaxon und Cefotaxim im In-vitro-Modell. Die Fläche unterhalb der Kurve als Maß für die gesamt zur Verfügung stehende Menge zeigt bei Cefotaxim eine gewisse Korrelation zwischen Substanzmenge und abtötender Wirkung, die in Form des AAC₂₄-Wertes hier dargestellt ist, d. h. eine dreimal tägliche Applikation erreicht ein wenig mehr als eine zwei- oder einmal tägliche Applikation. Die Fläche unterhalb der Konzentrationskurve, wobei lediglich die wirksame Substanz und nicht die gebundene verwendet wurde, ist bei Ceftriaxon wesentlich geringer als bei Cefotaxim, die Wirksamkeit aber wesentlich besser, da aufgrund der langen Halbwertszeit die Konzentration lange oberhalb der MHK liegt (Abb. 10).

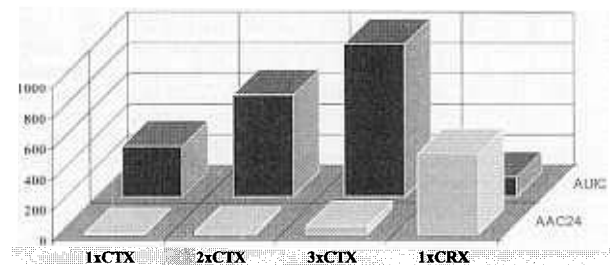


Fig. 10: Aktivität von Cefotaxim 1mal täglich 2 g (1 X CTX), 2mal täglich 2 g (2 X CTX) und 3mal täglich 2 g (3 X CTX) im Vergleich zur Aktivität von Ceftriaxon 1mal täglich 2 g (1 X CRX) auf *E.coli* im In-vitro-Modell. AAC ist die Fläche über der Kurve und beschreibt die relative Abtötung der Bakterien über 24 Stunden. AUC ist ein pharmakologischer Parameter, der aus der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve und der MHK eine Vorhersage auf die Wirkung erlauben soll. Wie man sieht, stimmt die Veränderung der Vorhersage mit der tatsächlichen Wirkung nicht überein. Die günstigere Pharmakokinetik von Ceftriaxon führt zu deutlich besserer Wirkung aufgrund der langen Zeit, während der die Konzentration oberhalb der MHK liegt.

Literatur

Alexander Project Group *J. Antimicrob. Chemother.* **38**, Suppl. A (1996) – Craig, W. A., *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **22**, 89 (1995) – Kresken, M., Hafner, D., *Chemother. J.* **5**, 225 (1996) – Kresken, M., Wiedemann, B., *Fortschr. antimikrob. antineoplast. Chemother.* **6-6**, 896 (1987) – Walter, A. M., Heilmeyer, L., *Antibiotika-Fibel. Antibiotika und Chemotherapeutika – Therapie mikrobieller Infektionen.* H. Otten, M. Plempel, W. Siegenthaler (Hrsg.), Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1975) – Zimmermanns, M., Wiedemann, B., *Index Infektionen, Erreger, Antibiotika.* Zett-Verlag, Steinen (1989)

Korrespondenz: Prof. Dr. Bernd Wiedemann, Institut für Med. Mikrobiologie u. Immunologie der Universität Bonn, Pharmazeutische Mikrobiologie, Meckenheimer Allee 168, D-53115 Bonn

Zusammenfassung

Die anästhesiebedingte Mortalität ist in den letzten 30 Jahren gegen eine Inzidenz konvergiert, die mehr oder weniger ausschließlich durch menschliches Versagen bedingt ist. Hierzu haben etwa im gleichen Maße beigetragen die Arzneimittelentwicklung und die Entwicklung im Bereich der apparativen Ausstattung insbesondere in der Überwachung. Fast 80 % derjenigen Anästhetika, die heute tatsächlich an einem Universitätsklinikum eingesetzt werden, sind in den letzten 30 Jahren entstanden. Die Forschung nach gut steuerbaren Substanzen hat zu der Notwendigkeit geführt, neben der Substanz Geräte zu entwickeln, die diese Substanz kontinuierlich applizieren. Es ist daher denkbar, daß der stofflich basierte Begriff des Arzneimittels zugunsten einer Kombination von Stoff und Geräten modifiziert werden muß. Der Pharmazeut und Apotheker von einst könnte zum High-Tech-Mikrosystemingenieur werden. Akademisch unbefriedigend bleibt, daß der therapeutische Zielerreichungsgrad nur sehr unvollständig quantitativ erfaßt und dokumentiert werden kann, was u. a. daran liegt, daß die Anästhesiologen bisher nicht in der Lage waren, die Therapieziele so zu formulieren, daß man präzise sagen könnte, welche integrative Hirnleistung bis zu welchem Grade für einen optimalen Therapieerfolg eingeschränkt sein sollte.

Summary

Anaesthesiology

During the past three decades anaesthesia-related mortality has been reduced to an extent which is more or less exclusively governed by human error. This improvement has been achieved by nearly equal progresses in drug development as well as in the development of technical devices, especially in monitoring. Nearly 80 % of all anaesthetics which are used today in an anaesthetic university department were developed in the last 30 years. The search and research for better controllable compounds has caused the necessity to develop also devices which are able to deliver these substances continuously. One might therefore reason that the term pharmaceutical which today is entirely based on the term compound has in the future to be based on a combination of compound and device. The pharmacist of today and yesterday may in the future become a high-tech microsystems engineer. From an academic point of view it is unsatisfactory that the degree of therapeutic success can only be achieved and documented very incompletely. Partially this is due to the fact that the anaesthesiologists are not able to formulate their therapeutic goals, stating which higher integrative brain functions have to be reduced to what degree to guarantee an optimum therapeutic level.

Key words Anaesthesiology · Anesthetics, development of new drugs

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 47 (II), 1172-1173 (1997)

Einleitung

Im Jahre 1996 hat die Anästhesiologie ihren 150. Geburtstag begangen. Die erfolgreiche, öffentliche Demonstration einer Narkose mit Äther erfolgte am 16. Oktober 1846 durch Dr. William Morton im später dann so benannten Ether-Dome der Harvard Medical School. Während man in traditionsreicheren medizinischen Disziplinen wie z. B. der Inneren Medizin im Singularitätenkalender der Geschichte wohl kaum den genauen Geburtstag oder gar die Geburtsstunde anzugeben weiß, war es in der Anästhesiologie ein $n = 1$ Experiment, das ihr zur Existenz verhalf. Bei den beiden Bewegungsmodi des Fortschritts, den saltatorischen Quantensprüngen einerseits und dem mühsamen inkrementellem Sich-Fortbewegen andererseits, bedarf nur letzteres einer ausgeklügelten Biometrie und Statistik, um die Bewegung festzustellen, während beim ersteren Modus schon mit $n = 1$ hinreichend Evidenz gewonnen wird. Es scheint allerdings so zu sein, daß die Quantensprünge selten sind bezogen auf die häufiger anzutreffenden Inkremente, so daß es schwer ist zu entscheiden, welche der beiden Be-

wegungsarten denn kumulativ gesehen mehr Anteil am Fortschritt hat. So war und ist es auch mit der Anästhesiologie. Der anästhesiologische Big-Bang des Jahres 1846 hat noch mehr als 100 Jahre die klinische Praxis der Anästhesie bestimmt und sicherlich 120 Jahre lang mitbestimmt. Dieser Beitrag soll die Hypothese untermauern, daß in den letzten 30 Jahren der Fortschritt in der Anästhesiologie aus arzneimitteltherapeutischer Sicht eindeutig der inkrementellen Art zuzuordnen ist.

Anästhetika 1966 und 1996

Tab. 1 zeigt gängige Arzneimittel zur Narkose im Jahre 1966 und die jeweilige Weiterentwicklung 30 Jahre später. Analysiert man diese Tabelle, so ergeben sich folgende Sachverhalte. Heute stehen rund 40 % mehr therapeutische Alternativen zur Verfügung als vor 30 Jahren. Ca. $\frac{1}{3}$ der damals eingesetzten Pharmaka wird heute auch noch eingesetzt, mehr als $\frac{3}{4}$ der heute regelmäßig eingesetzten Medikamente ist in den letzten 30 Jahren dazugekommen. Sieht man von Stickoxid und Äther ab, die

Tab. 1

1966	1996
Lachgas Ather Halothan Thiopental Fentanyl Succinylcholin Curare DHBP ^{a)} Pethidin	Lachgas Isofluran/Enfluran Propofol/Etoomidat/Thiopental Fentanyl/Alfentanil/Remifentanil Atracurium/Vecuronium

a) Dehydrobenzperidol.

schon seit 150 Jahren in Gebrauch sind, dann war die Narkose 1966 gemessen am relativen Alter der Pharmaka genauso modern wie 1996.

Es stellt sich die Frage, was war die treibende Kraft für die Entwicklung neuer Anästhetika zwischen 1960 und heute? Diese Frage läßt sich aus den Besonderheiten der Anästhesiologie, als Arzneimitteltherapie betrachtet, ableiten.

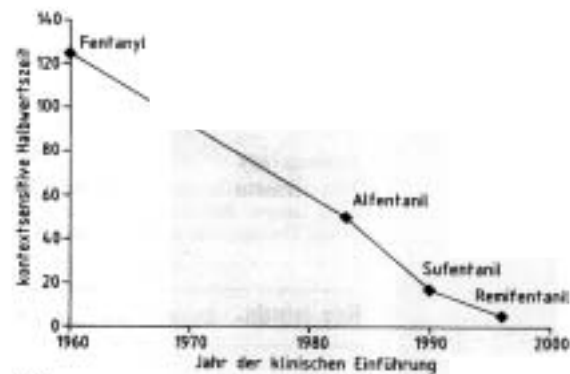
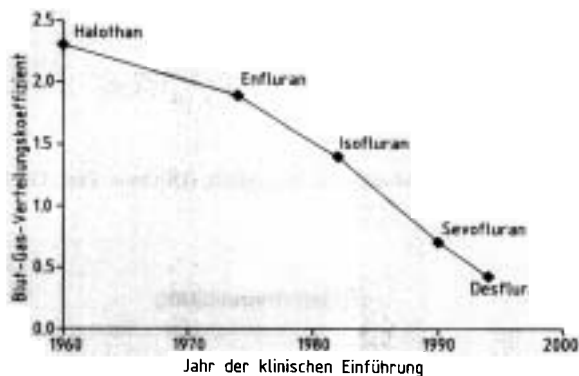
Besonderheiten der Narkose

Während der Narkose steht die bewußte Rückäußerung des Patienten für die Therapieadjustierung nicht zur Verfügung. Täte sie das, würde der Patient etwa intraoperativ sagen, daß er Schmerzen hätte, wären drei Therapieziele nicht erreicht, nämlich Schmerzlosigkeit, Bewußtlosigkeit und Muskelrelaxation. Die Pharmaka, die appliziert werden, sind hochwirksam. Dies ist die positive Formulierung der Tatsache, daß die eingesetzten Pharmaka tödlich wären, wenn nicht geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen würden. Die Anästhetika machen nämlich bewußtlos, atemdepressiv und erlöschten die lebensnotwendigen Reflexe. Das Zeitfenster der Therapie ist verglichen mit der Therapie chronischer Krankheiten außerordentlich kurz, einige Minuten bis wenige Stunden. Aus diesen Gründen werden für die Narkose sehr gut steuerbare Medikamente mit schnellem Wirkungseintritt und raschem Wirkungsverlust gefordert, zwei Eigenschaften die sowohl die therapeutische Effektivität als auch die postoperative Sicherheit erhöhen.

Im folgenden wird am Beispiel zweier Substanzgruppen, der Inhalationsanästhetika, und der Opiate dargelegt, daß in allen Fällen, die jeweils neuere Substanz besser steuerbar ist, als die ältere, d. h. die Steuerbarkeit das „harte“ Kriterium für die Verbesserung des Arzneimittels wurde.

Die Steuerbarkeit der Inhalationsanästhetika, also die Geschwindigkeit, mit der sich die expiratorische Gaszusammensetzung der inspiratorischen Gaszusammensetzung nähert, wird ganz maßgeblich durch den Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten bestimmt. Je kleiner der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient ist, desto besser steuerbar ist das Anästhetikum. Stickoxidul ist bis heute dasjenige Inhalationsanästhetikum, das am besten steuerbar ist und mit 0,47 den kleinsten Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten besitzt. Stickoxidul kann jedoch nicht als Monoanästhetikum eingesetzt werden, weil es zu wenig potent ist. Neuere Untersuchungen [1, 2] lassen die Vermutung aufkommen, daß diese Substanz noch wesentlich weniger potent ist als bisher angenommen. Abb. 1 bezieht sich nur auf die sog. „modernen“ Inhalationsanästhetika, die allesamt halogenierte Kohlenwasserstoffe sind und seit 1956 synthetisiert wurden. Dargestellt ist der jeweilige Blut-Gas-Verteilungskoeffizient der Substanz, der gegenüber dem Jahr der klinischen Einführung des Arzneimittels aufgetragen ist.

Für die intravenösen Anästhetika gibt es nicht so einfache physiko-chemische Kenngrößen, aus denen die Steuerbarkeit ableitbar ist. Vielfach wurde in der Phar-



makinetik hierzu die Halbwertszeit, meistens die terminale Halbwertszeit, eingesetzt. Für die Besonderheiten der anästhesiologischen Therapie ist diese Kenngröße aber nicht zweckmäßig. Substanzen wie die Inhalationsanästhetika oder das intravenöse Hypnotikum Propofol weisen eine terminale Halbwertszeit von einigen hundert Minuten auf, die Aufwachphase dauert aber nur wenige Minuten. Da die Wirkungsbeendigung der Anästhetika auch maßgeblich durch Umverteilung zu pharmakodynamisch inerten Orten erfolgt und zudem während der Narkose praktisch nie ein Steady State erreicht wird, ist eine andere Parametrisierung erforderlich. Hierzu hat sich die kontextsensitive Halbwertszeit eingebürgert. Die kontextsensitive Halbwertszeit ist die effektive Abfallzeit der Blutspiegel um 50 % nach Beendigung der Medikamentenzufuhr. Diese Zeit hängt in aller Regel von der Dauer der Applikation ab. Abb. 2 zeigt die kontextsensitive Halbwertszeit der Opiate Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil und Remifentanyl nach dreistündiger Applikation.

Ähnliche Sachverhalte gelten für intravenöse Hypnotika. Hieraus ergibt sich ganz eindeutig, daß in den letzten 30 Jahren im Bereich der Anästhesiologie nicht die saltatorischen Quantensprünge sondern der inkrementelle Fortschrittsgewinn die Gangart der Innovation war. Der Preis, der für die gute Steuerbarkeit zu zahlen ist, liegt u. a. auch in der Entwicklung völlig neuartiger Dosiergeräte und Dosierkonzepte [3], wie sie 1996 als TCI-Geräte (Target Controlled Infusions) auf dem Weltkongreß der Anästhesiologen in Sydney weltweit erstmalig ausgestellt wurden.

Literatur

- [1] Russell, G. B., Snider, M. T., Richard, R. B. et al., *Anesth. Analg.* **70**, 289 (1990) – [2] Schwilden, H., Röpcke, H., Brösler, S. et al., *AINS* **30**, 337 (1995) – [3] Schwilden, H., *Eur. J. Clin. Pharm.* **20**, 379 (1981)

Korrespondenz: Univ.-Prof. Dr. Dr. Helmut Schwilden, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Klinik für Anästhesiologie, Krankenhausstr. 12, D-91054 Erlangen

Zusammenfassung

Die Dermatotherapie der letzten 30 Jahre hat gewaltige Fortschritte gemacht. Diese beziehen sich in besonderer Weise auf die häufigen Hautkrankheiten Akne, Psoriasis, Neurodermitis und auf die Mykosen. Erfolge in den kommenden Jahren sind anzustreben zur Behandlung chronischer Entzündungen und von Wundheilungsstörungen.

Summary

Dermatology

The dermatotherapy of the past 30 years made enormous progress. It is focused on frequent diseases as acne, atopic dermatitis, psoriasis and mycoses. Research will provide us during the next years with additional therapeutic tools on chronic inflammation and in wound healing.

Key words Dermatology, drug therapy

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 47 (II), 1174–1176 (1997)

Einleitung

Die Dermatotherapie in den vergangenen 30 Jahren zeichnet sich aus durch eine Verfeinerung und Differenzierung der lokalen Behandlungsmöglichkeiten, durch die Optimierung der Galenik und durch eine Ausdehnung der Produktpalette. Für akute Hautkrankheiten stehen Antibiotika und Kortikosteroide, lokal und systemisch anzuwenden, zur Verfügung. Die Strategien zur Behandlung von Hauttumoren sind im wesentlichen etabliert und die Defizite bei der Melanombehandlung noch nicht ausgeräumt.

Die Bemühungen und auch die Erfolge der vergangenen 30 Jahre konzentrieren sich auf die häufigen und die chronischen Hautkrankheiten (Tab. 1) und sind im wesentlichen durch Einbeziehung systemischer Therapien und kombinierter Therapieschemata zustande gekommen. Dies wird erörtert.

Akne

Sie ist charakterisiert durch eine folliculäre Keratose, den Talgstau und die sekundäre Infektion mit Narbenbildungen infolge der granulomatösen Entzündung. Sie tritt, in unterschiedlicher Stärke, bei der Hälfte aller Jugendlichen in der Pubertät auf und zieht sich nur selten ins Erwachsenenalter. Die Narben bleiben bestehen. Männer und Frauen sind gleichermaßen befallen. Die Akne-Therapie (Tab. 2) ist keratolytisch und antimikrobiell zu führen. Neu ist die systemische Sebosuppression durch das Retinoid Isotretinoin (Roaccutan®). Diese Behandlung ist geschlechterdifferenz. Während sie ohne Bedenken bei den jungen Männern eingesetzt werden kann, ein teratogener Effekt bei der Spermiogenese ist nicht nachzuweisen, sind wegen der teratogenen Gefahr in der frühen Schwangerschaft bei Frauen (Tab. 3) besondere Vorsichtsmaßnahmen notwendig. Der Sebosup-

pression ist eine sebosuppressive Antikonzeption zugrunde zu legen, mit oder ohne antiandrogener Komponente (Diane 35), und diese ist zuverlässig zu überwachen. Sie muß mindestens ein Menstruationszyklus vor und nach der Behandlung mit Isotretinoin gewährleistet sein (Abb. 1). Damit kann eine Akne mit ganz wenigen

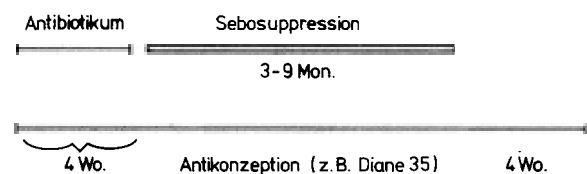


Abb. 1: Akne-Therapie mit Isotretinoin.

Tab. 1: Chronische Hautkrankheiten.

Diagnosen	Häufigkeit (%)
Akne	50 (Pubertät)
Mykosen	30–50
Neurodermitis atopica	5
Psoriasis	3

Tab. 2: Akne-Therapie.

Tab. 3: Isotretinoin zur Akne-Therapie bei Frauen.

Teratogene Gefahr:

- Frühe, nicht bekannte Sebosuppression bei Beginn
- Sebosuppression unmittelbar nach Ende
- Fehler der Antikonzeption unter der Therapie

Ausnahmen abgestoppt und damit effektiv behandelt werden. Die Behandlung dauert viele Monate und kann bei Rückfällen auch wiederholt werden. Die Nebenwirkungen sind größtenteils aufzufangen.

Mykosen der Haut, der Haare und der Nägel

Es handelt sich um chronisch progrediente Infektionen der Keratinstrukturen der Haut und ihrer Anhangsgebilde durch keratinophile Dermatophyten. Begleitentzündungen und Juckreiz sind die Symptome. Befallene Haare zerfallen, befallene Nägel werden aufgetrieben und krümelig zersetzt. Wir verfügen über eine reichhaltige Palette hochwirksamer lokaler Antimykotika in den notwendigen Darreichungsformen. Diese können bei großflächigem Befall und bei der tiefen Trichomykose unzureichend sein. Bei der Nagelmykose sind sie zur Sanierung nicht geeignet. Auch die kombinierten Anwendungsschemata mit antimykotischem Nagellack (Tab. 4) sind unbefriedigend. Es bedarf deshalb systemischer Therapiemöglichkeiten (Tab. 5). Zwei neue und gut verträgliche orale Antimykotika sind entwickelt worden, die für die monatelange Therapie von Nagelmykosen besonders geeignet erscheinen. Wegen der hohen Affinität und Persistenz im Keratin zeichnet sich die Möglichkeit einer diskontinuierlichen Therapie der Nagelmykose ab mit Schemata von zwei Behandlungswochen alle zwei Monate (Tab. 6). Klar abzugrenzen sind die enteralen und genitalen Candidosen mit ihrem gelegentlichen Überschwappen auf die Haut per continuitatem oder mittels allergischer Fernreaktionen. Auch hierzu stehen lokale und systemische Antimykotika speziellen Zuschnittes zur Verfügung.

Neurodermitis atopica

Es handelt sich um das chronische, beugestellenbetonte Ekzem mit gelegentlich akuten Schüben und Generalisierungen als Hautmanifestation des Atopiesyndroms. Diesem liegt eine erbliche Disposition zugrunde mit deutlicher familiärer Häufung. Es können demnach die Erscheinungen, nicht aber die erbliche Disposition, behandelt werden. Lokale und selten systemische Steroide sind gegen die Entzündung wirksam, während Antihistaminika den Juckreiz kaum beeinflussen. Hier bestehen wesentliche Defizite: Wir benötigen ein wirksames antientzündliches Prinzip, das nebenwirkungsfrei lange angewandt werden kann und die Steroidanwendung ersetzt oder wenigstens wesentlich zurückdrängt. Wir wissen um die phasengerechte Lokaltherapie und die Einbeziehung des allergologischen und psychosozialen Umfeldes, und man versucht eine Vielzahl von rationalen und

Tab. 4: Mykose-Therapie der Nägel.

Lokal:	
Amorolfin	- Loceryl Nagellack
Ciclopirox	- Nagel Batrafen

Tab. 5: Mykose-Therapie.

Lokal	- auch Nägel
Systemisch	- kontinuierlich - diskontinuierlich

Tab. 6: Mykose-Therapie der Nägel.

Oral:	
Terbinafin	- Lamisil
Itraconazol	- Sempera

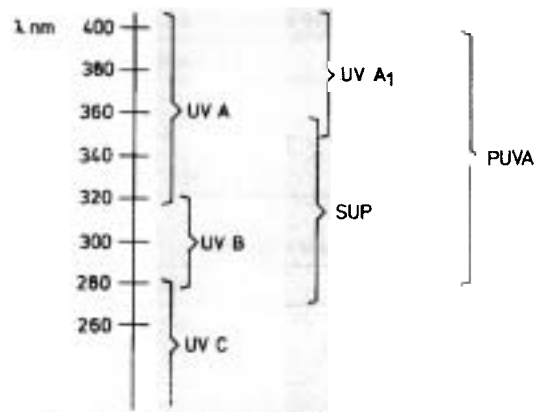


Abb. 2: Therapie-Spektren im UV-Bereich

Tab. 7: Psoriasis-Therapie.

Antiproliferativ:
- Retinoide
- Cyclosporin
- Phototherapie (SUP)
- Photochemotherapie (PUVA)
- Kombinationen

irrationalen Einfluß- und Behandlungsmöglichkeiten einzusetzen. Dies ist Ausdruck der unbefriedigten Behandlungssituation. Die Defizite herrschen vor.

Psoriasis

Es handelt sich um eine hyperproliferative Erkrankung der Epidermis und in einem Teil der Fälle auch der Gelenke mit immunologischen Begleitphänomenen und Phasenaktivierungen. Die Psoriasis ist eine erbliche Dispositionskrankheit, so daß die Therapie ausschließlich die klinischen Erscheinungen, scharf begrenzte entzündliche Papeln mit einer Hyper-Parakeratose, zum Ziel hat. Wesentliche Fortschritte sind durch systemische antiproliferative Medikamente und Therapiemodalitäten zu erreichen, die alle auch eine Wirkung auf den T-Zellschenkel der Immunreaktionen haben (Tab. 7). Dies gilt für das Retinoid Acitretin (Neotigason®), für Cyclosporin (Sandimmun®), für die Lichttherapien und für Kombinationen dieser Prinzipien (Abb. 2). Durch Etablierung des selektiven UV-Spektrums der Psoriasis (SUP) im natürlichen Sonnenlicht ist es möglich geworden, entsprechend wirksame und sichere künstliche Lichtquellen herzustellen, die unabhängig von der Jahreszeit und der lokalen Sonnenscheindauer eine effektive Behandlung ermöglichen. Eine wesentliche Steigerung der proliferativen Wirkung, derjenigen auf die psoriatische Rundzellinfiltration, verbunden mit einer Steigerung der Tiefenwirkung, konnte erreicht werden durch die kombinierte Behandlung mit Psoralen und UV-A (PUVA), der sog. Photochemotherapie. Psoralen (vorwiegend 8-Methoxy-psoralen) wird systemisch (selten auch lokal, in Form eines PUVA-Bades) angewandt mit nachfolgender UV-A-Bestrahlung. Diese erfolgt zwei Stunden nach der Medikamenteneinnahme, wenn die maximale Anreicherung von Psoralen in der Haut erreicht ist. Wegen der begleitenden, homogenen Bräunung ist eine stufenweise Steigerung der Bestrahlungsdosis notwendig (nicht der Psoralen-Dosis). Große multizentrische Studien in USA und Europa (Tab. 8) zeigen, daß die Psoriasis-Erscheinungen in 90 % der Patienten nach 1 bis 3 Monaten zum Abklingen gebracht werden können. Strahlenschonende Schemata sind vorzuziehen, da bei hohen kumulativen Dosen die PUVA-Anordnung karzinogen oder mindestens cokarzinogen wirkt (Tab. 9). Häufige Nebeneffekte

Tab. 8: PUVA-Therapie, nach 10 Jahren – Daten zur Initialtherapie.

	Europa	USA
Dauer	4–6 Wo	
Frequenz	4/Wo	
Total J/cm ²	96	
Patienten	3175	
Abheilung (95 % Fläche)	88,8 %	

Tab. 9: PUVA-Therapie, 10 Jahre – Spätetfekte.

	Europa	USA
Patienten	1643	
Patienten mit Basaliom (BCC)	16 ^{a)}	
Patienten mit Spinaliom (SCC)	18 ^{b)}	

a) Alle mit zusätzlicher Belastung durch andere Karzinogene (Arsen, Methotrexat, Röntgen-Therapie).

b) Kumulative Dosis über 3000 J/cm².

sind geringgradige Verbrennungen der Haut, ähnlich dem Sonnenbrand. Schwere Verbrennungen sind selten und meist Folge einer mißbräuchlichen Anwendung. Allerdings sind auch zwei Todesopfer bekannt.

Wir haben in den vergangenen 30 Jahren für die Psoriasis, insbesondere die großflächige und schwere Psoriasis, wirksame Medikamente und Therapieschemata in die Hand genommen, welche die Erscheinungen erfolgreich behandeln können. Zwei Defizite sind allerdings maßgeblich geblieben: Eine wirksame Behandlung des Gelenkbefalls bei Psoriasis steht nach wie vor aus, und wir können mit allen Therapieschemata die freien Intervalle zwischen den Erscheinungen nicht beeinflussen. Noch immer sind Provokationsfaktoren der Psoriasis deutlich stärker als die versuchten Erhaltungsbehandlungen.

Chronische Entzündungen

Besondere Perspektiven sind notwendig bei komplexen chronischen Hautkrankheiten: Chronische Entzündungen und Wundheilung. Zur Beeinflussung chronischer Entzündungen ist zu bedenken, daß verschiedene Pathomechanismen eine Rolle spielen: Toxische, allergische, granulomatöse und krankheitsspezifische Entzündungen sind bekannt, die Steroid-empfindlich sind. Alternative antientzündliche Medikamente sind nur teilweise effektiv, wie z. B. Prostaglandin-Hemmer bei der phototoxischen Entzündung (Sonnenbrand) oder Antihistaminika bei der Immunglobulin E (IgE)-vermittelten Soforttyp-Allergie. Aber schon für die photosensibilisierte Entzündung (Modell PUVA), für die T-Zell-vermittelte Spättyp-Reaktion (Kontaktallergie), für granulomatöse und krankheitsspezifische Entzündungen sind kaum effektive antientzündliche Prinzipien verfügbar. Solche wären nötig. Neben pharmakologischen Entwicklungen sind auch Entzündungsmediatoren und deren physikalische (z. B. UV) Induktion in loco denkbar.

Wundheilung

Bei der Beeinflussung von schlecht oder nicht heilenden Wunden ergeben sich Perspektiven durch den Einsatz von geschichteten künstlichen Substraten, aber auch in der Transplantation von patienteneigenen Zellen (Fibroblasten, Keratinozyten, Pigmentzellen) nach Aufarbeitung in vitro und Vermehrung. Interfollikuläre Entnahme und kulturelle Expansion sowie die Gewinnung direkt aus den Haarwurzeln (Keratinozyten) sind erprobt. Es scheint, daß transplantierte und ausgesäte Zellen nicht nur als Wachstumsfoci, sondern auch als Quelle von Wachstumsfaktoren lokal Wundheilung und Epithelialisierung fördern.

Literatur

Angele, R., Schneider, B., Jung, E. G., *Dermatologica* **166**, 141 (1983) – Grossman, R. M., Chevret, S., Abi-Rached, J. et al., *Arch. Dermatol.* **132**, 623 (1996) – Gunnarskog, J. G., Bengt Källén, A. J., Lindelöf, B. G. et al., *Arch. Dermatol.* **129**, 320 (1993) – Henseler, T., Hönigsmann, H., Wolff, K. et al., *Lancet* **I**, 853 (1981) – Henseler, T., Christophers, E., Hönigsmann, H. et al., *J. Am. Acad. Dermatol.* **16**, 108 (1987) – Jung, E. G., *Akt. Dermatol.* **14**, 323 (1988) – Mahrle, G., Schulze, H.-J., Färber, L. et al., *J. Am. Acad. Dermatol.* **32**, 78 (1995) – Mrowietz, U., Färber, L., Henneicke-von Zepelin, H.-H. et al., *J. Am. Acad. Dermatol.* **33**, 470 (1995) – Stern, R. S., Lange, R., *J. Invest. Dermatol.* **91**, 120 (1988) – Witkamp, L., Zonneveld, I. M., Jung, E. G. et al., *Br. J. Dermatol.* **133**, 95 (1995)

Korrespondenz: Prof. Dr. Ernst G. Jung, Klinikum der Stadt Mannheim, Hautklinik, Postfach 10 00 23
D-68135 Mannheim

Kardiologie I: Herzinsuffizienz

Wolfgang Kübler

Klinikum der Universität Heidelberg, Abteilung Innere Medizin III (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Kübler), Heidelberg

Zusammenfassung

Ein Vergleich der medikamentösen Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz vor 30 Jahren und zum jetzigen Zeitpunkt umfaßt mehr als das Auflisten neuer Therapieprinzipien. Die Änderungen umfassen zunächst das pathophysiologische Konzept: vor 30 Jahren stand die Steigerung der Kontraktilität im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen, heute die Nachlastreduktion möglichst ohne reaktive Aktivierung des sympatho-neuronalen und des Renin-Angiotensin-Systems. Im Gegensatz zu den Verhältnissen vor 30 Jahren können etablierte Behandlungsprinzipien heute nicht mehr vorzugsweise durch pathophysiologische Überlegungen oder durch Nachweis einer akuten Wirkung begründet werden. Heute ist der Beweis der Effektivität mit dem primären Zielkriterium einer Lebensverlängerung entscheidend.

In der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz standen vor 30 Jahren allgemeintherapeutische Maßnahmen und die medikamentöse Behandlung mit Digitalisglykosiden und/oder Diuretika im Vordergrund. Eine Verbesserung der Lebenserwartung von Patienten mit Herzinsuffizienz wurde erstmals durch Nachlastreduktion mit Hydralazin/Isosorbiddinitrat nachgewiesen. Eine weitere Verbesserung konnte durch Gabe von ACE-Hemmern erzielt werden.

Bezüglich einer Prognoseverbesserung liegen für Diuretika keine Studienergebnisse vor. Für die Digitalisglykoside zeigten zwei Untersuchungen zwar eine symptomatische, aber keine prognostische Verbesserung. Die Frage der Behandlung einer Herzinsuffizienz mit β -Rezeptorenblockern ist noch nicht endgültig geklärt.

Insbesondere seit der CAST-Studie ist die medikamentöse antiarrhythmische Therapie als grundsätzlich problematisch anzusehen. Klasse I-Antiarrhythmika sollten in der Regel nicht mehr gegeben werden. Mit Einschränkung können allenfalls β -Rezeptorenblocker oder Klasse III-Antiarrhythmika verabreicht werden. Bei symptomatischen Risikopatienten ist die nichtpharmakologische Therapie mit Implantation eines Cardioverters/Defibrillators zu bevorzugen.

Summary

Cardiology I: Heart Failure

To compare the medical treatment of heart failure 30 years ago and at present implies more than the report of new therapeutic strategies and their application. First of all, there is a change in pathophysiological concepts: 30 years ago the therapeutic aim was the increase of myocardial contractility, currently afterload reduction without reactive activation of the sympatho-neuronal and of the renin-angiotensin system is aimed. In contrast to the situation 30 years ago, nowadays new therapeutic strategies can no longer be based on pathophysiological considerations or the demonstration of a potentially beneficial acute effect. The efficacy of any new treatment for heart failure has to be evaluated by controlled randomized trials with the primary end point of prolongation of life.

The treatment of chronic heart failure 30 years ago was essentially based on general methods and on the application of diuretics and digitalis. Improved survival of patients with heart failure was first documented by afterload reduction with hydralazine/isosorbide dinitrate. Further improvement was achieved by application of ACE-inhibitors.

For diuretics no results are available indicating improved prognosis. For digitalis two studies indicate symptomatic but no prognostic improvement. The treatment of heart failure with betablockers is not yet finally decided.

Especially in the post-CAST area the drug treatment of ventricular tachyarrhythmias is very problematic. Class I antiarrhythmic drugs should generally be rather avoided. The application of betablockers or class III antiarrhythmic drugs maybe considered, although there is no proof. In symptomatic patients the implantation of a cardioverter/defibrillator system may be preferred.

Key words Heart failure, drug therapy

Arzneim.-Forsch./Drug Res. **47 (II)**, 1279–1281 (1997)

Allgemeine Gesichtspunkte zur Therapie der Herzinsuffizienz vor 30 Jahren und jetzt

Ein Vergleich der medikamentösen Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz vor 30 Jahren und zum jetzigen Zeitpunkt umfaßt mehr als das Auflisten neuer Therapieprinzipien und ihrer Anwendung. Während der vergangenen 30 Jahre hat sich auch in vielen Bereichen das Bewußtsein verändert, es ist weniger fortschrittsgläubig, dafür skeptischer und kritischer geworden. Die mit dem neuen Schlagwort der „Globalifizierung“ umschriebene Internationalisierung von Arbeitsabläufen und Vermarktung, sowie von Erkenntnisgewinnung und -verarbeitung betrifft auch die klinische Medizin.

Für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bedeutet dies, daß letztlich jedes therapeutische Konzept der Akzeptanz durch die internationale „scientific community“ bedarf. Etablierte Behandlungsprinzipien können heute nicht mehr vorzugsweise durch pathophysiologische Überlegungen oder durch Nachweis einer akuten Wirkung begründet werden. Entscheidend ist der Beweis der Effektivität mit dem primären Zielkriterium einer Lebensverlängerung. Sekundäre akzeptierte Zielkriterien sind eine Verbesserung der Lebensqualität sowie neuerdings die Berechnung der „Cost-Effectiveness“, wobei allerdings nur die primären, d. h. die reinen Behandlungskosten, und nicht die sekundären durch die soziale Absicherung bedingte Kosten berücksichtigt werden (können). Ein derartiger Effizienznachweis erfordert wegen der hohen Fallzahlen die Durchführung multizentrischer meist länderübergreifender Megastudien.

Den in international anerkannten – meist angloamerikanischen – Journalen publizierten Ergebnissen kommt heute ein so hohes Maß an Verbindlichkeit zu, daß sie beinahe einem Dogma entsprechen. Dabei werden die methodischen Limitationen – insbesondere in der klinischen Praxis bei der Übertragung auf den Einzelfall – häufig unterschätzt. Auf Grund stringenter Einschluss- und Ausschlusskriterien kann von der ursprünglichen Studienpopulation meist nur ein kleiner Teil in die Untersuchung eingeschlossen werden. Im strengen Sinne sind die Studienergebnisse nur auf die wenigen, die Ein- und Ausschlusskriterien uneingeschränkt erfüllenden Patienten anwendbar, bei allen anderen werden die Resultate in mehr oder minder zulässiger Weise extrapoliert.

Es besteht aber noch ein weiteres grundsätzliches Problem: Die Mehrzahl der therapeutischen Studien werden heute vor allem von der pharmazeutischen Industrie mit dem verständlichen Ziel eines positiven Ergebnisses initiiert und finanziert. Daraus folgt, daß einem positiven Studienresultat eine höhere Wahrscheinlichkeit der Publikation als einem negativen zukommt. Insbesondere bei der Durchführung von Metaanalysen kann deshalb ein systematischer Fehler zugunsten eines positiven Ergebnisses durch einen Bias nicht ausgeschlossen werden. Während der vergangenen 30 Jahre hat sich aber nicht nur der methodische Ansatz, sondern auch das pathophysiologische Konzept verändert: 1966 stand im Vordergrund der theoretischen, therapeutischen Überlegungen die verminderte Kontraktionskraft; deren Messung und Quantifizierung waren zahlreiche Kongresse und Symposien gewidmet ohne das Problem lösen zu können. Wesentlicher Parameter zur Quantifizierung der Ventrikelfunktion ist heute die einfach zu bestimmende Ejektionsfraktion. Das Problem ventrikulärer Tachyarrhythmien als wesentliche Todesursache von Patienten mit Herzinsuffizienz war in seinen komplexen pathophysiologischen und therapeutischen Zusammenhängen vor 30 Jahren ebenso wenig bekannt wie die neurohumoralen Mechanismen, die wahrscheinlich im Frühstadium einen sinnvollen Kompensationsmechanismus darstellen, im fortgeschrittenen Krankheitszustand den Verlauf aber ungünstig beeinflussen [1].

Behandlungsstrategien für Herzinsuffizienz vor 30 Jahren und jetzt

In der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz standen vor 30 Jahren allgemein-therapeutische Maßnahmen und die medikamentöse Behandlung mit Digitalisglykosiden und/oder Diuretika im Vordergrund, wobei in den angelsächsischen Ländern die Diuretika, in Mitteleuropa Digitalisglykoside als Mittel der Wahl galten. Eine kausale Therapie war – von Ausnahmen abgesehen – nicht möglich: Die Herzklappenchirurgie stand am Anfang, die ersten Bypass-Operationen wurden erst Ende der 60er Jahre durchgeführt, die PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) war noch nicht entwickelt, und für die Kardioprotektion wurden erst die theoretischen Grundlagen erarbeitet.

Die Bedeutung allgemein-therapeutischer Prinzipien in der Behandlung der Herzinsuffizienz vor 30 Jahren ergibt sich aus einer Aufstellung aus der „Klinik der Gegenwart“ von 1955–1973 (Tab. 1) [2]. Die konservative Behandlung der Herzinsuffizienz gründet sich demgegenüber heute vor allem auf die Nachlastreduktion durch ACE (angiotensin-converting enzyme)-Hemmer, die Gabe von Diuretika und ggf. von Digitalisglykosiden. Die antiarrhythmische Behandlung – auch mit Klasse III-Antiarrhythmika – ist nach wie vor problematisch.

Tab. 1: Herzinsuffizienz. Therapie vor 30 Jahren.

● Ruhe und Entspannung	● Ödemausschwemmung
● Klimatische Behandlung	● Koffein- oder Theophyllinpräparate
● Bäder (nur leichte Formen)	● Quecksilberhaltige Diuretika
● Bewegungsbehandlung	● Carboanhydrasehemmer
● Bettruhe (dekompensierte Form)	● Saluretika
● Ernährung (Kochsalzrestriktion)	● Sauerstoffinhalation
● Herzglykoside	● Aderlaß

Modifiziert nach Blumberger [2].

Eine Verbesserung der Lebenserwartung von Patienten mit Herzinsuffizienz wurde erstmals durch Nachlastreduktion mit Hydralazin/Isosorbiddinitrat in der VeHEFT I-Studie [3] nachgewiesen. In der VeHEFT II-Studie [4] konnte gezeigt werden, daß eine Behandlung mit ACE-Hemmern im Vergleich zur Therapie mit Hydralazin/Isosorbiddinitrat zu einer weiteren Lebensverlängerung führt. Dieser günstige Effekt der ACE-Hemmer könnte auf die fehlende reaktive Aktivierung des sympathischen Systems bei Nachlastreduktion zurückgeführt werden, da das präsynaptisch die exozytotische Noradrenalin-Freisetzung stimulierende Angiotensin II in seiner Synthese gehemmt wird [5]. Dies könnte auch erklären, warum in der VeHEFT II-Studie der lebensverlängernde Effekt der ACE-Hemmer im Vergleich zu Hydralazin/Isosorbiddinitrat auf einer Reduzierung des plötzlichen Herztodes beruht.

Bei allen anderen Studien zur Behandlung der Herzinsuffizienz – wie z. B. der SOLVD-Studie [6] – wurden ACE-Hemmer nämlich mit Placebo verglichen: Bei diesem Studienansatz beruht der lebensverlängernde Effekt der ACE-Hemmer auf einer verlangsamten Progression der Herzinsuffizienz. Entsprechend zeigt eine Metaanalyse der Herzinsuffizienz-Studien mit ACE-Hemmern [7] neben einer signifikanten Reduktion der Mortalität und der Krankenhausaufenthalte vor allem eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität, die vornehmlich auf einer Reduktion des Pumpversagens beruht.

Die lebensverlängernde Wirkung der ACE-Hemmer bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist heute durch zahlreiche Studien belegt; zusammenfassend kann festgestellt werden, je schwerer die Herzinsuffizienz und je ungünstiger die Prognose, um so ausgeprägter ist der therapeutische Effekt. Entsprechendes gilt auch für Infarktpatienten, insbesondere solche mit hohem Risiko durch einge-

schränkte Pumpfunktion (zusammenfassende Darstellung s. [8]). Die zwischen den einzelnen Studien erkennbaren Unterschiede dürften kaum auf verschiedene Effizienz der einzelnen Präparate, sondern eher auf die Heterogenität der untersuchten Kollektive zurückzuführen sein. Auch beim akuten Myokardinfarkt vermögen die ACE-Hemmer die Prognose zu verbessern, lediglich in der CONSENSUS II-Studie [9] wurde ein gegenteiliger Effekt nachgewiesen, der wahrscheinlich auf die intravenöse Applikation des Medikamentes in hoher Dosierung zurückzuführen ist. Bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion können heute folgende Wirkungen der ACE-Hemmer als gesichert gelten: bei ischämischer und nicht-ischämischer Genese: Reduktion der Mortalität, Reduktion der Entwicklung einer schweren Herzinsuffizienz sowie Reduktion der Zahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte. Diese günstigen Effekte können durch eine Verlangsamung der Progression der Herzinsuffizienz erklärt werden. Zusätzlich kommt es bei ischämischer Genese der Herzinsuffizienz zu einer Reduktion der Reinfarkte, wahrscheinlich durch Beeinflussung des fibrinolytischen Systems mit Reduzierung des Angiotensin II-induzierten PAI-1 (Plasminogen-Inhibitors-1)-Anstiegs bei fehlendem Abfall der t-PA (tissue plasminogen activator)-Aktivität [10].

Zusätzlich zur Gabe von ACE-Inhibitoren können zur Behandlung einer Herzinsuffizienz Diuretika, Digitalisglykoside, Kalzium-Antagonisten und β -Rezeptorenblocker eingesetzt werden:

Für Diuretika liegen keine Studienergebnisse vor. Derartige Untersuchungen sind auch kaum durchführbar, da insbesondere bei Zunahme der Symptomatik auf den Einsatz dieser potenten Medikamente nicht verzichtet werden kann. Für die Digitalisglykoside zeigen 2 Untersuchungen – die RADIANCE- [11] und die DIG-Studie [12], daß durch Digitalisglykoside, zusätzlich zu ACE-Hemmern gegeben, zwar die Symptomatik verbessert wird und die Krankenhausaufenthalte reduziert werden, die Prognose jedoch nicht beeinflusst wird.

Die Kombination ACE-Hemmer und Kalzium-Antagonisten wurde in der PRAISE-Studie [13] geprüft: bei ischämischer und nicht-ischämischer Genese findet sich nur tendenziell eine Reduktion der Mortalität sowie der kombinierten Endpunkte Mortalität und lebensbedrohliche Komplikationen. Bei nicht-ischämischer Herzinsuffizienz führt Amlodipin zusätzlich zum ACE-Hemmer gegeben zu einer signifikanten Abnahme von Mortalität sowie von Mortalität und lebensbedrohlichen Komplikationen. Da es sich hierbei um das Ergebnis einer Untergruppenanalyse handelt, bedarf der Befund einer Bestätigung durch eine weitere Studie.

Für die Kombination ACE-Hemmer mit dem vasodilatierenden β -Rezeptorenblocker Carvedilol [14] wurde ein eindrucksvolles positives Ergebnis erzielt: die Gesamtmortalität nahm um über 60 % ab; dies betrifft sowohl Patienten mit Herzinsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade (NYHA [New York Heart Association] II und IV) als auch ischämischer und nicht-ischämischer Genese. Auch dieses Resultat bedarf einer Bestätigung durch eine weitere Studie, da in allen 4 Armen des Carvedilol-Trials Mortalität als Endpunkt nicht vorab definiert war.

Die Frage der Behandlung einer Herzinsuffizienz mit β -Blockern – vor wenigen Jahren noch als strikte Kontraindikation angesehen – ist ungeklärt: die Mehrzahl der Studien zeigen zwar eine grenzgradige Verbesserung der Ejektionsfraktion und der Symptomatik; überzeugende Daten zur prognostischen Verbesserung in Form einer Lebensverlängerung liegen jedoch nicht vor [15].

Ungeklärt ist auch der Einfluß einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS) auf die Wirkung von ACE-Hemmern: sowohl in der AMIS- als auch in der PARIS II-Studie findet sich bei den mit ASS behandelten Patienten tendenziell eine Zunahme des plötzlichen Todes und der Mortalität an Herzinsuffizienz (Pumpversagen)

[16]. Dieses Ergebnis wird aber durch eine Untergruppenanalyse der ISIS- und GISSI-Studie nicht gestützt (P. Sleight, persönliche Mitteilung).

Die Therapie ventrikulärer Tachyarrhythmien bei Herzinsuffizienz stellt nach wie vor ein ungelöstes Problem dar. Mit zunehmender Einschränkung der linksventrikulären Funktion nimmt nicht nur die Gefahr des plötzlichen Herztodes, sondern bei der Behandlung mit Antiarrhythmika auch das Risiko lebensbedrohlicher proarrhythmischer Effekte zu. Insbesondere seit der CAST-Studie [17] ist die medikamentöse antiarrhythmische Therapie als grundsätzlich problematisch anzusehen. Klasse I-Antiarrhythmika sollten in der Regel nicht mehr gegeben werden; mit Einschränkung können allenfalls β -Rezeptorenblocker oder Klasse III-Antiarrhythmika verabreicht werden. Aber selbst für Amiodaron, das wohl derzeit potenteste Antiarrhythmikum, sind die Ergebnisse weder einheitlich, noch überzeugend. Bei symptomatischen Patienten ist die nicht-pharmakologische Therapie mit Implantation eines Cardioverters/Defibrillators zu bevorzugen.

Die Bildung des aktiven Peptids Angiotensin II wird nicht nur durch ACE, sondern auch durch zahlreiche andere Enzymsysteme wie Chymase, t-PA oder Cathepsin G vermittelt. Auf Grund dieser Befunde wäre eigentlich eine noch bessere Wirkung als durch ACE-Hemmer durch die Gabe von Angiotensin-II-Rezeptor-I-Antagonisten zu erwarten. Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß die ACE-Inhibitoren sowohl die Umwandlung von Angiotensin I in das pharmakologisch wirksame Peptid Angiotensin II als auch den Abbau von Bradykinin hemmen; dieses weist nach tierexperimentellen Befunden eine kardioprotektive Wirkung auf. Es ist ungeklärt auf welchem der beiden Mechanismen – Hemmung der Angiotensin II-Bildung oder Hemmung des Bradykinin-Abbaus – letztendlich die günstige Wirkung der ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz beruht. Aus diesem Grunde läßt sich auch nicht entscheiden, ob Angiotensin-II-Rezeptor-I-Antagonisten in der Behandlung der Herzinsuffizienz den ACE-Hemmern gleichwertig, unter- oder überlegen sind.

Literatur

- [1] Kübler, W., Strasser, R., Eur. Heart J. 15, 437 (1994) – [2] Blumberger, K., in: H. E. Bock, W. Gerok, F. Hartmann (Hrsg.), Klinik der Gegenwart, Bd. 6, S. 1–74, Urban und Schwarzenberg, München-Berlin etc. (1955–1973) – [3] Cohn, J. N., Archibald, D. G., Ziesche, S. et al., N. Engl. J. Med. 314, 1547 (1986) – [4] Cohn, J. N., Johnson, G., Ziesche, S. et al., N. Engl. J. Med. 325, 303 (1991) – [5] Manthey, J., Untersuchungen zum Mineralstoffwechsel und zum Verhalten neurohormonaler Systeme bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi einer hohen Medizinischen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg (1982) – [6] The SOLVD Investigators, N. Engl. J. Med. 325, 293 (1991) – [7] Garg, R., Yusuf, S., JAMA 273, 1450 (1995) – [8] Latini, R., Maggioni, A. P., Flather, M. et al., Circulation, 92, 3132 (1995) – [9] Swedberg, K., Held, P., Kjekshus, J. et al., N. Engl. J. Med. 327, 678 (1992) – [10] Vaughan, D. E., Rouleau, J.-L., Pfeffer, M. A., Eur. Heart J. 16 (Suppl. k), 31 (1995) – [11] Packer, M., Gheorghide, M., Young, J. B. et al., N. Engl. J. Med. 329, 1 (1993) – [12] The Digitalis Investigation Group, Clin. Trials (in press) – [13] Packer, M., O'Connor, C. M., Ghali, J. K. et al., for the Prospective Randomized Amlodipine Survival Study Group, N. Engl. J. Med. 335, 1107 (1996) – [14] Packer, M., Bristow, M. R., Cohn, J. N. et al., N. Engl. J. Med. 334, 1349 (1996) – [15] Slatton, M. L., Eichhorn, E. J., Curr. Opin. Cardiol. 11, 236 (1996) – [16] Cleland, J. G. F., Bulpitt, C. J., Falk, R. H. et al., Br. Heart J. 74, 215 (1995) – [17] The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators, N. Engl. J. Med. 321, 406 (1989) – [18] Wilber, D. J., Curr. Opin. Cardiol. 11, 23 (1996)

Korrespondenz: Prof. Dr. Wolfgang Kübler, Abteilung Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie, Pulmologie), Klinikum der Universität Heidelberg, Bergheimer Straße 58, D-69115 Heidelberg

Kardiologie II: Koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt

Hans-Jürgen Rupprecht

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

Zusammenfassung

Die Pharmakotherapie hat in den vergangenen 30 Jahren entscheidend zur Verbesserung der Prognose von Patienten mit koronarer Herzerkrankung beigetragen. Von den antianginösen Substanzgruppen ist für β -Blocker eine Prognoseverbesserung bei Patienten mit instabiler Angina, akutem Myokardinfarkt und in der Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt gut belegt.

Bei den antithrombotischen Substanzen kommt der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern eine überragende Rolle zu. Für Acetylsalicylsäure (ASS) konnte überzeugend eine Risikoreduktion sowohl bei Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris als auch bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und in der Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt nachgewiesen werden. Eine weitere Optimierung der Plättchenhemmung zeichnet sich durch die Kombination mit Thienopyridinen ab. So konnte durch zusätzliche Gabe von Ticlopidin das Problem der subakuten Stentthrombose weitestgehend gelöst werden. Dies hat der Stenttechnologie im Rahmen der interventionellen Koronarbehandlung zum entscheidenden Durchbruch verholfen. Für Clopidogrel, einem weiteren Thienopyridin-Derivat, konnte bei Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen eine Risikoreduktion gegenüber ASS nachgewiesen werden. Die Einführung der Glykoprotein-IIb-IIIa-Rezeptorantagonisten hat insbesondere im Rahmen der interventionellen Koronarbehandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris zu einer signifikanten Risikoreduktion beigetragen.

Für die Antikoagulation mit Heparin ist in Kombination mit ASS eine deutliche Risikoreduktion gegenüber einer Monotherapie mit ASS bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gut belegt. In jüngster Zeit wird eine weitere Prognoseverbesserung durch den Einsatz niedermolekularer Heparine berichtet. Der Stellenwert direkter Thrombin-Inhibitoren wie Hirudin kann wegen z. T. widersprüchlicher Ergebnisse noch nicht abschließend beurteilt werden. Eine Prognoseverbesserung zeichnet sich insbesondere für Patienten mit instabilen Koronarsyndromen ab. Zu den bahnbrechenden Entwicklungen gehört die Etablierung der Reperfusionstherapie des akuten Myokardinfarktes mit Hilfe von fibrinolytischen Substanzen. Für sie konnte in zahlreichen Untersuchungen eine Prognoseverbesserung des akuten Myokardinfarktes dokumentiert werden, so daß die Thrombolysetherapie heute weiterhin als Goldstandard der Reperfusionstherapie beim akuten Myokardinfarkt gilt.

Summary

Cardiology II: Coronary Artery Disease, Myocardial Infarction

Within the last 30 years pharmacotherapy has significantly contributed to an improvement of the prognosis of patients with coronary artery disease. With regard to antianginal drugs β -blocker therapy has in particular enabled a risk reduction in patients with unstable angina, acute myocardial infarction and following acute myocardial infarction. Antithrombotic therapy has largely been influenced by platelet inhibitors. Acetylsalicylic acid (ASA) has convincingly shown to enable a risk reduction in patients with stable angina, unstable angina, acute myocardial infarction and in the secondary prevention following myocardial infarction. The introduction of thienopyridines has led to a further improvement of antiplatelet therapy. Thus, the combination of ticlopidine + ASA was combined with a significant risk reduction of subacute stent thrombosis and has enabled stent implantation to become a breakthrough technology. Clopidogrel, another thienopyridine has been shown to be superior in comparison to a monotherapy with ASA in patients with atherosclerotic diseases. The introduction of glycoprotein-IIb-IIIa-receptor antagonists has led to a significant risk reduction of periprocedural complications in patients with unstable angina. The combination of heparin + ASA was clearly superior to a monotherapy with ASA in patients with unstable angina. Recently, a further improvement of prognosis with low molecular weight heparin has been reported. Due to somewhat conflicting results, the definite role of direct thrombin inhibitors like hirudin still has to be defined. A possible risk reduction in patients with unstable coronary syndromes has been reported. Reperfusion therapy with fibrinolytic agents has revolutionised the therapy of patients with acute myocardial infarction throughout the last decades. In numerous trials successful fibrinolysis has convincingly shown to improve the prognosis of patients with acute myocardial infarction and thus is still considered to be the gold standard of treatment in acute myocardial infarction.

Key words Coronary heart disease, drug therapy

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 47 (II), 1282–1288 (1997)

1. Einleitung

In den vergangenen 30 Jahren wurde die Pharmakotherapie der koronaren Herzkrankheit ganz wesentlich durch die Entwicklung und klinische Prüfung antianginöser Medikamente und antithrombotischer Substanzen geprägt. Neben der Einführung neuer Therapieprinzipien beruhen derzeitige Therapiestandards zunehmend auf Ergebnissen und Erkenntnissen aus Übersichtsanalysen (Metaanalysen) und klinischen Großstudien (Megatrials), den heutigen Eckpfeilern der sogenannten „Evidence-based Medicine“. Sie erlauben eine Evaluation von Behandlungskonzepten anhand sogenannter „harter Endpunkte“ wie der Häufigkeit des Auftretens von Todesfällen und/oder Myokardinfarkten.

Im folgenden wird daher der Stellenwert der Behandlung mit antianginösen sowie antithrombotischen Substanzen vornehmlich unter dem Gesichtspunkt der Prognose von Patienten mit koronärer Herzerkrankung erörtert werden. Sofern vorhanden, werden Daten zur Primär- und Sekundärprävention sowie Ergebnisse der Behandlung bei Patienten mit stabiler Angina, instabiler Angina und akutem Myokardinfarkt dargestellt.

2. Antianginöse Substanzen

Sowohl für Nitrate als auch für Betablocker und Kalzium-Antagonisten ist eine antianginöse Wirkung mit Verbesserung der Belastungstoleranz hinreichend belegt.

2.1. Nitrate

Eine Verbesserung der Prognose durch Nitrate ist weder für Patienten mit stabiler noch für Patienten mit instabiler Angina und auch nicht im Rahmen der Sekundärprophylaxe nach akutem Myokardinfarkt gesichert. Dagegen konnte in einer Metaanalyse für die Nitrattherapie beim akuten Myokardinfarkt eine Letalitätsreduktion um 35 % nachgewiesen werden [1]. Diese Untersuchungen wurden jedoch in der Präthrombolyseära durchgeführt. In zwei Megatrials (GISSI 3, ISIS 4) wurde der Stellenwert einer zusätzlichen Nitrattherapie auch im Rahmen der Thrombolysebehandlung beim akuten Myokardinfarkt untersucht [2, 3].

In der GISSI 3-Studie wurden mehr als 19 000 Patienten randomisiert einer Nitrattherapie oder einer Kontrollgruppe zugeteilt [2]. Patienten in der Nitratgruppe erhielten Nitroglycerin i.v. gefolgt von einer topischen Nitrattherapie für die Dauer von sechs Wochen. Nach sechs Wochen ließ sich mit einer Letalität von 6,25 % in der Nitratgruppe gegenüber 6,92 % in der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied nachweisen. Allerdings hatte annähernd die Hälfte der Patienten in der Kontrollgruppe innerhalb der ersten Tage nach dem Infarkt ereignis ebenfalls ein Nitrat erhalten. Nach sechs Monaten zeigte sich ein positiver Trend im Sinne einer geringeren Mortalität bei Patienten mit einer kombinierten Behandlung bestehend aus Nitraten und ACE (angiotensin converting enzyme)-Hemmern. In der ISIS 4-Studie, in der mehr als 58 000 Patienten eingeschlossen wurden, ließ sich ebenfalls kein signifikanter Letalitätsunterschied zwischen Kontroll- und Nitratgruppe nachweisen [3]. Auch in dieser Studie war ein großer Teil der Patienten in der Kontrollgruppe mit Nitraten behandelt worden. Eine Metaanalyse der Daten der GISSI 3- und ISIS-4 Studie zeigte eine geringe Letalitätsreduktion unter Nitrattherapie.

Insbesondere bei Vorliegen einer Linksherzinsuffizienz und anhaltender Postinfarkt-Angina kann die Gabe von Nitraten im akuten Myokardinfarkt empfohlen werden.

2.2. Kalzium-Antagonisten

Für Kalzium-Antagonisten ist eine Verbesserung der Prognose bei Patienten mit stabiler Angina, instabiler

Angina oder akutem Myokardinfarkt nicht belegt. Kalzium-Antagonisten vom 1,4-Dihydropyridin-Typ sind bei instabiler Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt innerhalb der ersten vier Wochen wegen einer möglichen ungünstigen Beeinflussung der Prognose kontraindiziert. Nifedipin in schnell freisetzenden Darreichungsformen sollte auch bei chronisch stabiler Angina pectoris nur dann eingesetzt werden, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind, da sich Hinweise auf ein dosisabhängiges Risiko für die Auslösung von Myokardinfarkten und eine erhöhte Sterblichkeit ergeben haben. Die maximale Tagesdosis darf 60 mg nicht überschreiten. In der Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt konnte eine Reduktion der Reinfarktrate für Verapamil und Diltiazem zumindest bei Patienten mit guterhalten der linksventrikulärer Funktion nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten können daher Verapamil oder Diltiazem als Alternative zur Betablockertherapie in der Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt gelten [4, 5].

2.3. Betablocker

Eine Verbesserung der Prognose unter Betablockertherapie bei stabiler Angina pectoris ist nicht gesichert. Für Patienten mit instabiler Angina pectoris konnte im Rahmen einer Metaanalyse eine um 13 % reduzierte Infarktrate ermittelt werden [6]. In mehr als 30 randomisierten Studien unter Einschluß von über 30 000 Patienten mit akutem Myokardinfarkt konnte belegt werden, daß die frühe Betablockergabe im Hospital sowohl die Reinfarktrate als auch das Auftreten schwerer ventrikulärer Arrhythmien und die Letalität senken kann [7]. In der ISIS 1 Studie wurde bei 16 720 Patienten randomisiert eine intravenöse Atenolol-Gabe gefolgt von oralem Atenolol mit einer Kontrollgruppe verglichen [8]. Mehr als die Hälfte der nachgewiesenen Letalitätsdifferenz entwickelte sich bereits am ersten Tag, was darauf hindeutet, daß der frühzeitige Beginn der Betablockertherapie von Bedeutung ist. In der TIMI 2-Studie konnte eine deutliche Reduktion der Letalität, der Reinfarktrate sowie der Rate von rezidivierenden Ischämien bei intravenöser Gabe von Metoprolol innerhalb von zwei Stunden nach Symptombeginn nachgewiesen werden [9]. Auch in der GUSTO 1-Studie konnte für Patienten mit Betablockertherapie eine geringere Letalität nachgewiesen werden [10]. Allerdings war in dieser (bezüglich der Betablockertherapie nicht randomisierten) Studie die Letalität höher bei Patienten mit intravenöser gefolgt von oraler Betablockertherapie im Vergleich zu Patienten, bei denen lediglich eine orale Betablockertherapie erfolgte [11]. Dieser offensichtlich negative Einfluß konnte zum Teil durch Unterschiede in der Patientenauswahl erklärt werden. Eine intravenöse gefolgt von oraler Betablockade kann daher bei Patienten ohne Kontraindikation für eine Betablockertherapie beim akuten Myokardinfarkt empfohlen werden. In der Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt konnte eine Letalitätsreduktion um 22 % nachgewiesen werden [4, 12]. Vorzugsweise sollten Betablocker ohne intrinsisch sympathomimetische Aktivität (ISA) zum Einsatz kommen.

Metoprolol (50–200 mg täglich) oder Atenolol (50–100 mg täglich) sind aufgrund der Erfahrungen aus klinischen Studien die bevorzugten Präparationen. Auch andere Betablocker ohne ISA sind wahrscheinlich in gleicher Weise wirksam.

3. Thrombozytenaggregationshemmer

3.1. Acetylsalicylsäure (ASS)

3.1.1. Primärprävention

In zwei großen Studien wurde der Stellenwert von ASS im Rahmen der Primärprävention untersucht. In der Placebo-kontrollierten doppelblinden Physicians Health

Study unter Einfluß von mehr als 22 000 gesunden Männern war die Gabe von 325 mg ASS jeden zweiten Tag mit einer signifikanten 44%igen Reduktion des Auftretens eines ersten Myokardinfarktes verbunden [13]. Im Gegensatz dazu konnte die offene British Doctors Study bei einer täglichen Gabe von 500 mg ASS keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse feststellen [14]. Eine Übersichtsanalyse dieser beiden Untersuchungen läßt für die prophylaktische Gabe von ASS eine deutlich signifikante Reduktion nicht tödlicher Myokardinfarkte von 32 % erkennen [15]. In beiden Studien fand sich ein höheres Risiko für hämorrhagische zerebrale Insulte unter ASS-Therapie. Hinsichtlich der Primärprävention von vaskulären Todesfällen und Schlaganfällen sind die Daten bisher nicht schlüssig. In den USA hat die Prevention Services Task Force eine low dose ASS-Therapie für Männer über 40 Jahren bei Vorliegen von Risikofaktoren empfohlen [16]. Die Rolle von ASS für die Primärprävention bei Frauen ist Gegenstand der derzeit laufenden Nurses Health Study bei über 40 000 Krankenschwestern im Alter von mehr als 50 Jahren, bei denen bisher keine kardiovaskuläre Erkrankung bekannt ist.

3.1.2. Stabile/instabile Angina

In randomisierten kontrollierten Studien konnte für ASS bei Patienten mit instabiler Angina pectoris eine mehr als 50%ige Reduktion für das Auftreten von Myokardinfarkten und Todesfällen nachgewiesen werden [17, 18]. Dieser „Benefit“ unter Behandlung mit ASS war in allen Placebo-kontrollierten Studien konsistent. Je früher die Behandlung einsetzte, um so effektiver war die Therapie. Darüber hinaus wurde unter ASS-Behandlung seltener eine therapierefraktäre Ischämie beobachtet.

Auch für Patienten mit stabiler Angina pectoris konnte ein klinischer Nutzen unter ASS-Behandlung nachgewiesen werden. So zeigte sich im „Swedish Angina pectoris Aspirin Trial“ bei Patienten mit chronischer Angina pectoris unter einer Behandlung mit 75 mg ASS täglich im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion von Myokardinfarkten und plötzlichen Todesfällen um 34 % [19]. In einer Subgruppe der Physicians Health Study von Patienten mit stabiler Angina pectoris zeigte sich ein reduziertes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes [13]. Auch die Ergebnisse der SAPAT-Studie belegen eine signifikante Risikoreduktion für das Auftreten nichttödlicher Myokardinfarkte bei Patienten mit stabiler Angina pectoris.

3.1.3. Akuter Myokardinfarkt

In der ISIS 2-Studie wurden mehr als 17 000 Patienten entweder mit ASS (160 mg täglich für 30 Tage), Streptokinase i.v., keiner oder beider Substanzen behandelt [20]. Unter ASS-Monotherapie ließ sich eine 23%ige Reduktion der Letalität gegenüber der Gruppe mit Placebo-Behandlung nachweisen. Zusätzlich ließ sich eine Reduktion von Reinfarkten um 49 % und des Risikos von Schlaganfällen um 46 % nachweisen. In Kombination mit Streptokinase zeigte sich eine 42%ige Reduktion der Letalität, während Streptokinase alleine eine 25%ige Reduktion der Letalität bewirkte (Abb. 1). Offensichtlich sind die Wirkungen von ASS und Streptokinase additiv. Hinsichtlich der Blutungskomplikationen zeigte sich nur ein geringer Anstieg kleinerer Hämorrhagien in der ASS-Gruppe. Seit der ISIS 2-Studie gehört ASS zur allgemein akzeptierten Standardbegleittherapie des akuten Myokardinfarktes.

3.1.4. Sekundärprävention

Neben den eindrucksvollen Ergebnissen der ISIS 2-Studie zeigte auch eine Metaanalyse von 25 Studien bei Patienten mit früherem Infarkt, Schlaganfall oder instabiler Angina unter ASS-Medikation eine 32%ige Reduk-

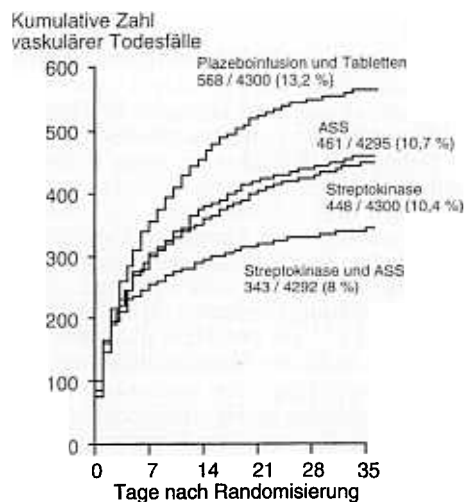


Abb. 1: Ergebnisse der ISIS 2-Studie.

tion des erneuten Auftretens eines Myokardinfarktes, eine 27%ige Reduktion von Schlaganfällen und eine 15%ige Reduktion von vaskulären Todesfällen [15].

3.1.5. Periinterventionell

In einer prospektiven Placebo-kontrollierten doppelblinden Studie konnte durch eine Behandlung mit 100 mg ASS täglich innerhalb von 24 Stunden nach aortokoronarer Bypass-Operation eine verbesserte Offenheitsrate der Bypass-Gefäße nach vier Monaten nachgewiesen werden [21–23]. Mit 90 % gegenüber 68 % zeigte sich unter ASS eine signifikant höhere Bypass-Offenheitsrate als unter Placebo-Behandlung. Optimalerweise soll die Behandlung bereits vor der Operation oder innerhalb der ersten 36 Stunden nach Operation erfolgen. Bei späterem Behandlungsbeginn geht der günstige Einfluß von ASS verloren. Im Rahmen der Koronarangioplastie (PTCA) wurde eine signifikante Reduktion thrombotischer Gefäßverschlüsse unter ASS-Medikation beschrieben.

3.2. Thienopyridine

Sowohl Ticlopidin als auch Clopidogrel sind potente Inhibitoren der Adenosindiphosphat (ADP)-induzierten Plättchenaggregation. Ticlopidin hemmt im Gegensatz

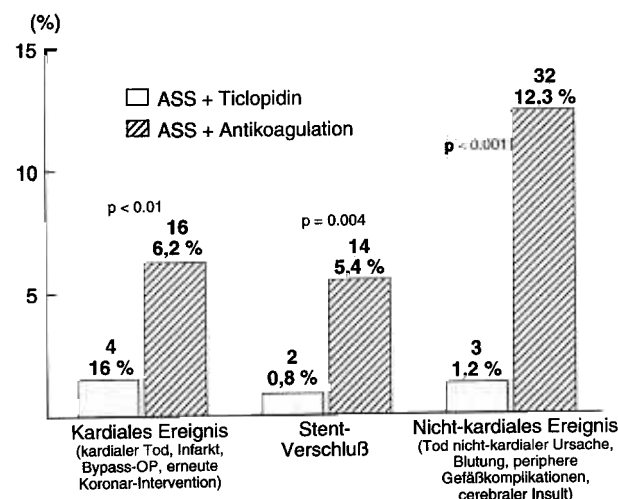


Abb. 2: Vergleich von Antikoagulation vs. Ticlopidin-Therapie nach Stentimplantation.

zu ASS insbesondere die scherkraftinduzierte Plättchenaggregation. Die volle Wirksamkeit ist allerdings erst nach 3–5-tägiger Therapie vorhanden. Ticlopidin hat seit längerem bereits einen Stellenwert zur Prävention von Schlaganfällen und TIAs (transient ischemic attacks) insbesondere bei Patienten mit ASS-Unverträglichkeit oder Therapieversagen von ASS. In jüngster Zeit gewinnt Ticlopidin auch im Rahmen der Kardiologie eine zunehmende Bedeutung. So konnte die früher häufig beobachtete Thrombosierung von Gefäßstützen (Stents) durch die Behandlung mit Ticlopidin weitestgehend reduziert werden. In einer randomisierten Studie ließ sich unter einer kombinierten Behandlung von ASS und Ticlopidin im Vergleich zu einer konventionell mit Antikoagulation und ASS behandelten Patientengruppe eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse von 6,1 % auf 1,5 % nachweisen [24]. Die Stentokklusionsrate nahm von 5,4 auf 0,8 % ebenfalls ab (Abb. 2). Zusätzlich konnte eine signifikante Reduktion schwerwiegender nichtkardialer Ereignisse insbesondere von Blutungskomplikationen von 12,3 % auf 1,2 % belegt werden. Diese potente Plättchenhemmung hat zu einem sprunghaften Anstieg der Stentimplantationen von unter 5 auf mehr als 50 % der interventionell behandelten Patienten geführt. Allerdings sind in den ersten Monaten der Behandlung mit Ticlopidin regelmäßige Blutbildkontrollen wegen gelegentlich auftretender Neutropenien erforderlich. Clopidogrel ist als Nachfolgesubstanz von Ticlopidin in einer großen randomisierten multizentrischen und doppelblinden Studie im Vergleich zu ASS bei mehr als 19 000 Patienten untersucht worden [25]. Es wurden in dieser Studie sowohl Patienten mit Zustand nach zerebralem Insult als auch Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und arterieller Verschlusskrankheit eingeschlossen. Bei einer mittleren Beobachtungsdauer von ca. 1,9 Jahren zeigte sich eine weitere Risikoreduktion von 8,7 % gegenüber der mit ASS behandelten Patientengruppe. Dabei konnte im Vergleich zu ASS weder eine erhöhte Rate an Blutungskomplikationen noch eine höhere Rate an Neutro- oder Thrombopenien nachgewiesen werden. Demgegenüber war in der ASS-Gruppe eine signifikant höhere Rate gastrointestinaler Blutungen zu verzeichnen. Aufgrund der besseren Wirksamkeit und des günstigeren Nebenwirkungsprofils dürfte Clopidogrel in naher Zukunft die Behandlung mit Ticlopidin ganz und die Behandlung mit ASS zumindest teilweise ersetzen.

3.3. Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

Da die meisten Thrombozytenaggregationshemmer in der Regel nur einen der zahlreichen möglichen Aktivierungswege der Thrombozyten beeinflussen, wurden Substanzen entwickelt, die die gemeinsame Endstrecke der Plättchenaggregation, nämlich die Bindung von Fibrinogen an den Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor, blockieren (Abb. 3). Zwei Strategien wurden hierzu verfolgt: zum einen wurden monoklonale Antikörper für den Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor entwickelt, zum anderen Moleküle, die die RGD- oder KGD-Erkennungssequenzen von Adhäsionsmolekülen tragen und mit Fibrinogen um die Bindung an den GP IIb/IIIa-Rezeptor konkurrieren. Der monoklonale Antikörper 7E3 ist in der EPIC-Studie (Evaluation of 7E3 for the prevention of ischemic complications) bei mehr als 2000 Patienten im Rahmen einer Hochrisiko-PTCA untersucht worden [26]. Es konnte eine 35%ige Reduktion eines kombinierten Endpunktes bestehend aus Myokardinfarkt, Notfall-PTCA oder Bypass-Operation nachgewiesen werden. Allerdings kam es zu einer deutlich erhöhten Rate an Blutungskomplikationen, die zum Teil aber auf die begleitende Heparintherapie zurückzuführen sind. Günstige Ergebnisse mit deutlich reduzierten Blutungskomplikationen wurden

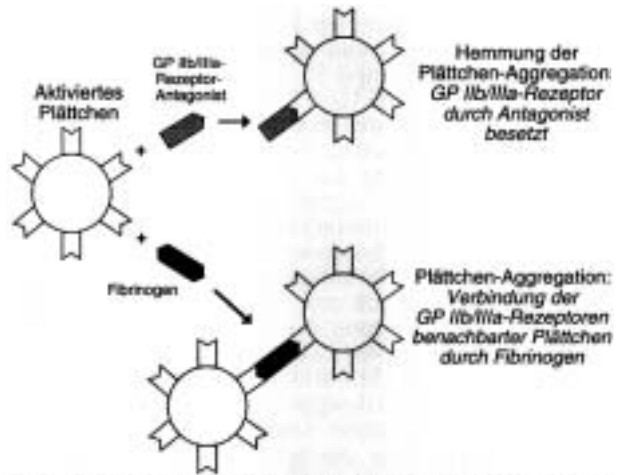


Abb. 3: Hemmung der Thrombozytenaggregation durch GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten.

auch in anderen Studien (CAPTURE/EPILOG) beschrieben [27, 28]. Derzeit befinden sich auch orale Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker in der klinischen Evaluation.

4. Antikoagulantien

4.1. Heparin

4.1.1. Instabile Angina

In einer Studie von Théroux et al. fand sich eine signifikant geringere Letalität und Infarktrate unter Heparin-Behandlung im Vergleich zur ASS-Behandlung bei Patienten mit instabiler Angina pectoris [29]. Eine Kombination aus Heparin und ASS war in dieser Untersuchung der Heparin-Monotherapie nicht überlegen. Die RISC-Studiengruppe untersuchte Patienten mit instabiler Angina oder Non-Q-Wave-Infarkt. Die Patienten erhielten randomisiert ASS oder Heparin i.v. Nach fünf Tagen fand sich in der Gruppe mit einer Kombinationstherapie bestehend aus ASS und Heparin die geringste Ereignisrate. Insgesamt fand sich eine Reduktion der Letalität und der Infarktrate um 68 %.

In der ATACS-Studie wurde eine ASS-Monotherapie im Vergleich zu einer Kombination aus ASS und Antikoagulation bei instabiler Angina pectoris untersucht [30] (Abb. 4). Nach 14 Tagen fand sich eine signifikante Re-

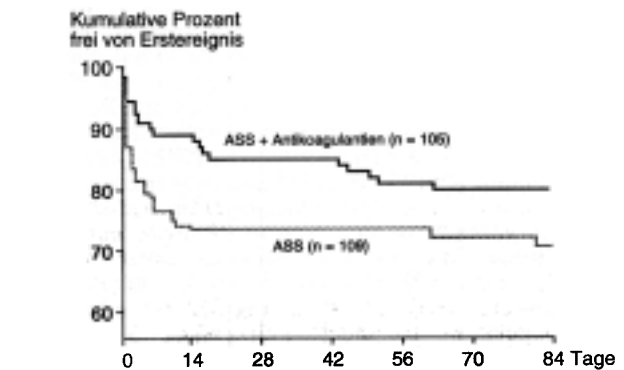


Abb. 4: Ergebnisse der ATACS-Studie.

duktion eines kombinierten Endpunktes bestehend aus Tod, Myokardinfarkt und rezidivierender Ischämie für die Kombinationstherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie (10,5 % vs. 27 %). Dieser Unterschied ließ sich auch nach drei Monaten noch nachweisen. Eine Metaanalyse aus drei Studien, die eine ASS-Monotherapie mit einer Kombination aus Antikoagulation und ASS vergleichen, zeigt eine signifikante Reduktion von Todesfällen und Myokardinfarkten [30]. Von Théroux et al. wurde ein Rebound-Phänomen mit rezidivierenden Ischämieepisodes nach Beendigung der Heparin-Therapie beschrieben [31]. Durch eine begleitende ASS-Therapie kann diese Reaktivierung der instabilen Angina offensichtlich weitgehend verhindert werden [17, 18]. In der derzeit laufenden OASIS-Studie wird der Stellenwert einer prolongierten Antikoagulationsbehandlung nach einer Episode von instabiler Angina pectoris evaluiert. Ebenso wirksam wie die kontinuierliche intravenöse Gabe von unfractioniertem Heparin scheint die zweimal tägliche subkutane Injektion eines niedermolekularen Heparins zu sein. In einer Untersuchung konnte für Enoxaparin eine signifikante Risikoreduktion im Vergleich zur intravenösen Dauerinfusion von unfractioniertem Heparin bei Patienten mit instabiler Angina pectoris dokumentiert werden.

4.1.2. Akuter Infarkt

Im Rahmen der Thrombolysebehandlung mit t-PA (tissue plasminogen activator) führt Heparin zu einer Reduktion der Akutletalität, einer geringeren Rate an Retrombosierungen und zu einer Abnahme linksventrikulärer Thromben [43]. In Verbindung mit Streptokinase ist eine Letalitätsreduktion bei zusätzlicher Gabe von Heparin nicht belegt. Eine frühe Antikoagulation innerhalb der ersten 24 Stunden kann jedoch das Auftreten linksventrikulärer Thromben verhindern.

4.1.3. Sekundärprophylaxe

Die „Warfarin and Reinfarction“ Studie (WARIS) wurde als doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie bei 1214 Patienten nach akutem Myokardinfarkt durchgeführt [32]. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Warfarin oder Placebo. In dieser Studie wurde nur 1 % der Patienten mit Thrombolytika behandelt. Die Patienten wurden auch angehalten, kein ASS zu nehmen. Nach im Mittel 37 Monaten fanden sich in der mit Warfarin behandelten Gruppe eine signifikant reduzierte Letalität, eine geringere Reinfarktrate und Rate an zerebralen Insulten. Zwar kam es häufiger zum Auftreten intrakranieller Hämorrhagien in der Warfarin-Gruppe (4 vs. 0 Patienten), dagegen traten 10 letale ischämische Insulte in der Placebo-Gruppe gegenüber keinem in der Warfarin-Gruppe auf. In zwei Studien wurde die Antikoagulation mit einer Thrombozytenaggregationshemmertherapie in der Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt untersucht. In der GAMIS (German Austrian Myocardial Infarction Study) wurden 946 Patienten entweder mit Phenprocoumon oder ASS (1,5 g/tgl.) oder Placebo behandelt [33]. Hinsichtlich der Letalität und Reinfarktrate ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der französischen EPSIM-Studie fand sich ebenfalls kein Unterschied zwischen oraler Antikoagulation und Thrombozytenaggregation, jedoch traten häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen unter ASS und häufiger Blutungskomplikationen unter Warfarin auf [34]. In der APRICOT-Studie wurden 300 Patienten randomisiert, entweder mit 325 mg ASS tgl. oder oraler Antikoagulation behandelt [35]. Nach 3 Monaten konnte kein Unterschied hinsichtlich der Reokklusionsrate nachgewiesen werden. In der ASS-Gruppe fand sich eine signifikant geringere Reinfarktrate im Vergleich zur Placebo-Gruppe, jedoch nicht im Vergleich zur Warfarin-Gruppe. Hinsichtlich der Letalität ergaben sich keine

Unterschiede. In zwei Studien (CARS/CHAMP) wird derzeit die alleinige Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern im Vergleich zu einer Kombination aus Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmern in der Sekundärprophylaxe nach akutem Myokardinfarkt untersucht.

4.2. Direkte Thrombininhibitoren

Im Gegensatz zu Heparin benötigt der direkte Thrombininhibitor Hirudin nicht ATIII (Antithrombin III) als Cofaktor und besitzt eine hohe Affinität für fibrinogen gebundenes Thrombin. Es wird kaum an Plasmaproteine gebunden und ist damit besser steuerbar.

Ursprünglich aus dem Speichel des Blutegels gewonnen, kann Hirudin mittlerweile gentechnologisch hergestellt werden. In Kombination mit Thrombolytika ist im Vergleich zu Heparin eine höhere Rate zerebraler Blutungen beobachtet worden [36–38]. In zwei größeren Studien wurde der Einsatz von Hirudin im Vergleich zu Heparin im Rahmen der PTCA bei instabiler Angina pectoris untersucht. In der HELVETICA-Studie fand sich eine signifikante Reduktion kardialer Ereignisse innerhalb der ersten vier Tage unter Hirudin, ohne daß eine höhere Blutungsrate beobachtet werden konnte [39]. Dieser Vorteil ließ sich im Langzeitverlauf jedoch nicht mehr nachweisen. In einer von Bittl et al. publizierten Studie war dagegen nur eine nicht signifikante Abnahme bezüglich der kardialen Ereignisrate, allerdings eine deutlich geringere Rate an Blutungskomplikationen in der Hirulog-Gruppe nachweisbar [40]. Eine signifikante Reduktion von Komplikationen fand sich in dieser Studie bei der Subgruppe von Patienten mit Postinfarktangina. In einer eigenen Untersuchung konnten wir im Rahmen der PTCA bei Patienten mit instabiler Angina unter Hirudin im Vergleich zu Heparin eine deutliche Reduktion kardialer Mikronekrosen, gemessen am selteneren Auftreten von Troponin-T-Erhöhungen, nachweisen [41]. Die derzeit laufende OASIS-Studie untersucht den Stellenwert von Hirudin im Vergleich zu Heparin bei Patienten mit instabiler Angina pectoris. Die GUSTO II B-Studie hatte bei mehr als 12 000 Patienten unter Hirudin im Vergleich zu Heparin bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine signifikante Reduktion von Myokardinfarkten nachgewiesen [42]. Ein kombinierter Endpunkt bestehend aus Tod und Myokardinfarkt innerhalb der ersten 24 Stunden war mit 1,3 % in der Hirudin- und 2,1 % in der Heparin-Gruppe ebenfalls signifikant unterschiedlich. Dieser Vorteil für Hirudin war nach 30 Tagen jedoch nicht mehr nachweisbar. Auch war ein signifikant höherer Bedarf an Bluttransfusionen (9,7 % in der Hirudin- und 8,6 % in der Heparin-Gruppe) erforderlich.

5. Fibrinolyse

Als sich aufgrund pathologisch-anatomischer Untersuchungen Anfang der 80er Jahre die Erkenntnis durchsetzte, daß der akute thrombotische Koronargefäßverschluß nicht Folge sondern Ursache des akuten Myokardinfarktes ist, begann die Ära der Reperfusionstherapie des akuten Myokardinfarktes mit Hilfe von Fibrinolytika. Nach zunächst intrakoronarer Anwendung wurde bald die systemische Thrombolysetherapie wegen der einfacheren Handhabung und der Möglichkeit einer breiteren Anwendung dieses Therapieprinzips propagiert. Das Wirkprinzip besteht in der Umwandlung von zirkulierendem Plasminogen in Plasmin, das seinerseits eine Proteolyse mit Spaltung des Fibrins in Fibrinospaltprodukte in Gang setzt (Abb. 5). Dosisabhängig kommt es auch zu einer Fibrinogenolyse. Als wichtigste Plasminogenaktivatoren stehen Streptokinase, der acylierte Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplex (AP-

Pharma Fachliteratur

Bewährte und nützliche Handbücher,
Ratgeber und Arbeitsanleitungen
für die tägliche Praxis aus der Reihe
„pharmind-Serie *Dokumentation*“



EDITIO CANTOR VERLAG

Aktuelle Titel aus der Schriftenreihe „pharmind-Serie *Dokumentation*“

Für die Routinearbeit unerläßliche Spezialliteratur, die ständig für Sie auf dem laufenden gehalten wird.

■ **Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG)**

In der Fassung vom Dezember 1996 unter Einbezug der 6. AMG-Novelle.
Die neue Ausgabe enthält auch die Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (**Stufenplan**), das Gesetz über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens (**HWG**) und die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (**PharmBetrV**).

204 Seiten, Preis: **20,- DM**,
19,- sfr, **146,- öS**
ISBN 3-87193-181-0

■ **Drug Law**

Englisch-sprachige Fassung vom „Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln – AMG“
in der aktuellen Fassung vom August 1994 unter Einbezug der 5. AMG-Novelle.

176 Seiten, Preis: **62,- DM**,
62,- sfr, **465,- öS**
ISBN 3-87193-156-X

■ **Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)**

In einer aktualisierten Auflage nach dem Stand vom Juni 1994 mit u. a.: Unwirtschaftliche Arzneimittel in der GKV · Arzneimittel-Richtlinien · Vertragsärztliche Versorgung · Institut „Arzneimittel in der Krankenversicherung“ · Konzentrierte Aktion im Gesundheitswesen · EG-Transparenzrichtlinie.

304 Seiten, Preis: **67,- DM**,
67,- sfr, **503,- öS**
ISBN 3-87193-148-9

■ **Medizinproduktegesetz (MPG) · Law on Medical Devices**

In der Fassung vom 2. August 1994 mit den wesentlichen Inhalten des Medizinproduktegesetzes sowie der EG-Richtlinie über Medizinprodukte.
Vollständige Ausgabe in **Deutsch und Englisch**

260 Seiten, Preis: **86,- DM**,
86,- sfr, **645,- öS**
ISBN 3-87193-175-6

■ **Pharmazeutische Inspektions-Convention (PIC)**

Anleitung für PIC-Berichte/Guide for PIC Reports. In deutscher und englischer Sprache werden die relevanten Grundlagen, Empfehlungen und Erläuterungen zur Erstellung von „Informationen des Inspektors · Zusammenfassung und Schlußfolgerungen · Firmenbeschreibung“ mitgeteilt.

80 Seiten, Preis: **68,- DM**,
68,- sfr, **510,- öS**
ISBN 3-87193-142-X

■ **Pharmakoökonomie in Deutschland**

Gesetzliche Rahmenbedingungen, Vorgaben und Umsetzung in die Praxis

Hrsg.: C. Kori-Lindner. Mit Beiträgen u. a.: Kosten-Nutzen-Bewertung der ambulanten Arzneimittelversorgung · Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen · Klinische Pharmakoökonomie Studiendurchführung in Deutschland · Arzneimittelprüfung nach der Zulassung · Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit · Sozioökonomische Evaluation · Anhang: Arzneimittel-Richtlinien · KlinPrüfV · Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie zur Durchführung und Bewertung von pharmakoökonomischen Studien · Hannover Guidelines · Guidelines for Economic Evaluation of Pharmaceuticals: Australien / Canada / United Kingdom.

304 Seiten, Preis: **89,- DM**,
89,- sfr, **668,- öS**
ISBN 3-87193-166-7

■ **EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel**

mit Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer

in einer vierten, überarbeiteten und erweiterten Auflage mit u.a.:
Qualitätssicherungssystem · Personal · Räumlichkeiten und Ausrüstung · Dokumentation · Produktion · Qualitätskontrolle · Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag · Beanstandungen und Rückruf · Selbstinspektion. Ergänzende Leitlinien für bestimmte Arzneimittel, Probenahme, Prüfpräparate. GMP-Harmonisierung. Betriebsverordnung in der Fassung vom 13. Juli 1994. Qualitätsprüfung bei parallelimportierten Arzneimitteln.

176 Seiten, Preis: **58,- DM**,
58,- sfr, **435,- öS**
ISBN 3-87193-154-3

■ **EC Guide to Good Manufacturing Practice of Medicinal Products**

Englisch-sprachige Ausgabe des „EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel“ (ohne Betriebsverordnung).

120 Seiten, Preis: **76,- DM, 76,- sfr, 570,- öS**
ISBN 3-87193-141-1

■ **Durchführung von klinischen Arzneimittelprüfungen in der Bundesrepublik Deutschland**

Merkblatt des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. für die Firmen zur Beachtung und als Arbeitsunterlage für die Prüfärzte mit den einschlägigen Vorschriften insbesondere den §§ 40 und 41 des AMG.

102 Seiten, Preis: **42,50 DM, 42,50 sfr, 319,- öS**
ISBN 3-87193-145-4

■ **Klinische Arzneimittelprüfungen in der EU**

Grundsätze für Standards der Guten Klinischen Praxis (GCP) bei der Durchführung von Studien mit Arzneimitteln am Menschen in der EU

In überwiegend zweisprachiger Fassung (deutsch/englisch) sind in dieser Zusammenstellung enthalten:

EU-GCP-Note for Guidance · Analytische, toxikologisch-pharmakologische und ärztliche oder klinische Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln · Biostatistische Anforderungen an klinische Prüfungen · Durchführung von Dosis-Wirkungs-Studien · Erfassung, Bewertung und Meldung unerwünschter Ereignisse in der klinischen Prüfung · Sicherheit von Arzneimitteln bei der Langzeitanwendung · Deklaration von Helsinki · Herstellung klinischer Prüfpräparate.

208 Seiten, Preis: **58,- DM, 58,- sfr, 435,- öS**
ISBN 3-87193-157-8

■ **Monitoring klinischer Prüfungen**

Ein Handbuch für die Praxis

Von R. Eberhardt und M. Söhngen. Inhaltsübersicht: Formale Grundlagen · Studienvorbereitung und Logistik · Monitoring und Prüfärzte · Unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen · Problemmanagement · Qualitätssicherung · Grundlagen der Statistik · Qualifikation des Monitors · Kostenaspekte.

156 Seiten, Preis: **72,- DM, 72,- sfr, 540,- öS**
ISBN 3-87193-169-1

■ **Qualitätssicherung in der klinischen Forschung**

Empfehlungen zu Inhalt, Umfang und Durchführung von Audits mit spezifischen Checklisten im Anhang als praktische Arbeitsgrundlage.

84 Seiten, Preis: **46,- DM, 46,- sfr, 345,- öS**
ISBN 3-87193-147-0

■ **Gentechnikrecht – Textsammlung**

In einer vierten, überarbeiteten Auflage (Stand: 1997) enthält diese Textsammlung das Gentechnikgesetz und die Rechtsverordnungen unter Berücksichtigung der Novellen des GenTG sowie der GenTSV einschließlich der aktuellen Organismenlisten.

216 Seiten, Preis: **64,- DM, 58,- sfr, 468,- öS**
ISBN 3-87193-180-2

Wörterbuch Pharma-Englisch

Von A. Maas und J. Brawley. Mit etwa 4000 Begriffen aus **Pharmazeutische Technologie · Produktion · Qualitätskontrolle und -sicherung · GMP · Zulassung.**

Innerhalb kürzester Zeit bewährtes, einfaches Nachschlagewerk für die Bedürfnisse der pharmazeutischen Praxis.
Deutsch – Englisch / Englisch – Deutsch.

Zweite Auflage, ISBN 3-87193-178-0, Taschenbuchformat (12 x 17 cm), 304 Seiten, Preis: **54,- DM/49,- sfr/395,- öS**

Verwenden Sie die Rückseite für Ihre Bestellung (vorbereitet auch als Fax-Auftrag)



Absender (Schreibmaschine/Druckbuchstaben)

Für Ihre Bestellung!

ECV · Editio Cantor Verlag
Vertrieb
Postfach 12 55
D-88322 Aulendorf

Fax-Nr. 0 75 25/9 40.1 47

Datum

Bestellung

Ex. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG)	ISBN 3-87193-181-0	20,- DM/19,- sfr/146,- öS
Ex. Drug Law (engl. Ausgabe des AMG)	ISBN 3-87193-156-X	62,- DM/62,- sfr/465,- öS
Ex. Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)	ISBN 3-87193-148-9	67,- DM/67,- sfr/503,- öS
Ex. Medizinproduktegesetz (MPG) · Law on Medical Devices	ISBN 3-87193-175-6	86,- DM/86,- sfr/645,- öS
Ex. Pharmazeutische Inspektions-Convention (PIC)	ISBN 3-87193-142-X	68,- DM/68,- sfr/510,- öS
Ex. Pharmakoökonomie in Deutschland	ISBN 3-87193-166-7	89,- DM/89,- sfr/668,- öS
Ex. EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel (mit Betriebsverordnung)	ISBN 3-87193-154-3	58,- DM/58,- sfr/435,- öS
Ex. EC Guide to Good Manufacturing Practice of Medicinal Products	ISBN 3-87193-141-1	76,- DM/76,- sfr/570,- öS
Ex. Durchführung von klinischen Arzneimittelprüfungen in der Bundesrepublik Deutschland	ISBN 3-87193-145-4	42,50 DM/42,50 sfr/319,- öS
Ex. Klinische Arzneimittelprüfungen in der EU	ISBN 3-87193-157-8	58,- DM/58,- sfr/435,- öS
Ex. Monitoring klinischer Prüfungen	ISBN 3-87193-169-1	72,- DM/72,- sfr/540,- öS
Ex. Qualitätssicherung in der klinischen Forschung	ISBN 3-87193-147-0	46,- DM/46,- sfr/345,- öS
Ex. Gentechnikrecht – Textsammlung	ISBN 3-87193-180-2	64,- DM/58,- sfr/468,- öS
Ex. Wörterbuch Pharma-Englisch	ISBN 3-87193-178-0	54,- DM/49,- sfr/395,- öS

Ggfls. Lieferanschrift, wenn von obiger Adresse abweichend:

Stempel/Unterschrift

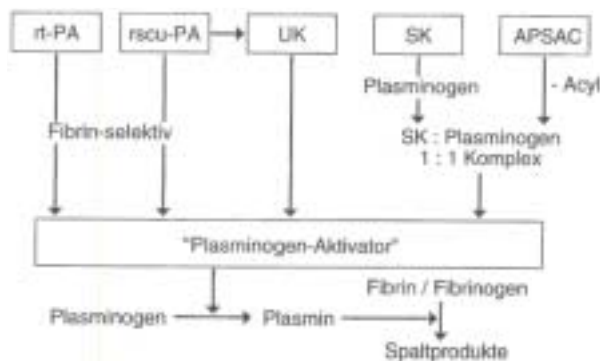


Abb. 5: Plasminogen-Aktivierung und Thrombolysen.

Tab. 1: Thrombolytika.

	Streptokinase	APSAC	Urokinase	t-PA
Plasminogen-Aktivierung	indirekt	indirekt	direkt	direkt
Antigenität	+	+	-	-
Fibrinspezifität	-	-	-	+
Halbwertszeit (min)	ca. 20	ca. 90	ca. 20	ca. 6
Reperfusionserfolg	50 %	70 %	60 %	80 %
Dosis	1,5 Mio E	30 mg	3 Mio E	100 mg
Infusionszeit	20-60 min	5 min	1,5 Mio Bolus 1,5 Mio/60 min	90 min („front-loaded“)

SAC), die Urokinase sowie der Gewebeplasminogenaktivator (t-PA) zur Verfügung (Tab. 1). Streptokinase war die erste fibrinolytische Substanz, die für die klinische Anwendung zur Verfügung stand. Da sie aus einem Kulturfiltrat betahämolisierender Streptokokken der Gruppe C gewonnen wird, besitzt sie Antigencharakter, so daß gelegentlich anaphylaktische Reaktionen, Blutdruckabfall und Fieber auftreten können. Streptokinase kann Plasminogen nicht direkt in Plasmin umwandeln. Zunächst bildet sich ein äquimolarer Komplex aus Streptokinase und Plasminogen (Abb. 5). Dieser Aktivator-Komplex kann dann seinerseits noch vorhandenes freies Plasminogen enzymatisch in das aktive Plasmin überführen (indirekter Plasminogenaktivator). Neben einer Auflösung von Fibrinthromben kommt es auch zu einem relevanten Abfall des zirkulierenden Fibrinogens und zahlreicher Plasmaproteine einschließlich prokoagulatorischer Faktoren sowie zum Verbrauch von Alpha-2-Antiplasmin.

Urokinase, eine aus Urin oder Nierenzellkulturen gewonnene humane Serinprotease, hat keine antigene Wirkung und kann als direkter Aktivator Plasminogen in Plasmin überführen.

APSAC ist ein stöchiometrischer Komplex von Plasminogen und Streptokinase, der reversibel durch eine Anisoylgruppe inaktiviert und durch Deacylierung aktiviert wird. Durch die Abspaltung kommt es zur Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin. Wie bei Streptokinase können allergische Reaktionen auftreten. Aufgrund der langen Halbwertszeit von 90 Minuten kann APSAC als Kurzzeitinfusion über 5 Minuten verabreicht werden.

Der Gewebeplasminogenaktivator ist als physiologischer Fibrinolyseaktivator in zahlreichen menschlichen Geweben und Organen nachweisbar. Er wird von Endothelzellen synthetisiert. Seit 1983 kann t-PA gentechnologisch synthetisiert werden. Aufgrund seiner hohen Fibrinaffinität kommt es überwiegend begrenzt auf den

Thrombus zu einer ausgeprägten Plasminbildung. Die unerwünschte generalisierte Plasminbildung im freizirkulierenden Blut findet erst nach höheren Dosen im begrenzten Ausmaß statt. Trotzdem sind Blutungskomplikationen nach anfänglich gegenteiligen Hoffnungen auch unter t-PA nicht seltener als mit den klassischen Fibrinolytika zu beobachten.

Reteplase (r-PA), eine rekombinante Mutante des t-PA, wird ebenfalls gentechnologisch hergestellt und weist gegenüber t-PA eine verlängerte Halbwertszeit von ca. 90 Minuten auf. Es kann als Doppelbolus im 30-Minuten-Abstand appliziert werden. Prourokinase (scu-PA/single chain urokinase plasminogen activator) wird von humanen embryonalen Nierenzellen sezerniert und befindet sich in der klinischen Zulassungsprüfung.

5.1. Wirksamkeit der Thrombolysen

Als Folge der Fibrinolyse kommt es zu einer Reperfusion des verschlossenen Kranzgefäßes. In angiographisch kontrollierten Studien kann 60-90 Minuten nach Beginn der Thrombolysenbehandlung in 50-80 % der Fälle ein offenes Infarktgefäß dokumentiert werden [43]. Mit der Reperfusion geht eine signifikante Reduktion der Hospitalsterblichkeit um ca. 20-25 % einher, die über Jahre hinaus nachweisbar bleibt. Dieser Reperfusionserfolg ist ein streng zeitabhängiges Phänomen. Je früher die Thrombolysenbehandlung nach dem Einsetzen des Infarktschmerzes initiiert werden kann, desto größer die Letalitätsreduktion (Abb. 6). Im allgemeinen ist nach 12 Stunden kein eindeutiger Nutzen der Lyse mehr zu erwarten. Neben einer frühen Einleitung der Thrombolysenbehandlung ist auch eine vollständige Reperfusion des Infarktgefäßes anzustreben, da nur dann eine optimale Letalitätsreduktion erreicht werden kann. Die reduzierte Letalität unter Thrombolysenbehandlung konnte in zahlreichen Megatrials nachgewiesen werden [43]. Als Indikation zur Thrombolysenbehandlung gilt der Nachweis eines typischen Infarktschmerzes in Verbindung mit einer infarkttypischen ST-Hebung in mindestens zwei Ableitungen. Auch Patienten mit typischen Beschwerden und Schenkelblock profitieren von einer Thrombolysenbehandlung. Die Thrombolysenbehandlung sollte innerhalb der ersten 12 Stunden eingeleitet werden. An Nebenwirkungen ist in erster Linie das Risiko einer zerebralen Blutung in 0,5-1 % der Fälle zu erwähnen. Daher muß individuell das mögliche Nutzen-Risiko-Verhältnis beurteilt und in Abhängigkeit davon die Indikation zur Thrombolysenbehandlung gestellt werden.

Anzahl durch Lyse geretteter Patienten pro 1000 Behandlungen

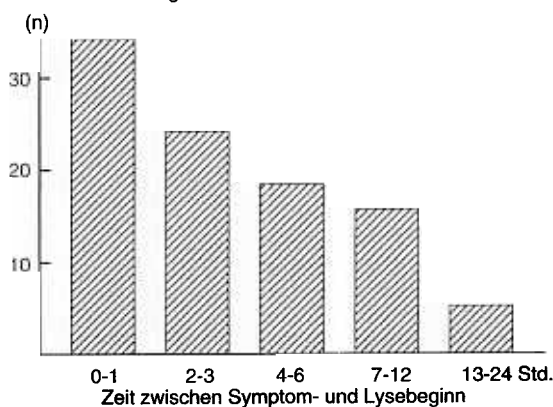


Abb. 6: Erfolg der Thrombolysenbehandlung in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Symptom- und Therapiebeginn.

5.2. Auswahl des Thrombolytikums

In vielen angiographischen Studien konnten die höchste Offenheitsrate für eine Behandlung mit t-PA nachgewiesen werden [43]. In der GUSTO 1-Studie ließ sich bei mehr als 40 000 Patienten auch die geringste Letalität für t-PA nach dem „Front loaded Regime“ [10] nachweisen. Wegen einer höheren Rate intrazerebraler Blutungen bei älteren Patienten unter t-PA sollte t-PA bevorzugt bei größeren Infarkten und einem Patientenalter von weniger als 75 Jahren zur Anwendung kommen. Bei den übrigen Patientengruppen scheint eine Therapie mit Streptokinase oder Urokinase gleichwertig zu sein.

6. Literatur

[1] Yusuf, S., Collins, R., MacMahon, S. et al., *Lancet* I, 1088 (1988) – [2] Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio, *Lancet* 343, 1115 (1994) – [3] ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, *Lancet* 345, 669 (1995) – [4] Yusuf, S., Wittes, J., Friedman, L., *JAMA* 260, 2088 (1988) – [5] Yusuf, S., *Circulation* 92, 1079 (1995) – [6] Yusuf, S., Wittes, J., Friedman, L., *JAMA* 260, 2259 (1988) – [7] Yusuf, S., Peto, P., Lewis, J. et al., *Prog. Cardiovasc. Dis.* 27, 335 (1985) – [8] ISIS-I Collaborative Group, *Lancet* II, 57 (1986) – [9] TIMI Study Group, *N. Engl. J. Med.* 320, 618 (1989) – [10] The GUSTO Investigators, *N. Engl. J. Med.* 329, 678 (1993) – [11] Brener, S. J., Cox, J. L., Pfisterer, M. E. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 5A-6A (1995) – [12] The MIAMI Trial Research Group, *Eur. Heart. J.* 6, 199 (1985) – [13] Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group, *N. Engl. J. Med.* 321, 129 (1989) – [14] Peto, R., Gray, R., Collins, R. et al., *Br. Med. J.* 296, 320 (1988) – [15] Hennekens, C. H., Buring, J. E., Sandercock, P. et al., *Circulation* 80, 749 (1989) – [16] Preventive Services Task Force, *Guide to Clinical Preventive Services*, chap. 60, Williams & Williams, Baltimore (1989) – [17] Thérroux, P., Quimet, H., McCanu, T., *N. Engl. J. Med.* 319, 1105 (1988) – [18] RICS Investigators, *Lancet* 336, 827 (1990) – [19] Juul-Möller, S., Edvardsson, N., Jahnmatz, B. et al., 340, 1421 (1992) – [20] ISIS-2 Collaborative Group, *Lancet* II, 349 (1988) – [21] Lorenz, R. L., Schacky, C. V., Weber, M. et al., *Lancet* I, 1261 (1984) – [22] Antiplatelet Trialists' Collaboration, *Br. Med. J.* 308, 81 (1994) – [23] Antiplatelet Trialists' Collaboration, *Br. Med. J.* 308, 159 (1994) – [24] Schömig, A., Neumann, F. J., Kastrati, A. et al., *N. Engl. J. Med.* 334, 1084 (1996) – [25] CAPRIE Steering Committee, *Lancet* 348, 1329 (1996) – [26] The EPIC Investigators, *N. Engl. J. Med.* 330, 956 (1994) – [27] The CAPTURE investigators, *Lancet* 349, 1429 (1997) – [28] The EPILOG Investigators, *N. Engl. J. Med.* 336, 1689 (1997) – [29] Thérroux, P., Waters, D., Quiu, S. et al., *Circulation* 88, 2045 (1993) – [30] Cohen, M., Adams, P. C., Parry, G. et al., *Circulation* 89, 81 (1994) – [31] Thérroux, P., Walters, D., Lam, J. et al.,

N. Engl. J. Med. 327, 141 (1992) – [32] Smith, P., Arnesen, H., Holme, I., *N. Engl. J. Med.* 323, 147 (1990) – [33] Breddin, D., Loew, D., Lechner, K. et al., *Circulation* 62, 63 (1980) – [34] The EPSIM Research Group, *N. Engl. J. Med.* 307, 701 (1982) – [35] Meijer, A., Verheug, F., Werter, C., *Circulation* 87, 1524 (1993) – [36] Antman, E., *Circulation* 90, 1624 (1994) – [37] GUSTO Ila Investigators *Circulation* 90, 1631 (1994) – [38] Neuhaus, K., van Essen, R., Tebbe, U. et al., *Circulation* 90, 1638 (1994) – [39] Serruys, P. W., Herrman, J. P. R., Simon, R. et al., for the HELVETICA investigators, *N. Engl. J. Med.* 333, 757 (1995) – [40] Bittl, J. A., Strony, J., Brinker, A. et al., for the Hirulog Angioplasty Study Investigators, *N. Engl. J. Med.* 333, 764 (1995) – [41] Rupprecht, H. J., Terres, W., Ozbek, C. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 26, 1637 (1995) – [42] The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators, *N. Engl. J. Med.* 335, 755 (1996) – [43] Fibrinolytic Trialists' Collaborative Group, *Lancet* 343, 311 (1994)

Korrespondenz: Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Jürgen Rupprecht, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, D-55131 Mainz

Prostaglandine

Jürgen C. Frölich

Institut für Klinische Pharmakologie (Direktor: Prof. Dr. Jürgen C. Frölich), Medizinische Hochschule Hannover

Meinem Vater, Dr. med. Hans-Joachim Frölich, zum 90. Geburtstag gewidmet

Zusammenfassung

Die Prostaglandin-Forschung hat zu einer Fülle neuer Erkenntnisse über die Pathophysiologie geführt. Hervorragende Beispiele sind die Arteriosklerose und ihre Komplikationen, wo die Bedeutung von Thromboxan und zum Teil auch von Prostacyclin erfaßt wurde und zur Entwicklung neuer Strategien zur Prävention des Herzinfarktes mit Acetylsalicylsäure geführt hat. In der Nephrologie haben sich wesentliche neue Erkenntnisse über die Bedeutung der Prostaglandine bei der Nierenfunktion unter physiologischen und pathophysiologischen Voraussetzungen ergeben. Erkenntnisse zur Wirkung verschiedener Medikamente auf die Nierenfunktion und zu Interaktionen auf renaler Ebene haben den Einsatz dieser Medikamente sicherer gemacht; zu ihnen zählen die Antihypertonika und Lithium. Die Anwendung der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) ist durch die Prostaglandin-Forschung sicherer geworden. Die systematische Aufklärung über die Rolle der Prostaglandine und Leukotriene bei der Entzündungsreaktion und beim Asthma hat zur Entwicklung neuer Medikamente geführt, die die Arzneitherapie in beiden Bereichen wesentlich bereichert hat. Die ursprüngliche Idee, Prostaglandine selbst und ihre Analoga in breitem Maße für große Indikationsgebiete einzusetzen, hat sich nicht realisiert. Wie oft bei biologischer und technologischer Forschung – man denke nur an die Weltraumforschung – kamen die bedeutsamsten Fortschritte überraschend: Die Anwendung von ASS zur Primär- und Sekundär-Prävention des Herzinfarktes und die Entwicklung einer neuen Generation von NSAR mit wesentlich reduzierten unerwünschten Wirkungen, den selektiven COX-2 Inhibitoren.

Summary

Prostaglandins

Prostaglandin research has led to a plethora of discoveries on pathophysiology. Remarkable examples are arteriosclerosis and its complications, where the role of thromboxane and prostacyclin was discovered and led to the development of strategies for the prevention of myocardial infarction by acetylsalicylic acid. Nephrology has gained new insights into the role of prostaglandins in kidney function under physiological and pathological conditions. The action of various drugs on kidney function has led to the understanding of interactions between non-steroidal antiinflammatory drugs and antihypertensive drugs and lithium. Systematic research on the role of prostaglandins and leukotrienes in inflammation and in asthma has led to the development of new drugs for both diseases. The original idea to use prostaglandins themselves for various indications has not been realized. As observed often in the past in biological and technological research the most important discoveries came unexpected and as a surprise to the specialists: The use of acetylsalicylic acid for primary and secondary prevention of myocardial infarction and the development of a new generation of non-steroidal antiinflammatory drugs with much better gastrointestinal and renal tolerance.

Key words Prostaglandins, endogenous and exogenous, research · Selective COX-2 inhibitor:

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 47 (II), 1289–1296 (1997)

1. Einleitung

Als im Jahre 1982 der Nobelpreis für Medizin an drei Wissenschaftler verliehen wurde, wurde auch einer breiten Öffentlichkeit bemerkbar, daß Prostaglandine eine wichtige biologische und pharmakologisch interessante Gruppe von Mediatoren darstellen. Die Bezeichnung Prostaglandine wurde von U. S. v. Euler geprägt, der erkannte, daß die Seminalflüssigkeit des Menschen eine Substanz enthält, die von allen bis dahin bekannten Substanzen, die glatte Muskeln kontrahieren (Histamin, Acetylcholin und Noradrenalin), unterschieden ist. Da er annahm, daß diese Substanz aus der Prostata stammte, nannte er sie „Prostaglandin“. Die Haupt-

menge der von ihm untersuchten Prostaglandine kommt, wie wir heute aber wissen, aus der Seminalblase. Aber der Name Prostaglandine hat sich fest eingebürgert. Die anfänglichen Arbeiten von U. S. v. Euler wurden nachdrücklich von der Firma Bayer unterstützt, die große Mengen an Schafs-Seminalblasen zur Verfügung stellte. Der Ursprung der ersten Prostaglandine hatte zunächst die Folge, daß man sie ausschließlich im Zusammenhang mit der Reproduktion sah. Das anfängliche Interesse war deswegen nicht so groß und die Möglichkeit, mit Prostaglandinen zu arbeiten, war begrenzt, da die Substanz nur in geringen Mengen zur Verfügung stand. Erst nach dem zweiten Weltkrieg wurde die Prostaglandin-Forschung am Karolinska-Institut in Stockholm durch

S. Bergström erneut aufgenommen, der die exakte chemische Struktur der ersten Prostaglandine beschrieb [1]. Die Schwierigkeit, die exakte chemische Beschaffenheit dieser Naturstoffe zu ermitteln, bestand darin, daß sie auf Grund ihrer hohen biologischen Aktivität in nur sehr geringen Mengen auftreten. Deshalb mußten zur Analyse der Prostaglandine neue analytische Verfahren entwickelt werden. Bei der endgültigen Identifizierung spielte die Anwendung der Massenspektrometrie durch Bergström eine besondere Rolle, weil dieses Verfahren in den Händen Bergströms sich zu einem für diese schwierige Fragestellung einsetzbaren Instrument fortentwickelt hatte. Es lief hier die Entwicklung der Methodologie mit der Aufgabenstellung parallel und die Schwierigkeit der biologischen Fragestellung hat auch die Instrumentalentwicklung ganz wesentlich positiv beeinflußt.

Im Zusammenhang mit den in Bergström's Laboratorium entwickelten Methoden wurde auch untersucht, ob Prostaglandine außerhalb des Reproduktionsbereiches auftauchen. Zu diesem Zwecke wurden mehrere 100 kg Schweinelunge aufgearbeitet, und es gelang mit Hilfe der Massenspektrometrie, PGE₂ in diesem Gewebe nachzuweisen. Dieser Nachweis bedeutete eine entscheidende Weichenstellung, weil dadurch das Interesse einer großen Anzahl von Wissenschaftlern geweckt wurde. Wir wissen heute, daß Prostaglandine von fast jeder Zelle des menschlichen Organismus synthetisiert werden und daß ihr Auftreten mit wesentlichen Änderungen der Zellfunktion einhergeht. Je nach Gewebe und je nach Prostaglandin können diese durch Prostaglandine bewirkten Änderungen sich ausdrücken; z. B. als Zunahme des Blutdrucks und der Plättchenaggregation (durch Thromboxan) oder als Abnahme des Blutdrucks und Hemmung der Plättchenaggregation (durch Prostazyklin). Prostaglandine spielen eine wesentliche Rolle bei der Funktion von Magen und Darm, Niere, Lunge sowie bei Reproduktion, Blutdruckregulation und Entzündungsvorgängen.

Eine wesentliche Erkenntnis verdanken wir der Zusammenarbeit von Bergström und Samuelsson: Die Prostaglandine entstehen aus der Arachidonsäure [2]. Diese Fettsäure ist Bestandteil von Membranphospholipiden und ihre Abspaltung aus Phospholipiden leitet die Prostaglandinsynthese ein, die innerhalb von Sekunden ablaufen kann. Samuelsson befaßte sich weiter mit der Herkunft des Sauerstoffs in den Prostaglandinen. Auf Grund experimenteller Daten nahm er die Existenz eines Zwischenproduktes mit einer zyklischen Endoperoxydstruktur an. Tatsächlich gelang es ihm, 1973 dieses instabile Endoperoxyd nachzuweisen, dem selbst biologische Funktionen zukommen [3].

Die weitere Beschäftigung mit der Metabolisierung von Arachidonsäure in Blutplättchen führte Hamberg und Samuelsson 1974 zur Entdeckung von Thromboxan [4]. Thromboxan A₂ wird durch Blutplättchen aus endogener Arachidonsäure während der Aggregation, wie sie z. B. durch Kollagen induziert werden kann, synthetisiert. Thromboxan A₂ ist eine hoch potente Substanz, die ihrerseits Plättchenaggregation und Vasokonstriktion bewirken kann. Man stellt sich heute vor, daß z. B. bei einer Schnittwunde das Kollagen der Gefäße exponiert wird und die Synthese von Thromboxan A₂ durch die Plättchen einleitet. Dieses Thromboxan bewirkt die Aggregation weiterer Plättchen, so daß ein Plättchenpfropf entsteht, der das blutende Gefäß verschließt. Die vasokonstringierende Wirkung von Thromboxan A₂ ist ganz erheblich, es ist der potenteste Vasokonstriktor des menschlichen Organismus und auf äquimolarer Basis etwa 10mal stärker wirksam als Angiotensin II. Die durch Plättchen freigesetzte Menge von Thromboxan A₂ dürfte zusätzlich wesentlich sein für den Verschuß der kleinen Gefäße in der Schnittwunde durch Vasokonstriktion. Allerdings ist eine humoral vasokonstriktori-

sche Wirkung von Thromboxan im Gegensatz zu der durch Angiotensin II unwahrscheinlich, da Thromboxan A₂ innerhalb kürzester Zeit zu dem biologisch inaktiven Thromboxan B₂ nicht-enzymatisch umgesetzt wird.

Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Prostaglandine – humoral im Sinne eines echten Hormons oder als lokaler Wirkstoff im Sinne eines Gewebshormons – hatte zu einer lebhaften Kontroverse geführt. Wissenschaftler, die mit radioimmunologischen Methoden Prostaglandine im venösen und arteriellen Blut gemessen hatten, glaubten an die Existenz von Konzentrationen von PGE₂ und PGA₂, die eine hormonale Wirkung möglich, ja sogar wahrscheinlich machten. Hingegen fanden Hamberg und Samuelsson, daß PGE₂ rasch und nahezu vollständig zu biologisch inaktiven Substanzen metabolisiert wird. Es gelang diesen Forschern mit Hilfe von neuartigen Methoden der Gaschromatographie und Massenspektrometrie nachzuweisen, daß die Plasmaspiegel von PGE₂ um ein Vielfaches niedriger sind, als auf Grund der mit radioimmunologischen Methoden gewonnenen Daten angenommen wurde [5]. Schließlich konnte mit Hilfe der Gaschromatographie/Massenspektrometrie nachgewiesen werden, daß PGA₂ weder, wie bisher geglaubt, in der Niere synthetisiert wird, noch im Blutplasma vorkommt [6, 7]. Aus diesen Befunden ergab sich das Konzept, daß Prostaglandine Gewebshormone sind, d. h. sie werden nicht gespeichert, sondern ad hoc lokal synthetisiert, wirken lokal, und eine systemische Wirkung auf dem Weg über das Blut wird durch Metabolisierung in der Lunge ausgeschlossen. Zu den wenigen Ausnahmen von dieser Regelsituation zählen der schwere hämorrhagische Schock, bei dem PGE₂ auch im arteriellen Blut nachgewiesen wurde, und möglicherweise einige Formen der Tumorpherkalzämie, wo PGE₂ osteolytische Wirkung entfaltet.

Samuelsson leistete 1979 zusammen mit Borgeat, Hammarström und Murphy erneut Pionierarbeit, indem er verschiedene Beobachtungen über eine an Entzündungsvorgängen beteiligte Substanzgruppe SRS-A (Slow Reacting Substance of Anaphylaxis) zusammenführte und die Hauptvertreter chemisch identifizierte. Auf Grund ihrer drei Doppelbindungen und Synthese durch Leukozyten wurden sie Leukotriene genannt. Leukotrien B₄ ist stark leukotaktisch wirksam, während die Leukotriene C₄ und D₄ die Gefäßpermeabilität erhöhen und damit die Bildung des entzündlichen Ödems fördern.

In John Vane's Laboratorium am Royal College of Surgeons wurde 1971 durch J. B. Smith und A. L. Willis die Entdeckung gemacht, daß Acetylsalicylsäure (ASS) die Prostaglandin-Synthese der Blutplättchen hemmt. Diese Entdeckung wurde von Vane in geradezu genialer Weise dahingehend interpretiert, daß die Prostaglandinsynthesehemmung für die pharmakologische Wirkung der ASS verantwortlich ist [8]. Diese Extrapolation war um so überraschender, weil zu dem Zeitpunkt noch kein Prostaglandin bekannt war, welches die Plättchenaggregation herbeiführt (Thromboxan war noch nicht entdeckt worden!). Erst 1974 wurde Thromboxan entdeckt und damit der Kreis geschlossen. Die Hemmung der Thromboxansynthese durch ASS führt in vivo zur Verlängerung der Blutungszeit. Die Beobachtung, daß nur eine einzige Tablette (500 mg) ASS die Plättchenaggregation für etwa 5 Tage hemmen kann, obwohl die Halbwertszeit von ASS bloß 10 bis 20 Minuten beträgt, wurde später darauf zurückgeführt, daß das Schlüsselenzym für die Synthese der zyklischen Endoperoxyde, die Zyklooxygenase, irreversibel gehemmt ist. Da Plättchen dieses Enzym nicht neu bilden, ist ihre Zyklooxygenase nach einmaliger Einnahme von ASS lebenslang gehemmt. John Vane erkannte, daß diese Wirkung von ASS von fundamentaler Bedeutung für die Erklärung des Wirkungsmechanismus nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) ist. Er stellte nämlich die Hypothese auf, daß Hauptwirkung

und Nebenwirkung dieser Substanzen durch Reduktion der Prostaglandinsynthese zustande kommen: Die analgetische Wirkung von ASS durch eine lokale Wirkung, wobei die Interaktion mit dem sehr stark algetisch wirksamen Kinin (Bradykinin, Lysyl-Bradykinin) von Bedeutung ist. Diese Kinine werden im entzündeten Gewebe freigesetzt und wirken in Gegenwart von Prostaglandin um ein Vielfaches stärker schmerzauslösend als ohne Prostaglandine. ASS senkt das Fieber durch seine Wirkung auf das Thermoregulationszentrum des Hypothalamus. Mikroinjektionen von Prostaglandin E können im Hypothalamus Fieber auslösen. Durch Endotoxingabe kommt es zu einem vermehrten Anfluten von PGE₂ im Gehirn, was zum Temperaturanstieg führt. ASS kann die Syntheserate von PGE₂ senken und damit auch die Körpertemperatur.

Die wesentlichsten Nebenwirkungen der Antirheumatika/Antiphlogistika vom Typ der ASS beruhen auf Erosions- und Ulkusbildung der Magenschleimhaut. Offenbar üben die Prostaglandine einen protektiven Effekt auf die Magenschleimhaut aus. Schon kleinste Gaben von PGE₂ können im Tierversuch die Ulkusbildung durch ASS hemmen. Vane's Hypothese hat sich seither in zahlreichen Aspekten bestätigt und als fruchtbarer Ausgangspunkt für zahlreiche Studien erwiesen, die die Wirkung endogener Prostaglandine zum Ziel hatten.

Eine weitere wesentliche Leistung von Salvador Moncada und John Vane bestand in der Entdeckung von Prostazyklin. Prostazyklin wurde im Zusammenhang mit Arbeiten über die biologische Wirkung der zyklischen Endoperoxide 1976 entdeckt. Arterien wandelten die zyklischen Endoperoxide in ein bisher unbekanntes Prostaglandin um, was zunächst als Prostaglandin X bezeichnet wurde. Es hat folgende hervorsteckende Eigenschaften: Es ist stark vasodilatatorisch und verhindert die Plättchenaggregation, ja, es kann sogar bereits bestehende Plättchenaggregate auflösen. Als die chemische Struktur von Prostaglandin X bekannt wurde und sich herausstellte, daß es eine zu den übrigen Prostaglandinen unterschiedliche Struktur aufweist, wurde es Prostazyklin getauft. Prostazyklin ist ähnlich wie Thromboxan A₂ sehr instabil und zerfällt rasch zu biologisch inaktiven Metaboliten. In mancherlei Hinsicht ist das im Gefäßsystem überwiegend im Endothel synthetisierte Prostazyklin ein Gegenspieler des Thromboxan A₂: Es verhindert die Plättchenaggregation, und dies dürfte zumindest teilweise erklären, warum Plättchen, die sonst an jeder biologischen Oberfläche haften, nicht am gesunden Endothel kleben. Es ist ein Vasodilatator und hat möglicherweise eine Funktion bei der Regulation des Gefäßwiderstandes.

Die Hoffnungen, die sich an diese grundlegenden Erkenntnisse über das Prostaglandin-Thromboxan-Leukotrien-System knüpften, waren sehr zahlreich: Man sprach sich von den Wirkungen der Prostaglandine auf das Kreislaufsystem die Entwicklung neuer Antihypertonika. Die Wirkung auf die Niere (Zunahme der Natriumexkretion, Zunahme der Nierenperfusion) von exogen verabreichten Prostaglandinen erweckte die Hoffnung auf die Entwicklung neuer Diuretika. Die Wirkung auf die Blutplättchen durch Prostazyklin ließ an die Entwicklung von Aggregationshemmern denken. Die Wirkung von PGF_{2α} und PGE₂ auf die Uteruskontraktion ließ an Wehen denken bzw. an Substanzen, die als Antagonisten in der Lage sein könnten, vorzeitig auftretende Wehen zu hemmen. Die Entdeckung der relaxierenden Wirkung von PGE₂ auf die Bronchialmuskulatur ließ an die Entwicklung neuer Antiasthmatica denken. Die zytoprotektive Wirkung im Tierversuch auf den Magen erweckte Hoffnungen auf neue Substanzen zur Behandlung des Ulkus ventriculi. Die Beteiligung von Leukotrienen an der chronischen Polyarthrits forderte zu Untersuchungen dieser Substanzgruppe heraus mit dem

Ziel, mit Synthesehemmern oder Antagonisten Fortschritte zu erzielen.

Im folgenden soll nun erörtert werden, welche von den zahlreichen Hoffnungen erfüllt wurden, welche noch als Arbeitshypothesen zur Zeit geprüft werden und welche sich nicht erfüllt haben. Dabei soll so vorgegangen werden, daß zum einen die Prostaglandine und Prostaglandin-Analoga sowie Antagonisten untersucht werden. Über diese pharmakotherapeutischen Fragestellungen hinaus hat die Prostaglandinforschung sehr viel zum grundlegenden Verständnis über die Wirkung bekannter Arzneimittel beigetragen und zur Anwendung von Medikamenten bei Indikationen geführt, die lediglich auf Grund der Prostaglandin-Forschung intensiv verfolgt worden sind. Hier gibt es Ergebnisse der Forschung über endogene Prostaglandine zu berichten und die sich daraus ableitenden pharmakotherapeutischen Konsequenzen. In diesen letzteren Bereich fällt die hochinteressante Neuentwicklung einer neuen Generation von NSAR, den selektiven COX-2-Inhibitoren, von denen zu erwarten ist, daß sie ein sehr viel geringeres Nebenwirkungsrisiko mit sich bringen.

2. Prostaglandine, Prostaglandin-Analoga und Prostanoid-Antagonisten als Medikamente

2.1. Prostanoid

Prostaglandine als ubiquitäre Gewebshormone sind primär als Medikamente nur bedingt geeignet, weil der spezifische Effekt in einem Gewebe durch exogene Gabe kaum je imitiert werden kann. Dies ähnelt der Schwierigkeit mit der Anwendung von z. B. zyklischem Adenosinmonophosphat (AMP) oder zyklischem Guanosinmonophosphat (GMP), bei denen es eben darauf ankommt, eine Wirkung an einem bestimmten Zellsystem hervorzurufen und nicht eine generalisierte Wirkung. Diese prinzipielle Problematik hat sicher eine wesentliche Rolle dabei gespielt, daß der anfängliche Enthusiasmus, Prostaglandine als Medikamente einzusetzen, erheblich enttäuscht wurde. Trotzdem haben sich einige Prostaglandine eine feste Stellung im arzneitherapeutischen Armamentarium erhalten.

1. PGE₁ (Alprostadiol): PGE₁ wird eingesetzt zur Offenhaltung des Ductus arteriosus Botalli bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler. Die Applikation erfolgt hier intravenös und unter Intensivüberwachung. Bei der Anwendung kommt es – nicht überraschend – häufig zu Fieber und gelegentlich bei längerer Anwendung zu Hyperostosen.

PGE₁ wird auch zur Behandlung der peripheren Verschußkrankheit eingesetzt. Es ist zugelassen für die Stadien 3 und 4 nach Fontaine, wird aber am häufigsten für das Stadium 2b verwendet. Es hat sich hier zumindest in der Bundesrepublik einen festen Platz erobert. Auch bei Patienten, bei denen regelmäßiges Gehtraining durchgeführt wird, kann Prostaglandin E₁ eine Verbesserung der Gehstrecke um etwa 75 % erreichen [9]. Auch die amerikanische Food and Drug Administration hat kürzlich zwar die Zulassung für diese Indikation abgelehnt, aber zugleich darauf hingewiesen, daß die bisherigen Ergebnisse sehr vielversprechend seien und mit einer Zulassung bei Erfüllung weiterer Auflagen zu rechnen sei. Neuerdings sind auch transkutane Gaben von PGE₁ dadurch möglich geworden, daß ein Prodrug entwickelt wurde, von dem gezeigt wurde, daß aus ihm schon in der Haut PGE₁ entsteht. Neben dieser Indikation bei peripherer Verschußkrankheit wird PGE₁ auch zur Behandlung der Impotentia coeundi eingesetzt. Hierbei ist zur Zeit noch die intrakavernöse Injektion notwendig [10]. Es ist zu hoffen, daß hier andere Applikationsformen, wie z. B. die transkutane oder urethrale, Fortschritte bringen.

2. $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Dinoprost): $\text{PGF}_{2\alpha}$ wird eingesetzt bei atonischen Nachblutungen nach Ausräumung des Uterus oder nach der Geburt sowie zur Vorbeugung einer Uterusatonie bei besonderem Atonierisiko, z. B. bei Mehrlingsgeburten oder bei Blasenmole. Hier macht man sich die extreme Empfindlichkeit des Uterus gegenüber Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ zunutze. Diese Eigenschaft war schon in den 60er Jahren aufgefallen. Besondere Gefahren bestehen darin, daß Patienten mit einer Asthmaanamnese Bronchokonstruktionen erleiden können, weil $\text{PGF}_{2\alpha}$ eine erhebliche Bronchokonstriktion bewirkt.

3. PGE_2 (Dinoproston): PGE_2 ist zur intravenösen oder extraamnialen Vorbereitung einer instrumentellen Ausräumung des Uterus im zweiten Trimenon bei intakter Schwangerschaft, verhaltenem Abort oder Blasenmole indiziert. Es kann lokale Gewebsentzündungen und Erytheme an der Infusionsstelle, Hitzewellen, Schüttelfrost, Schwindelgefühl und eine Leukozytose hervorrufen.

4. PGI_2 (Epoprostenol): Epoprostenol erzeugt Vasodilatation und hemmt die Plättchenaggregation. Seine gegenwärtige Hauptindikation ist Ersatz für Heparin bei der Hämodialyse besonders bei Patienten, die ein hohes Blutungsrisiko haben. Das Problem mit dieser Substanz besteht in der schlechten Stabilität bei physiologischem pH und seiner extrem kurzen Wirkdauer wegen nicht-enzymatischer Hydrolyse in vivo. Es muß deswegen als Dauerinfusion verabfolgt werden. Stabiler Analoga sind Iloprost und Cirprosten. An unerwünschten Wirkungen sind Hypotension, Tachykardie, Flushing und Kopfschmerzen zu verzeichnen. Magenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen kommen selten vor. Eine neue Indikation könnte die inhalative Anwendung bei pulmonaler Hypertonie werden.

Iloprost wird bei fortgeschrittener Thrombangiitis obliterans mit schweren Durchblutungsstörungen eingesetzt. Da PGE_1 und Iloprost wahrscheinlich den gleichen Rezeptormechanismus aktivieren, würde man erwarten, daß Iloprost auch bei peripherer Verschlusskrankheit eingesetzt werden könnte. Jedoch zeigte sich, daß für diese Indikation eine Infusionsgeschwindigkeit notwendig ist, die bei vielen Patienten zu Unverträglichkeitsreaktionen führt. Neuerdings wird Iloprost bei pulmonaler Hypertonie erprobt.

5. Arbaprostil ist ein synthetisches Analogon von Prostaglandin E_2 . Es reduziert die Magensaftproduktion und fördert die Abheilung der Magenschleimhaut. Es kann im Gegensatz zu den bisher genannten Prostanoiden zur Behandlung von peptischen Ulcera auch oral verabfolgt werden. Es hat auch eine Schutzwirkung gegenüber den gastrotoxischen Wirkungen von ASS.

6. Beraprost ist ein synthetisches Analogon von Prosta-zyklin. Es wird bisher therapeutisch nicht genutzt.

7. Carboprost ist ein synthetisches 15-Methyl-Analogon von Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$. Carboprost kann für die Induktion eines Abortes und für refraktäre Postpartum-Blutungen eingesetzt werden. Seine Wirkung ist länger anhaltend als die von $\text{PGF}_{2\alpha}$, weil der enzymatische Abbau durch die Methylgruppe verzögert wird.

8. Ciprosten ist ein Analogon von PGI_2 und hat vasodilatatorische und Plättchenaggregations-hemmende Eigenschaften.

9. Cloprostenol ist ein synthetisches Analogon von Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$. Es wird wegen seiner luteolytischen Wirkung in der Veterinärmedizin eingesetzt.

10. Enisoprost ist ein synthetisches Analogon von PGE_1 . PGE_1 hat die Eigenschaft, die Abstoßungsreaktion nach Transplantation deutlich zu vermindern. Enisoprost befindet sich in klinischer Prüfung für diese Indikation.

11. Enprostil ist ein synthetisches Analogon von PGE_2 . Es reduziert die Magensaftsekretion und die Gastrinabgabe. Es wirkt länger als Misoprostol (s. u.). Es hilft bei der Abheilung von Duodenalulcera und ist etwa so wirk-

sam wie Cimetidin. Ähnlich wie PGE_2 schützt es die Magenmukosa vor ASS-Schädigung.

12. Fenprostalen ist ein synthetisches Analogon von $\text{PGF}_{2\alpha}$ und wird in der Veterinärmedizin als Luteolytikum eingesetzt.

13. Fluprostenol ist ein Analogon von $\text{PGF}_{2\alpha}$ mit einem Einsatzgebiet wie Fenprostalen.

14. Gemeprost ist ein synthetisches Analogon von PGE_1 . Es wird eingesetzt, um die Zervix vor chirurgischen Prozeduren bei einem Abort zu erweichen. An unerwünschten Wirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö vorgekommen, aber deutlich weniger als bei intravenöser Gabe, weil das Medikament mit Hilfe eines Pessars lokal appliziert wird. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Kopfschmerzen, Flushing, Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Temperaturanstieg. Uterusrupturen sind vorgekommen.

15. Limaprost ist ein synthetisches Analogon von PGE_1 . Es ist oral wirksam und bei peripherer Verschlusskrankheit eingesetzt worden.

16. Luprostil ist ein synthetisches Analogon von $\text{PGF}_{2\alpha}$. Es wird in der Veterinärmedizin eingesetzt.

17. Meteneprost ist ein synthetisches Derivat von PGE_2 . Es bewirkt Uteruskontraktionen und wird deswegen für den Schwangerschaftsabbruch eingesetzt.

18. Mexiprostil ist ein synthetisches Analogon von PGE_1 und reduziert die Magensaftsekretion.

19. Misoprostol ist ein synthetisches Analogon von PGE_1 . Es wird für die Behandlung von Duodenal- und Magenulcera insbesondere bei der Behandlung mit NSAR prophylaktisch eingesetzt. Es ist auch in der Lage, Duodenal- und Magenulcera beschleunigt zur Abheilung zu bringen. Die Dosis dafür liegt bei etwa 800 $\mu\text{g}/\text{Tag}$. Es wird jetzt praktisch ausschließlich in Kombination mit NSAR eingesetzt. Es wird insbesondere bei Hochrisikopatienten eingesetzt, d. h. Patienten, von denen bekannt ist, daß sie nach NSAR häufiger Ulcera entwickeln, wie ältere Patienten oder Patienten mit einer vorausgegangenen Gastrointestinalblutung. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Diarrhö, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Flatulenz, Übelkeit und Erbrechen. Es kann auch zu Uteruskontraktionen, Vaginalblutungen und Intermenstrualblutungen kommen.

20. Prostalen ist ein synthetisches Analogon von PGF_1 . Es wird in der Veterinärmedizin eingesetzt.

21. Rioprostil ist ein synthetisches Analogon von PGE_1 .

22. Rosaprostol ist ein synthetisches Prostaglandin-Derivat, welches die Magensaftsekretion hemmt. Da es auch eine Bronchokonstriktion hervorrufen kann, ist es bei Asthmatikern problematisch.

23. Sulproston ist ein PGE_2 -Analogon. Es relaxiert die Zervix und wird deswegen vor einem Abort verabfolgt. Es kann zur Reduktion postpartaler Blutungen eingesetzt werden. Es wird i.m. oder i.v. verabfolgt. Eine besondere Indikation liegt vor bei intrauterinem Tod, wenn die normale Wehentätigkeit nicht ausreichend kräftig ist.

24. Trimoprostil ist ein Analogon von PGE_2 und mit Misoprostol vergleichbar.

25. Viprostol ist ein PGE_2 -Analogon. Es ist ein Vasodilatator, der auch durch die Haut absorbiert wird. Es ist bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Morbus Raynaud erfolgreich eingesetzt worden.

2.2. Prostanoid-Antagonisten

Es ist eine Reihe von Prostaglandin-Antagonisten entwickelt worden. Von besonderem Interesse sind hier Thromboxan-Antagonisten, von denen man sich vorstellen kann, daß sie die Plättchenaggregation hemmen, bei Schockzuständen vasodilatativ wirken, bei der Abstoßungsreaktion, die typischerweise mit Plättchenaggregatbildung und Vasokonstriktion einhergeht, und beim

Asthma hilfreich sein können. Die Arbeiten auf diesen Gebieten gehen nur langsam voran, besonders weil einige der Antagonisten auch partielle Agonisten beim Menschen waren.

Es ist erkenntlich, daß Prostaglandine und Prostaglandin-Analoga eine Reihe von klar umrissenen Indikationen haben.

Diese sind die periphere arterielle Verschlusskrankheit, die gastroprotektive Wirkung im Zusammenhang mit der Gabe von NSAR bei Hochrisikopatienten und die Uteruskontraktions-fördernde und Zervix-dilatierende Wirkung.

Betrachtet man die Summe aller Anstrengungen in der akademischen und industriellen Forschung in diesem Bereich, so ist das Verhältnis zu den Ergebnissen eher mager. Einige Entwicklungen, insbesondere die H₂-Rezeptorantagonisten und Protonpumpenhemmer, haben sich als so erfolgreich erwiesen, daß die Forschung auf dem Gebiet der gastrointestinalen Indikationen von Prostaglandinen zum Erliegen gekommen ist. Es gibt aber auch noch eine Reihe von Indikationen, bei denen durch Prostaglandine Indikationsbereiche erschlossen werden können. Dazu zählen die Abstoßungsreaktion und das Asthma sowie die pulmonale Hypertonie [11].

3. Ergebnisse der Forschung über endogene Prostaglandine und ihre pharmakologische Beeinflussung

3.1. ASS und Myokardinfarkt

Die Tatsache, daß ASS die Plättchenaggregation hemmt, war schon lange bekannt, ehe der Wirkmechanismus, nämlich die Hemmung der Thromboxan- und Endoperoxidsynthese der Blutplättchen, durch Vane entdeckt worden war. Die Konsequenzen, die sich aus dieser Entdeckung ergeben haben, sind weitreichend. Mittlerweile werden alle Patienten mit Angina pectoris und alle Patienten, die einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten haben, mit ASS behandelt. Die aufmerksame klinische Beobachtung von Craven hatte schon 1953 zu der Hypothese geführt, daß ASS zur Primärprophylaxe eines Herzinfarktes geeignet ist [12]. Craven hatte an über 600 Patienten, die als Hochrisikopatienten für einen Herzinfarkt gelten, festgestellt, daß die Gabe von 650 mg ASS/Tag ausreicht, um im Verlauf einer 5jährigen Beobachtung zu verhindern, daß ein einziger Herzinfarkt auftritt. Interessanterweise ist diese Veröffentlichung völlig ohne Konsequenzen geblieben. Es waren erst die Studien, die unter den durch die klinische Pharmakologie erarbeiteten Kriterien in den 80er Jahren durchgeführt wurden, welche den entscheidenden Durchbruch brachten [13, 14, 15]. Überraschend war schon für Craven die sehr niedrige Dosis, in der ASS seine Plättchen-hemmende Wirkung entfaltet. ASS hat eine Halbwertszeit von etwa 10 bis 20 Minuten und man würde folglich erwarten, daß die Wirkung auch nur kurze Zeit anhält. Überraschenderweise hält die Wirkung einer Einmaldosis von ASS auf die Blutplättchen jedoch mehrere Tage an. Als Ursache hierfür wurde die irreversible Hemmung der Plättchenzyklooxygenase gefunden. Auch in anderen Zellen des menschlichen Körpers bewirkt ASS eine irreversible Hemmung der Zylooxygenase durch eine kovalente Acetylierung des Enzyms. Jedoch sind diese anderen Zellen in der Lage, neue Zylooxygenase zu bilden, während das Blutplättchen nur bei seiner Geburt einmal mit Zylooxygenase ausgerüstet wird und diese wegen mangelnder Proteinsynthesefähigkeit nicht ersetzen kann. Diese Eigenschaft von ASS erklärt seine langdauernde Wirkung auf die Blutplättchen und auch die kumulative Wirkung niedriger Dosierungen [16]. Nach 500 mg wird eine praktisch vollständige Hemmung der Plättchentromboxansynthese

innerhalb von etwa 1 Stunde, nach 100 mg nach 2 und bei täglicher Gabe von 50 mg nach 5 Tagen erreicht.

Daß eine so niedrige Dosis überhaupt die Plättchenaggregation und Thromboxansynthese hemmt, ist überraschend. Messungen von ASS-Konzentrationen und Transferexperimente von Plasma von Probanden, die ASS in unterschiedlicher Dosierung eingenommen hatten, zeigten uns, daß bei diesen niedrigen Dosierungen (100 mg) im Gegensatz zu hohen Dosierungen (1500 mg) die Konzentrationen von ASS im venösen Blut (Vena cubitalis) so niedrig sind, daß keine Hemmung der Thromboxanproduktion eintritt. Für diesen Nachweis wurde gesunden Probanden ASS in den erwähnten Dosierungen verabfolgt und ihr Blutplasma mit Plättchen eines unbehandelten Probanden zusammengebracht. Bei der hohen Dosis von ASS wurden die Plättchen gehemmt, bei der niedrigen nicht [17]. Die Erklärung für dieses dosisabhängige Verhalten ist folgende: Bei der hohen Dosierung verteilt sich ASS im ganzen Organismus auf dem Blutwege und hemmt die Zylooxygenase überall, bei der niedrigen Dosierung erscheint ASS gar nicht in der systemischen Zirkulation in Mengen, die die Zylooxygenase hemmen. Da nun aber dieses Enzym in den Plättchen auch bei der niedrigen Dosis gehemmt ist, muß irgendwo im Organismus eine dafür hinreichende hohe Konzentration auftreten. Dies ist im Bereich der Resorption der Fall, also prä-systemisch. Auf diese Weise wäre eine fast vollkommene Selektivität der Thromboxansynthese zu erzielen, und es wäre zu erwarten, daß Messungen der Indexmetabolite von Thromboxan A₂ (dinor-Thromboxan A₂) und PGI₂ (dinor-6-keto-PGF_{1α}) im 24-Stunden-Urin diese Verhältnisse widerspiegeln würden, nämlich eine Hemmung beider Metabolite durch hochdosierte ASS und eine Hemmung ausschließlich der Thromboxansynthese durch niedrig dosierte ASS. Überraschend haben nun Messungen mit Hilfe der Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) ein anderes Bild gezeigt.

Nach Verabfolgung von täglich 30 mg ASS war (erwartungsgemäß) dinor-TxB₂ nach 8 Tagen um 80 % reduziert, aber dinor-6-keto-PGF_{1α}, der Indexmetabolit für die Prostazyklinsynthese, wurde auch reduziert. PGE₂ im Urin, ein Indexmetabolit, der spezifisch die renale PG-Synthese anzeigt [18], war nicht verändert. Ganz ähnliche Ergebnisse wurden auch nach intravenöser Gabe von 50 mg ASS beobachtet [19]. Aus diesen Studien läßt sich folgendes schließen:

- a) Die niedrige Dosis von ASS hat keine systemische Hemmwirkung, da sonst PGE₂ erniedrigt sein müßte.
- b) Hemmung der Plättchenzyklooxygenase hat offensichtlich Einfluß auf die Prostazyklinsynthese, obwohl Plättchen kein PGI₂ synthetisieren. Dies ist am ehesten dadurch zu erklären, daß die Produkte der Plättchenzyklooxygenase, nämlich die Vorläuferstufen aller Prostanoiden, PGG₂ und PGH₂, die zyklischen Endoperoxide, für die endotheliale PGI₂-Synthese wichtig sind: In den Plättchen synthetisierte zyklische Endoperoxide werden an die Endothelzellen abgegeben und dort zu PGI₂ umgesetzt. Können die Plättchen nach ASS-Exposition keine Endoperoxide mehr synthetisieren, kann dieser Syntheseweg nicht mehr ablaufen, und es bleibt, was die Endothelzelle aus eigenem Endoperoxid synthetisieren kann. Neben der Endothelzelle sind natürlich auch weitere Zellen denkbar (z. B. Monozyten), die engen Kontakt mit den Plättchen haben, und deren PGI₂-Synthese von zyklischen Endoperoxiden beeinflußt werden kann. Die eben geschilderten Humanuntersuchungen bestätigen in eindrucksvoller Weise, wie komplexe Zusammenhänge biochemischer Sequenzen auch am Menschen bei Anwendung geeigneter Methoden aufgeklärt werden können. Die Idee einer vollkommen selektiven Hemmung der Thromboxansynthese durch ASS muß damit

endgültig verabschiedet werden. Wenn auch an der Wirksamkeit niedrig dosierter ASS zur Infarktprophylaxe kein Zweifel besteht, erhebt sich doch mit Dringlichkeit die Frage, ob durch einen Thromboxan-Antagonisten mehr zu erreichen ist, da durch eine solche Substanz eine Hemmung der Prostazyklinsynthese nicht zu erwarten ist.

3.2. Leukotriene

Im Verlauf der letzten Jahre ist ein zunehmend komplexes Netzwerk von Mediatoren bei der Entzündungsreaktion und beim Asthma erkannt worden. Unter diesen bilden die Leukotriene eine besonders hervorragende Gruppe, weil die Blockade ihrer Synthese oder Aktivität in klinischen Untersuchungen eine unerwartete hohe Effizienz zeigte.

Zur Zeit werden 4 Arzneimittelklassen untersucht mit antiasthmatischen und/oder antiinflammatorischen Eigenschaften, die mit den Leukotrienen interferieren: 5-Lipoxygenase-Inhibitoren blocken direkt die katalytische Aktivität des Enzyms, welches für die Leukotriensynthese verantwortlich ist (5-Lipoxygenase). Ein Protein, welches der 5-Lipoxygenase das Substrat präsentiert, 5-Lipoxygenase-aktivierendes Protein (FLAP), kann durch pharmakologische Intervention an seiner Funktion gehindert werden. Diese beiden Pharmakaklassen blockieren die Synthese sowohl der Cysteinyl-Leukotriene (LTC₄, LTD₄, LTE₄) als auch von LTB₄. Eine dritte Klasse von Entwicklungssubstanzen blockiert die Aktivität der Cysteinyl-Leukotriene am Rezeptor. Schließlich gibt es noch Antagonisten der LTB₄-Wirkung an seinem Rezeptor.

Die Cysteinyl-Leukotriene spielen bei der Pathophysiologie des Asthmas keine erhebliche Rolle. Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptorantagonisten wie Zafirlukast und Pranlukast sind oral wirksame Antagonisten. Die 5-Lipoxygenase-Inhibitoren Zileuton und der FLAP-Inhibitor MK-0591 befinden sich auch bereits in klinischer Erprobung. Diese Substanzen zeigen sich als wirksame Leukotrien-Antagonisten, wenn eine Bronchokonstriktion durch Inhalation von LTD₄ ausgelöst wird. Darüber hinaus sind sie bei Provokation durch physische Belastung, Platelet Activating Factor (PAF) oder Allergenexposition wirksam. Typischerweise reagieren Asthmatiker auf eine Allergenexposition mit einer Sofortreaktion (Bronchokonstriktion), die nach einiger Zeit wieder weitgehend verschwindet. Bei etwa 50 % der Patienten erfolgt dann eine Spätreaktion nach 6 bis 8 Stunden, die bis zu 24 Stunden andauern kann, und bei der es zu Infiltration der Bronchialmukosa mit Neutrophilen und Eosinophilen kommt. Die Leukotrien-Antagonisten Zafirlukast und MK-571 reduzieren die Sofort- und Spätreaktion dramatisch [20]. Von Zafirlukast wurde gezeigt, daß es eine erhebliche Reduktion der Anzahl der basophilen Zellen in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit bewirkt. Auch bei Patienten sind bereits Untersuchungen mit Leukotrien-Antagonisten durchgeführt worden und Zafirlukast zeigte eine deutliche Abnahme des Verbrauchs von β_2 -Antagonisten, der Schlaflosigkeit und Asthmasymptomatologie.

LTB₄-Rezeptor-Antagonisten befinden sich in frühen Stadien der Entwicklung. Sie zeigen im Tierversuch vielversprechende Wirkungen auf Bronchialreagibilität und Einwanderung von Eosinophilen in der Lunge. Es ist gut vorstellbar, daß sie nicht nur bei Asthma, sondern auch bei Colitis ulcerosa und Psoriasis eingesetzt werden können.

5-Lipoxygenase-Inhibitoren wie Zileuton reduzieren die Leukotriensynthese bei Asthmatikern und sind bei diesen Patienten in der Wirkung Theophyllin vergleichbar. Zileuton reduziert den Bedarf an β -Sympathomimetika und halbiert die Anzahl akuter Asthma-Exazerbationen.

Auch der Verbrauch von Steroiden kann um 80 % reduziert werden.

Die FLAP-Inhibitoren Bay x 1005 und MK-0591 befinden sich in klinischer Erprobung. Von MK-0591 wurde gezeigt, daß es nicht nur die LTB₄-Produktion ex vivo von Blutzellen um 98 % reduziert, sondern daß es auch die Ganzkörper-Leukotrienproduktion von Peptid-Leukotrienen um 87 % reduziert. Früh- und Spätreaktionen wurden durch MK-0591 um 80 resp. 40 % reduziert [21]. Die Arzneitherapie des Asthmas ist problematisch, weil entweder Steroide eingesetzt werden müssen oder β -Sympathomimetika [22]. Andere Medikamente, wie Ipratropiumbromid oder Natriumcromoglycinsäure sind zwar unzweifelhaft wirksam, können aber nur einem eng begrenzten Teil der Asthmatiker hinreichend Linderung verschaffen. Es ist deswegen in besonderem Maße bei dieser Erkrankung wünschenswert, gänzlich neue Wege zu beschreiten, wie sie durch Medikamente, die mit Leukotrienen interferieren, aufgezeigt werden.

3.3. Neue NSAR

NSAR sind die am häufigsten verwendeten Medikamente weltweit. Der Einsatz erfolgt hauptsächlich zur Behandlung von Schmerzzuständen verschiedenster Genese und als Antirheumatika/Antiphlogistika. Wegen dem häufigen Einsatz dieser Medikamente sind wir über die Wirkungen und unerwünschten Wirkungen gut informiert. Bei den unerwünschten Wirkungen stehen Ulkusbildung, Blutung und Perforation im Vordergrund, weil sie zwar insgesamt selten auftreten, aber bei der Häufigkeit der Anwendung doch eine hohe Anzahl von Patienten betreffen. An zweiter Stelle der unerwünschten Wirkungen stehen renale Reaktionen mit Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, des renalen Blutflusses, der Nierenmarkdurchblutung mit dem Auftreten von aseptischen Nekrosen oder interstitieller Nephritis und die Reduktion der Natriumelimination. Die Reduktion der Natriumelimination dürfte auch die häufigste Ursache für die Interaktion zwischen sämtlichen Antihypertensiva und NSAR sein [23].

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese ist für die analgetische, antipyretische und antiinflammatorische Wirkung der NSAR verantwortlich. Die unerwünschten Wirkungen, nämlich Schädigung der Magenwand, der Nieren und Hemmung der Plättchenaggregation, sind gleichfalls durch diese Wirkungen bedingt [24]. Auch die antiinflammatorische Wirkung der Steroide ist durch eine Prostaglandin-Synthesehemmung begründet worden. Die meisten Untersuchungen, die zu diesen Schlußfolgerungen geführt haben, sind In-vitro- oder Tierexperimente. Auch an gesunden Probanden wurde gezeigt, daß ASS, Indometacin, Diclofenac, Ibuprofen und andere NSAR die Prostaglandin- und Thromboxansynthese der Blutplättchen, ihre Aggregation und die renale Natriumexkretion hemmen [25].

Die Befunde der Pharmakologen suggerierten, daß alle NSAR eine homogene Gruppe von Pharmaka sind, wobei allerdings Dosis-Wirkungs-Kurven zugrunde gelegt wurden, die im höheren Dosisbereich beim Menschen aus toxikologischen Gründen nicht erzielt werden können. Klinisch-pharmakologische Untersuchungen zeigten nun, daß Salicylsäure die Plättchenaggregation und Prostaglandinproduktion selbst in Dosierungen von 3,5 g/Tag bei gesunden Probanden nicht hemmt, obwohl es genauso gut antiinflammatorisch wirkt wie ASS [26]. Während In-vitro-Experimente eine Hemmwirkung der Glukokortikoide auf die Prostaglandinsynthese gezeigt hatten, konnte dies bei Probanden selbst in Dosierungen, die ein Cushing-ähnliches Bild auslösten, nicht bestätigt werden [27].

Die kürzliche zufällige Entdeckung zweier verschiedener Zylooxygenasen [28, 29], jetzt als COX-1 und COX-2

bezeichnet, erlaubte, diese Widersprüche aufzuklären, und hat als weitreichende Konsequenz zur Entwicklung einer neuen Generation von NSAR geführt [30].

COX-1 ist das physiologischerweise vorhandene Enzym, welches für eine Reihe von grundlegenden physiologischen Funktionen verantwortlich ist. Zu diesen zählt die Regulation des peripheren Widerstandes, des renalen Blutflusses und der renalen Natriumelimination. Seine Hemmung kann zu Nierenversagen, Natriumretention und Verlust der pharmakologischen Kontrolle des Blutdrucks bei Hypotonikern führen. COX-1 ist für die Thromboxan A₂-Synthese der Blutplättchen verantwortlich. Weiterhin produziert COX-1 die zytoprotektiv wirksamen Prostaglandine der Magen- und Darmwand. COX-2 ist physiologischerweise nicht oder nur in geringer Menge vorhanden. Eine Ausnahme bildet wahrscheinlich die während der Schwangerschaft gesteigerte Prostaglandinsynthese des Amnions, die über COX-2 vermittelt wird. Die COX-2-Synthese wird im Verlauf pathophysiologischer Prozesse durch verschiedene Mediatoren, wie Interleukin 1, Tumornekrosefaktor α , TGF β , Fibroblastenwachstums- und andere Wachstumsfaktoren sowie Endotoxin, induziert. Diese Induktion ist mittlerweile in einer Vielzahl von Zellen wie Monozyten, Synovialzellen, Chondrozyten, glatten Muskelzellen, Mensangialzellen und Endothelzellen nachgewiesen worden [30]. Diese Befunde legen nahe, daß die bei der Entzündungsreaktion gesteigerte Prostaglandinproduktion auf die Induktion von COX-2 zurückzuführen ist.

Die erste Gruppe, die die pharmakotherapeutischen Möglichkeiten, die sich durch die Entdeckung von COX-1 und COX-2 andeuteten, erkannte, war die von Needleman, die fand, daß Glukokortikoide die Induktion von COX-2 hemmen [31]. Glukokortikoide sind hervorragend antiinflammatorisch wirksam, sie verursachen keine Magengeschwüre (nur bei Hochrisikopatienten, die auch sonst eine sehr hohe Inzidenz von Magengeschwüren haben, geht die Gabe von Steroiden gelegentlich mit Magengeschwüren einher), sie hemmen die Plättchenaggregation nicht und sie haben keine klinisch wesentlichen Wirkungen auf die Nierenfunktion.

In rascher Reihenfolge wurde eine ganze Batterie von Testverfahren zur Messung verschiedener Medikamente auf die COX-1- und COX-2-Aktivität etabliert. Zu diesen zählt die Klonierung und Reindarstellung der Enzyme, die Transfektion der klonierten Enzyme, die Stimulation der Expression in verschiedenen Zellsystemen, bei intakten Tieren, menschlichem Blut ex vivo und schließlich im menschlichen Organismus in vivo [32, 33]. Von diesen Verfahren hat sich das isolierte Enzym am unzuverlässigsten herausgestellt und Ganzzellsysteme erwiesen sich als deutlich aussagekräftiger.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich wie folgt zusammenfassen [32]:

Indometacin und Piroxicam hemmen überwiegend COX-1, während Ibuprofen und Diclofenac etwa gleich stark auf COX-1 und COX-2 wirken. Paracetamol scheint bloß eine schwache Wirkung auf COX-1 und keine auf COX-2 auszuüben, was in gutem Einklang mit seiner Unwirksamkeit auf die Thrombozytenaggregation steht. Interessanterweise ist Salicylat 20fach weniger auf COX-1 wirksam als ASS, aber halb so wirksam gegen COX-2. Damit wird erkennbar, daß Salicylat ein relativ spezifischer Hemmer von COX-2 ist [32, 34]. In der Tat hemmt Salicylat die Plättchenaggregation nicht, es ist besser magenverträglich als ASS und es löst das Analgetika-Asthma nicht aus. ASS in niedriger Dosierung ist ein selektiver COX-1-Inhibitor, weil sie in dieser Dosierung praktisch ausschließlich die Plättchentromboxansynthese, ein COX-1-abhängiger Syntheseschritt, hemmt.

Es ergeben sich zwei wichtige Konsequenzen aus dem bisherigen Befund:

a) Eine neue Klassifikation der NSAR ist aufgestellt worden, die statt der bisher üblichen Einteilung nach chemischen Verwandtschaften eine Einteilung nach Wirkungen auf Funktion von Blutplättchen und Nebenwirkungen zugrunde legt [32]. Für den Kliniker ist es wichtig zu wissen, in welche Kategorie ein bestimmtes NSAR klassifiziert wird: Geringe oder fehlende COX-1-Hemmung führt dazu, daß das NSAR die Plättchenaggregation nicht hemmt. Das ist wichtig für den Operateur und für den Internisten, der mit einem Patienten mit einem Blutungsübel konfrontiert ist. Fehlende COX-1-Inhibition hat auch Konsequenzen mit Bezug auf die Nierenfunktion, da der überwiegende Anteil der renalen Prostaglandine über COX-1 synthetisiert wird [23]. Weiterhin sind Medikamente, die COX-1 nicht oder wenig beeinflussen, frei von den Interaktionen mit Diuretika, ACE-Inhibitoren, β -Rezeptorenblockern und Lithium. Medikamente, die in diese Kategorie fallen, sind Paracetamol, Salicylat und Di-Salicylat sowie die neuen selektiven und hochselektiven COX-2-Inhibitoren. Von ihnen sind die nicht-spezifischen COX-Inhibitoren wie Indometacin und Diclofenac zu unterscheiden, die erwähnte Pharmakointeraktion zeigen. Kenntnisse über die Zugehörigkeit eines NSAR zu der einen oder anderen Kategorie ist wichtig bei der Behandlung von Patienten mit Asthma, Hypertonie, Zyklothymie mit Lithiumtherapie, Nieren- und Leberinsuffizienz und Blutungsübeln.

Eine Vielzahl von Studien hat sich mit der Frage befaßt, ob es Unterschiede zwischen den verschiedenen NSAR mit Bezug auf ihre gastrointestinale Unverträglichkeit gibt. Unbestritten ist, daß Paracetamol und Salsalat weniger derartige unerwünschte Wirkungen hervorrufen als Indometacin und Diclofenac. Dies steht in guter Übereinstimmung mit einer COX-1-aussparenden Wirkung und erhaltenerer gastrointestinaler Prostaglandinproduktion bei Paracetamol und Salsalat. Auch haben Metaanalysen gezeigt, daß die klinisch relevanten schweren gastrointestinalen Komplikationen (transfusionsbedürftige obere Gastrointestinalblutung, Perforation oder Tod) am seltensten nach Ibuprofen, aber viel häufiger nach Indometacin und Piroxicam auftreten [34, 35]. Diese Daten entsprechen weitgehend den Befunden über relative Wirkungen auf COX-1 und COX-2 und untermauern das Konzept der Entstehung von gastrointestinaler Schädigung durch COX-1-Inhibition.

b) Die pharmazeutische Industrie hat die Möglichkeit erkannt, durch Synthese selektiver COX-2-Inhibitoren die Anzahl unerwünschter Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt und die Niere zu reduzieren. Zahlreiche Medikamente befinden sich in verschiedenen Stadien der klinischen Entwicklung. Meloxicam ist eine Substanz, welche bei der Ratte und bei isolierter menschlicher COX-1 und COX-2 eine gegenüber Piroxicam etwa 100fache Präferenz für COX-2-Hemmung zeigte. Bei Untersuchungen an gesunden Probanden hatte Meloxicam in antirheumatischer Dosierung keinerlei Wirkung auf die Plättchentromboxansynthese oder die Plättchenaggregation, womit bewiesen ist, daß es keine COX-1-Hemmung hervorruft. Auch die renale Prostaglandinproduktion wurde durch Meloxicam nicht reduziert, während die Vergleichssubstanz, Indometacin, die Plättchentromboxansynthese und -aggregation hemmte und die renale Prostaglandinsynthese halbierte [36]. Die alles entscheidende Frage nämlich, ob Meloxicam nun tatsächlich weniger unerwünschte gastrointestinale Wirkungen hat als andere NSAR, wurde in ausgedehnten klinisch-pharmakologischen Untersuchungen geprüft [37]. Es zeigte sich in einer gepoolten Analyse von über 4000 Patienten aus Doppelblind-Studien an Patienten mit rheumatoider Arthritis und aktivierter Arthrose, daß

Meloxicam etwa halb so viele gravierende unerwünschte Wirkungen (Perforation, Ulceration und Blutung) am Magen-Darm-Trakt hervorruft wie Piroxicam oder Naproxen. Auch bei den übrigen unerwünschten Wirkungen wie Dyspepsie, Magenschmerzen oder Ausscheiden aus der Studie wegen gastrointestinaler Unverträglichkeit erwies sich Meloxicam als Piroxicam, Naproxen oder Diclofenac überlegen [37]. Zahlreiche weitere selektive und hoch selektive COX-2-Inhibitoren, letztere mit einer Selektivität von 1000 und mehr, werden in der nächsten Zukunft in die klinische Prüfung gelangen. Es steht zu erwarten, daß aus ihnen sicherere Medikamente hervorgehen werden, wie es am Beispiel von Meloxicam bereits gezeigt wurde. Darüber hinaus ist zu erwarten, daß diese Medikamente auch als Analgetika Einsatz finden werden, wodurch sehr vielen Patienten eine verbesserte Therapie zugute kommen wird.

4. Literatur

[1] Bergström, S., Sjövall, J., *Acta Chem. Scand.* **14**, 1071 (1960) – [2] Bergström, S., Danielsson, H., Samuelsson, B., *Biochim. Biophys. Acta* **90**, 207 (1963) – [3] Hamberg, M., Samuelsson, B., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **70**, 899 (1973) – [4] Hamberg, M., Svensson, J., Samuelsson, B., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **72**, 2994 (1975) – [5] Samuelsson, B., in: S. Bergström, S. Bernhard (eds.), *First Int. Congress on Prostaglandins. Advances in the Biosciences*, Vol. 9, p. 7, Pergamon Press-Vieweg Oxford (1973) – [6] Frölich, J. C., Sweetman, B. J., Carr, K. et al. *Life Sci* **17**, 1105 (1975) – [7] Frölich, J. C., Sweetman, B. J., Carr, K. et al. *Prostaglandins* **10**, 185 (1975) – [8] Smith, J. B., Willis, A. L., *Nature* **231**, 235 (1971) – [9] Rudofsky, G., in: *Prostaglandin E₁, Wirkungen und therapeutische Wirksamkeit*, Heidrich, H., Böhme, W. Rogatti (Hrsg.), S. 103–111, Springer-Verlag, Heidelberg (1988) – [10] Linet, O. I., Ogrinc, F. G., *N. Engl. J. Med.* **334**, 873 (1996) – [11] Barst, R. J., *Ann. Int. Med.* **121**, 409 (1994) – [12] Craven, L. L., *Miss. Valey Med. J.* **75**, 38 (1953) – [13] ISIS-2 Collaborative Group, *Lancet* **II**, 349 (1988) – [14] Antiplatelet Trialist's Collaboration, *Br. Med. J.* **296**, 320 (1988) – [15] Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group, *N. Engl. J. Med.* **321**, 129 (1989) – [16] Küster, L. J., Frölich, J. C., *Prostaglandins* **32**, 415 (1986) – [17] Rosenkranz, B., Frölich, J. C., *Prostaglandins Leukotrienes Med.* **19**, 289 (1985) – [18] Frölich, J. C., Wilson, T. W., Sweetman, B. et al., *J. Clin. Invest.* **55**, 763 (1975) – [19] Böger, R. H., Bode-Böger, S. M., Gutzki, F. M. et al., *Clin. Sci.* **84**, 517 (1993) – [20] Holgate, S. T., Bradding, P., Sampson, A. P., *J. Allergy Clin. Immunol.* **98**, 1 (1996) – [21] Diamant, Z., Rimmer, M. C., Van der Veen, H. et al., *Allergy Clin. Immunol.* **95**, 42 (1995) – [22] Entzian, P., in: *Praktische Arzneitherapie*, J. C. Frölich, W. Kirch (Hrsg.), S. 217–235, Gustav Fischer Ver-

lag, Stuttgart (1996) – [23] Frölich, J. C., Stichtenoth, D. O., in: *Improved Non-steroid Anti-inflammatory Drugs – COX-2 Enzyme Inhibitors*, J. Vane, J. Botting, R. Botting (eds.), pp. 203–228, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht–Boston etc. (1996) – [24] Vane, J. R., *Nature* **231**, 232 (1971) – [25] Walker, L. A., Frölich, J. C., *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **107**, 1 (1987) – [26] Rosenkranz, B., Fischer, C., Frölich, J. C., *Br. J. Clin. Pharmacol.* **21**, 309 (1986) – [27] Rosenkranz, B., Náray-Fejes-Tóth, A., Fejes-Tóth, G. et al., *Clin. Sci.* **68**, 681 (1985) – [28] Xie, W., Chipman, J. G., Robertson, D. L. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **88**, 2692 (1991) – [29] Kujubu, D. A., Fletcher, B. S., Varnum, B. C. et al., *J. Biol. Chem.* **266**, 12866 (1991) – [30] Frölich, J. C., *Ann. Rheum. Dis.* **54**, 942 (1995) – [31] Fu, J.-Y., Masferrer, J. L., Seibert, K. et al., *J. Biol. Chem.* **265**, 16737 (1990) – [32] Frölich, J. C., *Trends Pharmacol. Sci.* **18**, 30 (1997) – [33] Mitchell, J. A., Akarasecnont, P., Thiemermann, C. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 11693 (1994) – [34] Gabriel, S. E., Jakimainen, L., Bombardier, C. et al., *Ann. Intern. Med.* **115**, 787 (1991) – [35] Kaufman, D. W., Kelly, J. P., Sheehan, J. E. et al., *Clin. Pharmacol. Ther.* **53**, 485 (1993) – [36] Stichtenoth, D., Wagner, B., Frölich, J. C., *J. Invest. Med.* **45**, 44 (1997) – [37] Distel, M., Mueller, C., Bluhmki, E. et al., *Br. J. Pharmacol.* **35** (Suppl. 1), 68 (1966)

Korrespondenz: Prof. Dr. med. Jürgen C. Frölich, Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover, D-30623 Hannover

Hypertonie und Niere

Eberhard Ritz

Medizinische Universitätsklinik, Sektion Nephrologie (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Eberhard Ritz), Heidelberg

Zusammenfassung

In den letzten 30 Jahren fand ein dramatischer Paradigmenwandel in den Vorstellungen über die Beziehung zwischen Hypertonus und Progression der Nierenkrankheiten statt. Während noch vor 30 Jahren die Vorstellung weit verbreitet war, eine Blutdruckerhöhung sei für die Niere zur Aufrechterhaltung der Funktion notwendig („Erfordernishochdruck“), steht heute fest, daß eine Blutdruckerhöhung der wichtigste Faktor für die Progredienz der Niereninsuffizienz ist. Neuere Beobachtungen zwingen, die Vorstellungen über den adäquaten Zielblutdruck unter Therapie radikal zu revidieren. Sie zeigen auch, daß spezifische Antihypertensivklassen (ACE (angiotensin converting enzyme)-Hemmer, Kalzium-Antagonisten) hinsichtlich der Progressionshemmung alternativen Antihypertensiva überlegen sind (Nephroprotektion).

Summary

Hypertension and the Kidney

In the past 30 years, the paradigms to explain the relation between hypertension and progression of renal disease have changed in a dramatic fashion. Thirty years ago it was believed that high blood pressure was necessary to permit the damaged kidney to maintain its function. In contrast, today solid evidence is available that blood pressure is the most important factor accelerating progressive loss of renal function. Furthermore, on the basis of recent observations, target blood pressure during antihypertensive therapy has been substantially lowered. Finally, it could be documented that for interfering with progressive loss of renal function, ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitors and calcium channel blockers are superior to alternative antihypertensive agents (nephroprotection).

Key words Antihypertensives · Hypertension · Kidney

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 47 (II), 1297–1301 (1997)

1. Blutdruck und Progression

Die Kenntnis, daß der arterielle Blutdruck bei Nierenkrankheiten erhöht ist, geht auf Richard Bright zurück [1] und ist seit langem Allgemeingut der Medizin. Bezüglich der Auswirkungen des erhöhten Blutdrucks auf die Nierenfunktion haben sich allerdings die Vorstellungen im Laufe der Dekaden stark gewandelt. Paul Dudley White schrieb in seinem Standardlehrbuch „Heart Disease“ noch 1931: „The treatment of the hypertension itself is a difficult and almost hopeless task in the present state of our knowledge and, in fact, for aught we know, the hypertension may be an important compensatory mechanism which should not be tampered with, even were it certain that we could control it.“ Diese Auffassung schlug sich in der deutschsprachigen Literatur in dem Begriff „Erfordernishochdruck“ nieder. Das Konzept, daß ein erhöhter Druck für die Niere notwendig ist, fand eine scheinbare Bestätigung durch die Beobachtung, daß nach medikamentöser Blutdrucksenkung häufig, vor allem bei Fällen mit maligner Hypertonie, eine Erhöhung der Serum-Kreatinin-Konzentration beobachtet wurde.

Wie ist der heutige Stand der Diskussion?

In der Genese der renoparenchymalen Hypertonie ist die Niere Täter und Opfer [2]. Bereits in frühen Stadien der Nierenerkrankung [3] ist der Blutdruck erhöht und steht in Korrelation zur Geschwindigkeit der Kreatinin-Erhö-

hung; dies ist noch deutlicher in fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz [4]. Selbst wenn Patienten noch normotensiv sind, ist der Blutdruck bereits höher als bei vergleichbaren nierengesunden Kontrollen [5].

Die Beziehung zwischen Blutdruck und primären renoparenchymalen Nierenerkrankungen ist allerdings komplex. So konnten Schmid et al. [6] zeigen, daß Eltern von Patienten mit Glomerulonephritis häufiger einen Hypertonus aufwiesen als Eltern nierengesunder Kontrollpersonen. Dies wäre mit der Vorstellung vereinbar, daß genetisch zu Hypertonus prädisponierte Individuen ein größeres Risiko haben, eine klinisch manifeste Nierenerkrankung zu entwickeln.

Sowohl experimentelle [7] als auch klinische [8] Beobachtungen belegen, daß die Transplantation einer genetisch zur Hochdruckentwicklung programmierten oder genetisch auf Normotonie programmierten Niere den Blutdruck erhöht resp. senkt. Es ist daher nicht verwunderlich, daß bereits geringe Änderungen der Nierenfunktion, selbst ohne Veränderung der Filterleistung (Inulin-Clearance), mit einem Blutdruckanstieg einhergehen [5, 9]. Welche Belege gibt es für die Vorstellung, daß eine Blutdruckerhöhung am chronisch progredienten Nierenfunktionsverlust (Progression) kausal beteiligt ist?

Ein interessanter Ansatz wurde von Geberth et al. [10] verfolgt. Bei autosomal dominanter Zystennierenerkrankung ist das Alter zum Zeitpunkt des Einsetzens der terminalen Niereninsuffizienz sehr gut definiert. Geberth et

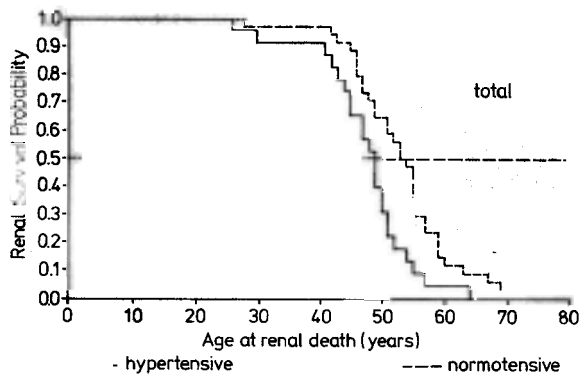


Abb. 1: Renale Überlebenswahrscheinlichkeit als Funktion des Lebensalters bei Patienten mit autosomal dominanter Nierenerkrankung. Verglichen wird das Alter zum Zeitpunkt des Eintretens der terminalen Niereninsuffizienz bei Probanden aus genetisch normotensiven und genetisch hypertensiven Familien. (Nach Ref. [10]).

al. verglichen Zystennierenpatienten, deren nicht von der Zystennierenerkrankung befallener Elternteil normotensiv war, mit Zystennierenpatienten, deren nicht von der Zystennierenerkrankung befallener Elternteil hypertensiv war. Bei letzteren gesellte sich also zur genetischen Anlage zur Zystennierenerkrankung vermutlich noch eine genetische Anlage zur essentiellen Hypertonie hinzu. Wie in Abb. 1 gezeigt, war das mediane Alter zu Beginn der Nierensatztherapie bei positiver Familienanamnese für primäre Hypertonie signifikant geringer als bei Fehlen einer entsprechenden Familienanamnese (49 Jahre, Bereich 26–64 im Vergleich zu 54 Jahre, Bereich 28–82; $p = 0,03$).

Frühere unkontrollierte [11, 12] und neuere kontrollierte Untersuchungen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie zeigen, daß antihypertensive Intervention die Geschwindigkeit des renalen Filtratverlusts abschwächt. Das gleiche gilt für neuere kontrollierte Untersuchungen an Patienten mit nicht-diabetischer Nierenerkrankung [13, 14]. Diese Beobachtungen sind nur so zu deuten, daß die Blutdruckerhöhung kausal am chronisch fortschreitendem Nierenfunktionsverlust beteiligt ist.

Diese Studien belegen eindrücklich die klarsichtig formulierte, aber später halb vergessene Vorstellung des Nestors der deutschen Hochdruck- und Nierenforschung, Franz Volhard, der bereits 1923 schrieb: „Damit gewinnt der Hochdruck ein ... hinausragende Bedeutung für die unheimlichste und bisher noch ganz ungeklärte Eigenschaft dieser Nierenerkrankungen, ihre Chronizität und ihre Progredienz.“

Wir haben einen unglücklichen Zirkel vor uns: ... Gefäßveränderungen in der Niere unterhalten und steigern den Blutdruck so lange, bis ein Element der Niere nach dem anderen zugrundegegangen ist ... und das Stadium der Niereninsuffizienz hereinbricht“ [15]. Sowie anlässlich des Vortrages bei der Senckenberg'schen Gesellschaft 1928: „Die Blutdrucksteigerung ist, seit man ihre große Bedeutung für die Fernwirkungen der Nierenerkrankungen erkannt hat, zu dem Kernproblem der ganzen Nierenpathologie geworden ...“

Eine wirkliche Lösung des Problems der Blutdrucksteigerung würde einen ungeahnten Fortschritt auf dem Gebiet der Nierenerkrankungen wie der Blutdruckkrankheit bedeuten. Aber der Weg dahin ist ungemein schwierig.“

2. Zielblutdruck unter antihypertensiver Behandlung des nierenkranken Patienten

Nicht nur bezüglich der Indikation zur Blutdrucksenkung wurden wir in den vergangenen Jahren Zeugen eines radikalen Wandels der Vorstellungen. Das gleiche

gilt auch bezüglich des anzustrebenden Zielblutdrucks. Was ist bei nierenkranken Patienten der optimale Blutdruck unter Therapie?

Zumindest bei vorgeschädigter Niere müssen bisherige Empfehlungen deutlich nach unten revidiert werden. Was für den Patienten mit einer Erkrankung der Niere gilt, hat wahrscheinlich auch Implikationen für den Patienten mit Erkrankung anderer Zielorgane, z. B. für den Diabetiker mit proliferativer Retinopathie [16]. Wie in Tab. 1 gezeigt, tritt eine progrediente proliferative Retinopathie bei Typ I Diabetikern praktisch nur dann auf, wenn der diastolische Blutdruck über 70 mmHg liegt.

Eine interessante Beobachtung wurde von Mogensen [17] berichtet. In einer retrospektiven Untersuchung analysierte er den jährlichen prozentualen Zuwachs der Albuminurie als Funktion des mittleren arteriellen Blutdrucks. Bei einem mittleren arteriellen Blutdruck von 107 mmHg (entsprechend etwa 140/90 mmHg oder der oberen Grenze der Normtonie nach WHO) betrug der jährliche Albuminurie-Zuwachs 25 %. Erst bei MAP-Werten unter 95 mmHg, also deutlich unterhalb der Normschwelle, kam es im statistischen Mittel nicht mehr zum progredienten Zuwachs der Albuminurie.

Eigene Untersuchungen [5] belegen, daß bei primären glomerulären Erkrankungen selbst dann, wenn der Blutdruck noch im Normbereich liegt, der 24-Stunden-Blutdruck bereits hochsignifikant höher ist als bei Kontrollpersonen gleichen Alters, gleichen Geschlechts und gleichen body mass index (Tab. 2). Diese Blutdruckerhöhung ist biologisch relevant, die bereits bei diesen formal noch normotensiven Patienten eine Dickenzunahme des linksventrikulären Septums und eine verminderte linksventrikuläre Compliance (erkennbar anhand des niederen E/A-Quotienten) vorliegt. Der Einfluß von Blutdruckwerten im Bereich der Normtonie nach WHO auf den progredienten Nierenfunktionsverlust wird durch Untersuchungen an Nierentransplantat-Empfängern [18] belegt. Die Empfänger, bei denen ein Jahr nach Nierentransplantation das Serum-Kreatinin noch normal war und anamnestisch keine antihypertensive Behandlung notwendig war, lag die 6-Jahre-Transplantatfunktionsrate dann, wenn der diastolische Blutdruck weniger als 60 mmHg betrug, um fast 15 % besser als dann, wenn der diastolische Blutdruck 90 mmHg betrug.

Tab. 1: Diastolischer Blutdruck und progrediente proliferative Retinopathie bei Typ I-Diabetes [16].

Diastolischer Blutdruck (mmHg)	Patientenzahl	Patienten mit progredienter proliferativer Retinopathie (%)
< 70	54	3
71–89	40	35
> 80	57	32

Tab. 2: Frühzeitiger Blutdruckanstieg bei primärer Glomerulonephritis-Befunde bei Patienten mit IgA-Glomerulonephritis mit Normtonie, normaler Inulin-Clearance und nicht-nephrotischer Proteinurie [6].

	Gelegenheitsblutdruck ^{a)} (mmHg)	24-Std.-Blutdruck (mmHg)	LV-Septumdicke (mm)	E/A-Quotient ^{b)}
IgA-Glomerulonephritis (n = 20)	95 (83–105)	93 (82–100)	9.0 (7.0–12.0)	1.77 (1.03–2.42)
Matched controls (n = 20)	90 (75–110)	81.5 (78–96)	8.0 (7.9–9.5)	2.29 (1.6–3.19)
p	0.02	0.0005	0.001	0.0003

a) MAP (mean arterial pressure). b) Transmitrale Einstromgeschwindigkeit, Quotient: early diastolic inflow/atrial contraction.

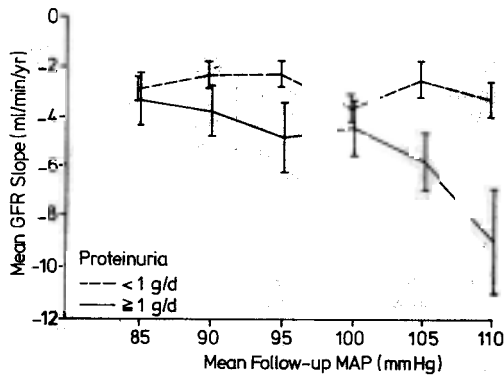


Abb. 2: Mittlerer Abfall des Glomerulumfiltrats (Ordinate) als Funktion des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) unter Verlaufsbeobachtung mit antihypertensiver Therapie bei Patienten ohne und mit höhergradiger (> 1g/24 h) Proteinurie. (Nach Ref. [19]).

Die Frage, ob der Zielblutdruck auf Werte deutlich unterhalb der Normtonie nach WHO abgesenkt werden sollte, konnte nur durch kontrollierte prospektive Studien mit antihypertensiver Intervention geklärt werden. Nach Peterson et al. [19] betrug bei Patienten mit unterschiedlichen Formen von Nierenerkrankungen mit Proteinurie über 1 g täglich der Filtratverlust etwa 9 ml/min/Jahr wenn der mittlere arterielle Druck bei 107 mmHg lag, d. h. etwa 140/90 mmHg. Hingegen wiesen Patienten, deren mittlerer arterieller Blutdruck auf Werte unter 90 mmHg gesenkt wurde, einen Filtratverlust von lediglich etwa 3 ml/min/Jahr auf. Dies entspräche einem Unterschied in dem zu erwartenden Zeitraum bis zur Dialysepflichtigkeit von etwa 9 Jahren zu 27 Jahren.

Es stellt sich die Frage: Warum sind Nierenkranke so extrem empfindlich gegen Blutdruckerhöhung im normotensiven Bereich, während bei Patienten mit essentieller Hypertonie eine hochgradige Blutdrucksteigerung über Jahre und Jahrzehnte vorliegen kann, ohne daß sich eine Albuminurie oder andere Zeichen einer Nierenfunktionsstörung einstellen. In experimentellen Nierenschädigungsmodellen ist die renale Autoregulation gestört und die präglomeruläre Gefäßstrecke vasodilatiert [20]. Infolgedessen muß sich ein größerer Anteil des Aortendrucks in das glomeruläre Gefäßbett fortpflanzen (Abb. 2), und so zu einer „glomerulären Hypertonie“ führen. Dies mag erklären, weshalb selbst normotensive Diabetiker, bei denen die Nieren vasodilatiert sind, eine Albuminurie und Glomerulosklerose entwickeln. Aus dem Gesagten muß logisch abgeleitet werden, daß bereits bei normotensiven Diabetikern eine antihypertensive Behandlung indiziert ist, wenn eine Mikroalbuminurie eine glomeruläre Schädigung beweist. Diese Forderung wurde explizit von einem Experten-Panel vertreten, wobei wegen der noch zu besprechenden nephroprotektiven Eigenschaften der primäre Einsatz von ACE (angiotensin converting enzyme)-Hemmern empfohlen wurde.

3. Medikamentenauswahl bei der antihypertensiven Therapie des Nierenpatienten

Noch vor wenigen Jahren [21] wurde der Hypertonus bei Nierenerkrankungen auf die Kombination von erhöhtem Kochsalzbestand (infolge gestörter renaler Natrium-Ausscheidung) und unangemessener Aktivierung des Reninsystems (infolge fokaler Ischämie der Niere) zurückgeführt. Das Wort Sympathikus wurde in diesem Zusammenhang überhaupt nicht erwähnt.

Auch hier wurden wir Zeugen, wie sich ein neues Paradigma etablierte und ein neues Rationale für den Einsatz altbekannter Medikamente lieferte.

In der Niere liegen Mechanorezeptoren und Chemorezeptoren vor, deren afferente Signale den Sympathikus aktivieren [22]. Experimentell wurde gezeigt, daß dorsale Rhizotomie, also Deafferentierung, den Hypertonus nach subtotaler Nephrektomie weitgehend verhindert [23]. Andererseits konnte Converse et al. [24] mit Hilfe der Mikroneurographie belegen, daß bei terminalen niereninsuffizienten Patienten der Sympathikus aktiviert ist. Dies wurde zwischenzeitlich selbst für Zystennierenträger mit normaler Nierenfunktion bewiesen. Bei binephrektomierten Dialysepatienten fanden Converse et al. normale Sympathikusaktivität, was darauf hinweist, daß die Sympathikusaktivierung auf intrarenale Signale zurückzuführen ist. Die gesteigerte Sympathikusaktivität erklärt zwanglos, weshalb pharmakologische Blockade des Sympathikus [25, 26], speziell die Behandlung mit Clonidin oder Nachfolgepräparaten, bei Nierenpatienten den Blutdruck hocheffektiv senkt. Eigene noch unveröffentlichte Beobachtungen deuten darauf hin, daß der gesteigerten Sympathikusaktivität auch eine wichtige Rolle in der Progression der Niereninsuffizienz zukommt.

Welche Antihypertensiva sollen primär bei der Behandlung des hypertensiven Patienten mit progredienter Nierenfunktionsverschlechterung zum Einsatz kommen? Die Diskussion wurde hier in den letzten Jahren beherrscht von dem Konzept der nephroprotektiven Eigenschaft von ACE-Hemmern, d. h. der Vorstellung, daß ACE-Hemmer die Progression stärker verzögern, als durch deren blutdrucksenkende Eigenschaften erklärt werden kann. In dem Schlüsselexperiment von S. Anderson [27] wurden Ratten mit experimenteller Nierenschädigung entweder eine antihypertensive Dreifachtherapie mit Rauwolfia, Hydralazin und Hydrochlorothiazid oder der ACE-Hemmer Enalapril gegeben. Der deutlich erhöhte mittlere arterielle Blutdruck wurde mit beiden antihypertensiven Protokollen gleich stark gesenkt. Wohl wegen ihres vasodilatierenden Effekts am Vas efferens führten ACE-Hemmer, nicht jedoch die Dreifachtherapie, auch zu einer Absenkung des glomerulären Kapillardrucks. Dem ging eine Verminderung der Proteinurie und der Glomerulosklerose-Entwicklung parallel (Tab. 3). Die Beobachtung, daß die ACE-Hemmer selektiv den glomerulären Kapillardruck beeinflussten, führte zunächst zu der Vorstellung, daß deren spezifische nephroprotektive Effekt allein durch Änderung der glomerulären Druckverhältnisse zu erklären sei. Es besteht heute jedoch kein Zweifel mehr, daß ACE-Hemmer auch wichtige nicht-hämodynamische Effekte auf die Niere haben, z. B. auf den Glukosaminoglykan-Bestand der Basalmembran (welcher die Elektronegativität und damit die Funktion einer elektrischen Barriere zur Repulsion von polyanionischem Albumin bedingt), auf glomeruläres Wachstum, auf Wachstum von Tubuli, auf die Entwicklung einer interstitiellen Fibrose u. a. m. [28]. Es überrascht daher nicht, daß am Modell der subtotalen Nephrektomie Amann et al. [29] fanden, daß Enalapril-

Tab. 3: Unterschiedliche Effekte der Senkung des systemischen Blutdrucks mit konventionellen Antihypertensiva und mit ACE-Hemmern an einem renalen Schädigungsmodell [27].

	MAP ^{a)} (mmHg)	GCP ^{b)} (mmHg)	Proteinurie (mg/Tag)	Glomerulosklerose (%)
Unbehandelt	158 ± 8	68 ± 2	95 ± 8	22.5 ± 4.4
Rauwolfia + Hydralazin + Hydrochlorothiazid	107 ± 2	65 ± 1	108 ± 8	24.5 ± 1.5
Enalapril	107 ± 3	53 ± 1	20 ± 2	1.4 ± 0.2

^{a)} Mean arterial pressure. ^{b)} Glomerular capillary pressure.

Tab. 4: Einfluß von Enalapril-Behandlung auf Glomerulusgröße und Glomeruluszellen nach subtotaler Nephrektomie [28].

	Solvens		Enalapril	
	Schein-Op.	SNX	Schein-Op.	SNX
Glomeruluszahl ($\times 10^3$)	44.9 ± 5.8	10.0 ± 2.0	42.5 ± 5.0	9.0 ± 1.8
Glomerulosklerose-Index (%)	0.8 (0-12)	50.7 (30-112)	4.1 (0.8-15)	12.3* (3-42)
Glomerulusvolumen ($\mu\text{m}^3 \times 10^6$)	2.69 ± 0.16	6.51 ± 0.71	2.45 ± 0.16	4.7* ± 0.6
Mesangialzellen pro Glomerulus	784 ± 15	1911 ± 549	792 ± 90	1128* ± 178

8 Tiere pro Gruppe; * $p < 0.02$, SNX vs. SNX + Enalapril.

Table 5: Progredienz der Albuminurie bei mikroalbuminurischen Typ I-Diabetikern unter Captopril – prospektive Placebo-kontrollierte multizentrische Studie [31].

	Progredienz der Albuminurie
Placebo	21.9 %
Captopril	7.2 %
- Risiko-Reduktion	69 %
- Risiko-Reduktion mit Korrektur für Blutdruckdifferenz	63 %

$p < 0.004$

Behandlung nicht nur zu vermindertem Glomeruloskleroseindex, sondern auch zu geringerem Glomerulusvolumen und geringerer Mesangialzellzahl führte (Tab. 4). Besonders eindrucksvoll sind Beobachtungen an einem Nierenschädigungsmodell ohne primäre Glomerulusschädigung und ohne bekannte Störung der renalen Hämodynamik [30]: Unter Enalapril-Behandlung kam es nach Ureterenligatur zu einer deutlich geringeren Expression der messenger RNS für die Alpha-1-Kette des Typ IV Kollagens, eines Schlüsselschritts in der Genese der interstitiellen Fibrose.

Gibt es nun Belege, daß auch am Patienten ACE-Hemmer nephroprotektiv wirken? Die Albuminurie stellt einen allgemein akzeptierten Surrogatmarker für glomeruläre Schädigung dar. In einer prospektiven multizentrischen Studie konnte Viberti et al. [31] belegen, daß die Albuminurie unter Captopril-Behandlung im Vergleich zu Placebo signifikant weniger progredient war (Tab. 5). Dies ist deshalb so bedeutsam, weil bei mikroalbuminurischen Patienten noch kein Filtratverlust auftritt. Die prophylaktische Behandlung in diesem Frühstadium läßt hoffen, daß das Stadium des Filtratverlustes verhindert oder zumindest verzögert wird [17]. Dies bedeutet, daß normotensive mikroalbuminurische Diabetiker bereits in einem Stadium mit ACE-Hemmern behandelt werden sollen, wenn noch kein Filtratverlust eingesetzt hat – renale Prävention bei nicht-hypertensiven Patienten! Wie differenziert Akuteffekte von ACE-Hemmern auf die Nierenfunktion interpretiert werden müssen, zeigt eindrucksvoll die Untersuchung von Björck et al. [32] an Patienten mit Typ I-Diabetes und Niereninsuffizienz. Bei gleich intensiver Blutdrucksenkung trat in den ersten 6 Monaten unter Enalapril im Vergleich zu Metoprolol ein wesentlich intensiverer Filtratverlust auf. Dies ist im Prinzip nicht weiter verwunderlich, wenn der ACE-Hemmer das Vas efferens dilatiert und so den glomerulären Filtrationsdruck und parallel das glomeruläre Filtrat vermindert. Dieser initiale Kreatinin-Anstieg gab ursprünglich Anlaß zu ausgeprägter Verunsicherung und führte dazu, daß vom Einsatz der ACE-Hemmer abgeraten wurde. Paradoxerweise zeigen neuere Untersuchungen [33], daß die Patienten, bei denen initial ein besonders ausgeprägter Filtratverlust und eine besonders aus-

geprägte Reduktion des Filtrats auftritt, langfristig eine besonders ausgeprägte Progressionsverzögerung erfahren. Die Beobachtung illustriert, daß von akuten renalen Funktionsveränderungen nicht voreilig auf langfristige renale Wirkungen geschlossen werden darf.

Ein interessantes Beispiel der Interaktion zwischen Genetik und pharmakologischem Effekt wurde von Yoshida et al. [34] berichtet. Homozygote Merkmalsträger D/D für einen Polymorphismus im Intron 16 des Angiotensin-Konversionsenzyms zeigten unter ACE-Hemmer einen besonders ausgeprägten Abfall der Proteinurie. Bei homozygoten Merkmalsträgern D/D wird angenommen, daß die Gewebs-ACE-Spiegel und die lokalen intrarenalen Angiotensin II (ANG II)-Konzentrationen höher sind als bei Heterozygoten (D/I) resp. Homozygoten für das Allel I/I. Dieser Befund bedarf allerdings noch der Bestätigung.

So eindrucksvoll derartige experimentelle Untersuchungen und Akutbeobachtungen sind, so wenig kann im Zeitalter beweisorientierter Medizin (evidence based medicine) darauf verzichtet werden, daß der Beweis für Nephroprotektion in prospektiven Langzeituntersuchungen zu erbringen ist. Nachdem bereits früh retrospektive [35, 36] und kleinere prospektive [37] Untersuchungen in diese Richtung wiesen, belegten große prospektive Untersuchungen definitiv, daß ACE-Hemmer die Progression verzögern. Anzuführen sind die Studie von Lewis et al. [38] an Typ I-Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion und die neuere Studie von Maschio et al. [39] an Patienten mit unterschiedlichen primären Nierenerkrankungen und progredientem Nierenfunktionsverlust. In beiden Untersuchungen wurden die Patienten zunächst mit alternativen Antihypertensiva auf angenähert normotensive Blutdruckwerte eingestellt und dann als sogenannte „add-on“-Therapie zusätzlich Captopril [38] resp. Benazepril [39] verabfolgt. Der Endpunkt, d. h. Verdoppelung des Serum-Kreatinins (entsprechend einer Halbierung des Glomerulusfiltrats) wurde bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, signifikant seltener beobachtet. Entsprechend beobachteten auch Maschio et al. [39], daß unter Benazepril ein Endpunkt etwa um 50 % seltener erreicht wurde (Abb. 3).

Mit der Einführung spezifischer Angiotensin I (ANG I)-Rezeptorblocker eröffnete sich hier eine neue Perspektive. A priori sind jedoch einige theoretische Überlegungen angebracht. Im Prinzip könnten ANG I-Blocker wesentlich effektiver sein, da ANG II nicht nur via ACE aus ANG I generiert wird, sondern unter Umgehung von ACE auch über alternative nicht-ACE-abhängige Synthesewege direkt von Renin (z. B. via Tonin, tissue plasminogen activator (tPTA), Kathepsin G) oder aus

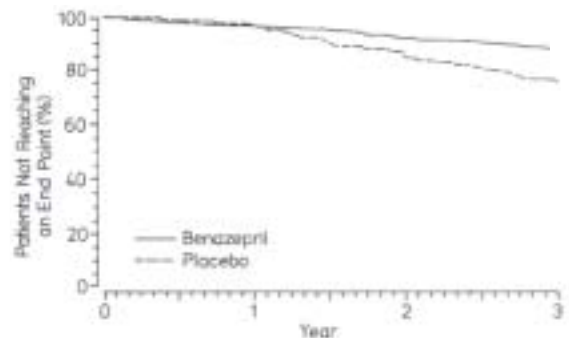


Abb. 3: Prozentsatz der Patienten ohne Verdoppelung des Serum-Kreatinins (aktuarielle renale Überlebenskurve) für Verlaufsbeobachtung über drei Jahre bei 583 Patienten mit Niereninsuffizienz unter Placebo resp. Benazepril. (Nach Ref. [39].)

ANG I (z. B. via Chymase) synthetisiert werden kann. Andererseits könnte man argumentieren, daß Rezeptorblockade über feedback-Mechanismen die Bildung von ANG II erhöht (die Befunde über Modulation des ANG I-Rezeptors, Rezeptor-message und -Bindung, sind derzeit nicht ganz eindeutig). Es bestünde so theoretisch die Gefahr, daß infolge der ANG I-Blockade der ANG II-Rezeptor ungebremst stimuliert wird. Zwar legen Befunde von Unger einen erwünschten antiproliferativen Effekt der ANG II-Stimulation nahe, aber gesichert ist ein derartiger Effekt derzeit noch keineswegs. Die Überlegung, daß die Erhöhung von ANG II unerwünscht sein könnte, führte zu dem Vorschlag, ACE-Hemmer mit ANG I-Blockern zu kombinieren. Von S. Anderson wurde hiermit an der Niere eine bessere Nephroprotektion gesehen [40], was allerdings, offensichtlich unter Verwendung von Maximaldosen durch andere nicht bestätigt wurde. Andererseits sind ACE-Hemmer relativ unspezifisch und haben Effekte, die nicht über ANG II vermittelt werden, z. B. Kumulation von Kinin und Stimulation der Prostaglandinsynthese. Sie könnten für Effekte wie glomeruläre Druckentlastung durch efferente Vasodilatation an der Niere verantwortlich sein, und dies wäre durch ANG I-Blocker nicht zu imitieren.

Angesichts der Möglichkeit derartiger a priori-Überlegungen sind direkte Beobachtungen von großem Interesse. Im direkten Wirkungsvergleich zeigte Losartan im Vergleich zu Lisinopril bei Patienten mit nephrotischer Proteinurie gleich starke antiproteinurische Wirkung [41]. Ungeklärt bleibt derzeit, ob nicht nur die akute antiproteinurische, sondern auch die langfristige progressionshemmende Wirkung beider Substanzen vergleichbar ist. Tierexperimentell ist dies offensichtlich der Fall, aber überraschende Speziesunterschiede [42] verbieten, vorbehaltlos von Verhältnissen bei einer Spezies auf eine andere zu schließen. Gegenwärtig sind zwei große Studien über Progressionshemmung mit ANG I-Blockern bei Typ II-Diabetikern mit Nephropathie im Gang. Die Antwort auf die gestellte Frage wird in wenigen Jahren vorliegen.

Von den Veranstaltern der Tagung wurde die Aufgabe gestellt, Erreichtes, Defizite und Perspektiven aufzuzeigen. Bereits die wenigen ausgewählten Beispiele belegen, was in der Nephrologie erreicht wurde und in welcher dramatischer Weise wir heute medikamentös in den früher schicksalhaften Verlauf der Nierenerkrankung eingreifen können. Defizite sind aber unübersehbar. Selbst nach adäquater Blutdrucksenkung schreitet die Niereninsuffizienz fort.

Dies weist auf die Rolle blutdruckunabhängiger alternativer Schädigungsmechanismen hin. Tierexperimente zeigen hier faszinierende neue Perspektiven, z. B. die Modulation des TGF Beta-Systems [43] oder die sehr ermutigenden Ergebnisse mit dem Einsatz von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten [44, 45].

Entgegen den Wünschen der Veranstalter möchte ich mich nicht auf das gefahrenträchtige Gebiet begeben, hier Prognosen über die Zukunft der medikamentösen Intervention in der Nephrologie zu geben, eingedenk des Satzes von Saul Bellow: „Don't make predictions, particularly not about the future.“

4. Literatur

- [1] Bright, R., in: A. Ruskin (ed.), *Classics in Arterial Hypertension*, pp. 171-174, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, IL (1836) - [2] Klahr, S., *N. Engl. J. Med.* **320**, 731 (1989) - [3] Rambašek, M., Rhein, C., Waldherr, R., *Eur. J. Clin. Invest.* **19**, 176 (1989) - [4] Hannedouche, T., Chauveau, P., Kalou, F. et al., *Clin. Nephrol.* **39**, 312 (1993) - [5] Stefanski, A., Schmidt, K. G., Waldherr, R. et al., *Kidney Int.* **50**, 1321 (1996) - [6] Schmid, M., Meyer, S., Wegner, R. et al., *Hypertension* **8**, 573 (1990) - [7] Rettig, S., Stauss, H., Folberth, C. et al., *Am. J. Physiol.* **257**, F197 (1989) - [8] Curtis, I. L., Luke, R. G., Dustan, H. P. et al., *N. Engl. J. Med.* **309**, 1009 (1983) - [9] Ritz, E., Fliser, D., Nowicki, M., in: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 2nd Edition, p. 2331, J. H. Laragh, B. M. Brenner (eds.), Raven Press, New York (1995) - [10] Geberth, S., Stier, E., Zeier, M. et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 1643 (1995) - [11] Mogensen, C. E., *Br. Med. J.* **285**, 685 (1982) - [12] Parving, H. H., Smidt, U. M., Andersen, A. R., *Lancet* **I**, 1175 (1983) - [13] Zuccheli, P., Zuccala, A., Borghi, M. et al., *Kidney Int.* **42**, 452 (1992) - [14] Klahr, S., *N. Engl. J. Med.* **320**, 864 (1989) - [15] Volhard, F., *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* **35**, 134 (1923) - [16] Janka, H., *Diabetes* **38**, 460 (1989) - [17] Mogensen, C. E., in: V. E. Andreucci, L. G. Fine (eds.), *International Yearbook of Nephrology*, p. 131, Springer, London (1992) - [18] Opelz, G., Wujciak, T., Ritz, E., *Kidney Int.* (in press) - [19] Petersen, J. C. X., Adlker, S., Burkart, J. M. et al., *Int. Med.* **123**, 754 (1995) - [20] Bidani, A. K., Schwartz, M. M., Lewis, E. J., *Am. J. Physiol.* **252**, F1003 (1987) - [21] Guyton, A. C., *Hypertension* **10**, 1 (1987) - [22] DiBona, G. F., *Hypertension* **13**, 539 (1989) - [23] Campese, V., Kojosov, E., *Hypertension* **25**, 878 (1995) - [24] Converse, R. L., Jacobsen, T. N., Toto, R. D. et al., *N. Engl. J. Med.* **327**, 1912 (1992) - [25] McGrath, B. P., Tilden, D. J., Bune, A., *Kidney Int.* **12**, 294 (1977) - [26] Schohn, D., Weidmann, P., Jahn, H. et al., *Kidney Int.* **28**, 814 (1985) - [27] Anderson, S., Renneke, H. G., Brenner, B. M., *J. Clin. Invest.* **77**, 1993 (1986) - [28] Orth, S. R., Weinreich, T., Bönisch, S. et al., *Exp. Nephrol.* **3**, 23 (1995) - [29] Amann, K., Irzyniec, T., Mall, G. et al., *J. Hypertens.* **11**, 969 (1993) - [30] Kaneto, H., Morrissey, J., Klahr, S., *Kidney Int.* **44**, 313 (1993) - [31] Viberti, G., Mogensen, C. E., Groop, L. C. et al., *JAMA* **271**, 275 (1994) - [32] Björk, S., Mulec, H., Johnsen, S. A. et al., *Br. Med. J.* **304**, 339 (1992) - [33] Apperloo, A. J., de Zeeuw, D., de Jong, P., *Kidney Int.* **45**, S174 (1994) - [34] Yoshida, H., Mimitarai, T., Kawamura, T. et al., *J. Clin. Invest.* **96**, 2162 (1995) - [35] Reisch, C., Mann, J., Ritz, E., *Dtsch. Med. Wschr.* **112**, 1249 (1987) - [36] Ruilope, L. M., Miranda, M., Morales, J. M., *Am. J. Kidney Dis.* **13**, 120 (1989) - [37] Hannedouche, T., Landais, P., Goldfarb, B., *Br. Med. J.* **309**, 833 (1994) - [38] Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Bain, R. P. et al., *N. Engl. J. Med.* **329**, 1456 (1993) - [39] Maschio, G., Alberti, D., Janin, G. et al., *N. Engl. J. Med.* **334**, 939 (1996) - [40] Zoja, C., Corna, D., Facchinetti, D. et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 860a (1995) - [41] Gansevoort, R. T., de Zeeuw, D., de Jong, P., *Kidney Int.* **45**, 861 (1994) - [42] Hollenberg, N. K., *Nephrol. Dial. Transplant.* **12**, 381 (1997) - [43] Border, W. A., Ruoslahti, E., *J. Clin. Invest.* **90**, 1 (1992) - [44] Benigni, A., Zoja, C., Corna, D. et al., *Kidney Int.* **44**, 440 (1993) - [45] Nabokov, A., Amann, K., Wagner, J. et al., *Nephrol. Dial. Transplant.* **11**, 514 (1996)

Korrespondenz: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Eberhard Ritz, Sektion Nephrologie, Klinikum der Universität Heidelberg, Bergheimer Str. 56a, D-69115 Heidelberg

Gastroenterologie I: Allgemeine Gastroenterologie

Harald Goebell

Abteilung für Gastroenterologie, Zentrum für Innere Medizin, Universität Essen

Zusammenfassung

Bedeutende Fortschritte wurden in den vergangenen 20 Jahren neben anderen vor allem bei den motilitäts-assoziierten Erkrankungen, den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) sowie in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen aus Oesophagusvarizen erreicht. Die motilitätsassoziierten Erkrankungen Achalasie, Funktionelle Dyspepsie, irritable Darm und Pseudo-Obstruktion werden durch motilitätsfördernde oder -hemmende Substanzen besser behandelbar. Bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sind durch kontrollierte Studien die Substanzen Salazosulfapyridin, 5-Aminosalicylsäure, Glukokortikoide, Azathioprin und Metronidazol gesichert und in ihrer Wirkung definiert worden. Bei der Oesophagusvarizenblutung tritt heute neben die medikamentöse Therapie mit Sklerosierung und Bänderung die medikamentöse Senkung des Pfortaderdrucks durch vasoaktive Substanzen (v.a. Terlipressin) und durch das Somatostatin-Analoga Octreotid. Die Prophylaxe von Blutungen wird wirkungsvoll durch nicht-kardioselektive Betablocker geleistet.

Summary

Gastroenterology I: General Gastroenterology

In the last 20 years considerable progress has been achieved – among others – in motility associated disorders, in chronic inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis, Crohn's disease) and in the treatment and prophylaxis of bleeding from esophageal varices.

The motility associated diseases achalasia, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and intestinal pseudoobstruction can be better treated now with drugs which either promote or inhibit motility. In chronic-inflammatory bowel diseases controlled studies have defined the role of salazosulfapyridine, 5-aminosalicylic acid, glucocorticoids, azathioprine and metronidazole. The bleeding from esophageal varices is handled nowadays successfully with a combination of mechanical treatment (sclerosing and banding) and lowering the portal pressure by vasoactive substances or the somatostatin analogue octreotide. The prophylaxis of bleeding with noncardioselective betablockers is also introduced on the base of controlled trials.

Key words Gastroenterology, drug therapy

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 47 (II), 1419–1424 (1997)

Einleitung

Die Arzneimitteltherapie hat im Bereich der Magen-Darm-Erkrankungen sowie der Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse und der Leber in den vergangenen 20 Jahren bedeutende Fortschritte gemacht. Unzweifelhaft ist die Entdeckung der Histamin H₂-Rezeptoren-Blocker (Cimetidin, Famotidin, Ranitidin und weitere Nachfolger), welche in der Lage sind, durch Besetzung der Rezeptoren an der Parietalzelle die Säuresekretion im Magen drastisch zu senken, von besonderer Wichtigkeit. Durch die Einführung der H₂-Rezeptorblocker ging die Operationshäufigkeit für Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre drastisch zurück. Es war möglich, diese Ulcera innerhalb vier Wochen in 90 % zur Abheilung zu bringen und durch eine Dauerprophylaxe das Wiederaufleben bei 80–90 % der Patienten zu verhindern. Verbessert wurde diese Situation noch durch die Einführung der Benzimidazole (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol) die als Wasserstoff-Kalium-ATPase-Hemmer ein für

die HCl-Bildung in den Parietalzellen entscheidendes Enzymsystem hemmen. Die Säuresekretion kann mit 20–40 mg dieser Substanzen auf weniger als 10 % des Ausgangswertes gehemmt werden. Besonders für die Behandlung der Refluxoesophagitis zeigte sich Omeprazol als entscheidende Verbesserung, die in der Mehrzahl der Fälle zur Ausheilung der Entzündung durch Säurehemmung führt.

Entscheidend war dann die Entdeckung des Helicobacter pylori in der Magenmukosa als Hauptursache der Ulcuskrankheit. Über dieses Problem soll hier jedoch nicht gesprochen werden. Bedeutende Entdeckungen und Weiterentwicklungen führten zu einer Verbesserung der Therapie der sog. motilitätsassoziierten Erkrankungen, der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie der Oesophagusvarizenblutung. Bedeutsam war auch die Entdeckung der Ursodeoxycholsäure (UDCA) als ein wichtiges Prinzip zur Behandlung der intrazellulär bedingten Cholestase. Insbesondere bei der primär-biliären Zirrhose sowie bei der primär-sklerosierenden

Cholangitis, aber auch bei anderen Cholestaseformen intrahepatischen Ursprungs hat sich die Gabe der UDCA als günstig erwiesen, wenn auch bisher nicht klar ist, ob das Krankheitsbild dadurch grundsätzlich positiv beeinflusst wird.

Schließlich sei auf die Entwicklungen bei der Behandlung der Hepatitis B und C hingewiesen. Der Einsatz von Interferonen in der Therapie dieser Viruserkrankungen mit einer Erfolgsrate von etwa 30 % bietet einen hoffnungsvollen Ansatz zur Elimination des Virus aus dem Organismus. Insbesondere die Kombination von Interferon mit neuen Virostatika, z. B. Ribaverin, scheint sich hier gut auszuwirken.

Im folgenden werde ich mich auf drei Gebiete konzentrieren:

Motilitätsassoziierte Erkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowie die Therapie von Oesophagusvarizenblutungen.

Auf allen drei Gebieten haben die letzten 20 Jahre bedeutende Fortschritte der medikamentösen Therapie ergeben.

Die Organe und ihre Systeme

Der Magen-Darm-Trakt ist ein äußerst differenziertes System von Muskelschichten und Mukosa und einer ausgeprägten regulativen Verschaltung untereinander. Nur auf diese Weise werden zwei wichtige Aufgaben des Darmtraktes gewährleistet:

1. Die gerichtete Motilität von oral nach aboral mit anschließender Darmentleerung sowie
2. Die Auseinandersetzung des Organismus mit Antigenen die aus der Nahrung heraus im Darm präsentiert werden, d. h. die Herstellung einer Toleranzsituation.

Hinzu kommt eine sehr differenzierte Organisation von Sekretion und Absorptionsmechanismen über den ganzen Magen-Darm-Trakt hinweg, wobei am Magen die Sekretion, am Dünndarm die Absorption und am Dickdarm Absorption und Sekretion miteinander gekoppelt sind. Hinzu kommt die differenzierte Entwicklung des Galleneinstromes und des Pankreassekretes und deren sekretorische Regulation über nervale und humorale Mechanismen.

Am Darm spielen zur Regulation dieser verschiedenen Funktionen drei Systeme eine besondere Rolle: Das System der endokrinen Zellen, miteinander verschaltete Nervenzellen sowie drittens die immunologische Ausstattung der Mukosa.

Der Darmtrakt kann als das größte endokrinologische Organ des Körpers betrachtet werden. Eine Vielzahl von kleinen und größeren Peptiden mit endokriner oder parakriner Funktion werden in spezifischen Zellen gebildet, so z. B. Gastrin, Sekretin, Pankreozym, Somatostatin als etablierte Hormone (s. Abb. 1). Die Bedeutung dieser gastrointestinalen Peptide liegt in der Verschaltung sekretorischer Vorgänge am Magen-Darm-Trakt, aber auch in der Steuerung der Motilität. Bedeutend ist, daß ein Großteil dieser Peptide auch in den Nervenzellen des Darmes gefunden wird, so daß sie als Neurotransmitter eingestuft werden können. Auf diesem Wege ist auch das Vorkommen der gastrointestinalen Peptide in Nervenzellen des Gehirns erklärbar. Der Darm ist darüber hinaus mit einem Netzwerk von Nervenzellen zwischen den Schichten der glatten Muskulatur versehen, deren Anzahl jene des Rückenmarks übertrifft. Die Verschaltung untereinander ist mittels der Neurotransmitter außerordentlich intensiv, diese Nervengeflechte ermöglichen den gerichteten Transport durch das Darmlumen. Hier liegt allerdings auch eine Ursache von Motilitäts-

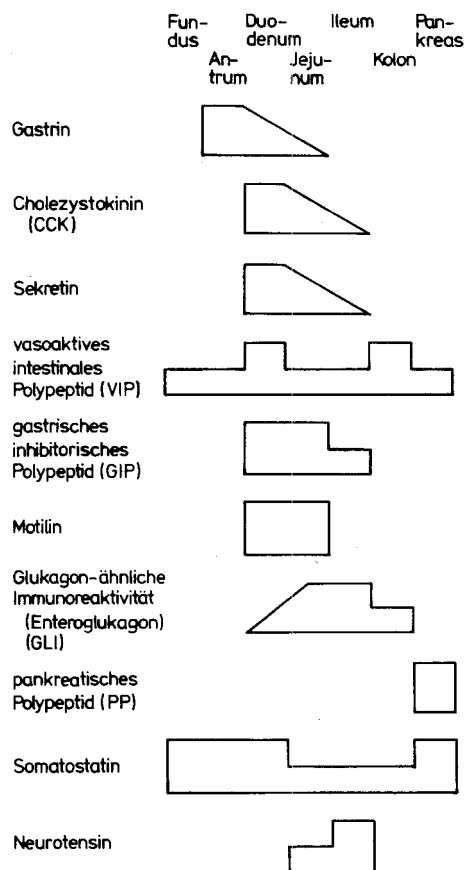


Abb. 1: Verteilung der Bildungsstätten gastrointestinaler Hormone im Magen-Darm-Trakt.

störungen bei gestörter Vernetzung. Schließlich ist die Mukosa des Darmes mit einem differenziert ausgebildeten Immunsystem ausgestattet, welches in der Abwehr und Regulation der Körperreaktion auf exogen zugeführte Antigene seine Hauptaufgabe hat. Erst in letzter Zeit ist es gelungen dieses Immunsystem besser zu charakterisieren. Die Bedeutung der verschiedenen Interleukine wird zunehmend erkannt. In einer veränderten Reaktionsweise des mukosalen Immunsystems liegt wahrscheinlich eine der Hauptursachen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Motilitätsassoziierte Erkrankungen

In letzter Zeit ist es gelungen durch die genauere Analyse der Motilitätsphänomene von der Speiseröhre bis zum Dickdarm einen genaueren Einblick in die normalen Regulationsabläufe zu erhalten. Geregelt wird die Motilität über die Nervengeflechte der muskulären Schichten in Verbindung mit Neurotransmittern und hormonartigen Peptiden.

In Tab. 1 sind die wichtigsten motilitätsassoziierten Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes zusammengefaßt. Es läßt sich leicht erkennen, daß es Erkrankungen sind, die sich unter dem Oberbegriff der funktionellen Störungen zusammenfassen lassen. Als Krankheitsbilder eigener Art treten insbesondere die Achalasie und der diffuse Oesophagusspasmus, die Non-Ulcus-Dyspepsie und

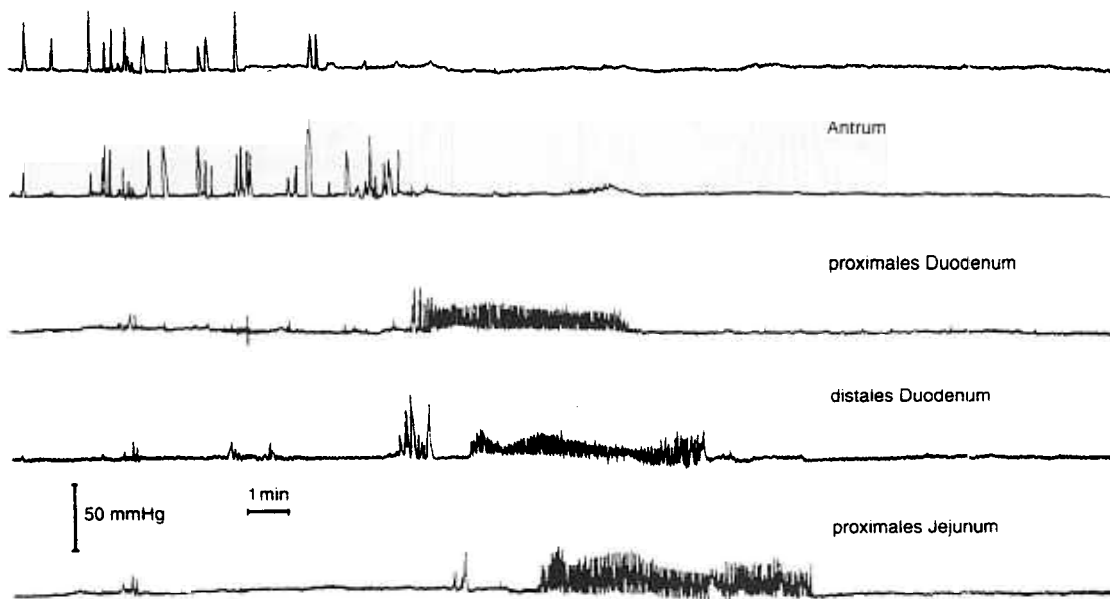


Abb. 2: Normale interdigestive Motilität des Dünndarms.

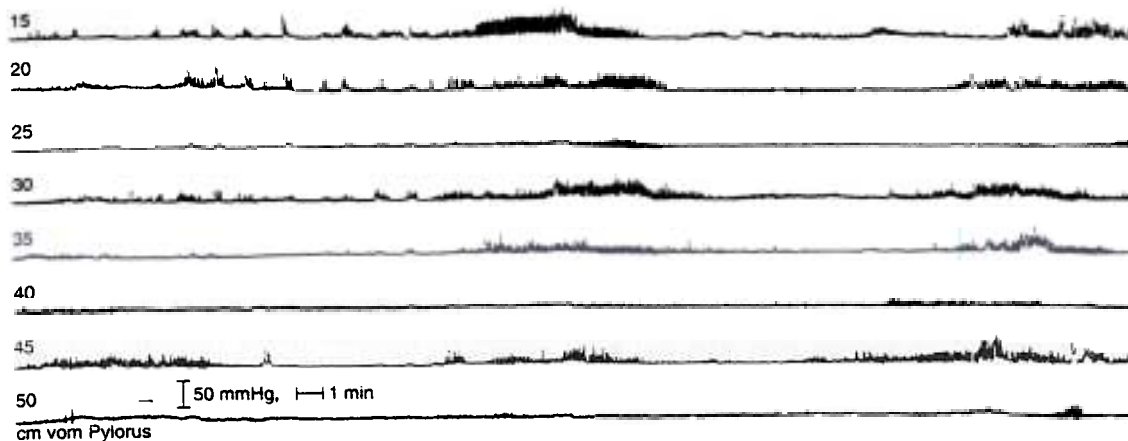


Abb. 3: Gestörte interdigestive Motilität bei intestinaler Pseudo-Obstruktion.

Gastroparese, der irritable Darm und die intestinale Pseudo-Obstruktion sowie das spastische Colon hervor. Diese funktionellen Erkrankungen haben wegen ihrer Häufigkeit bei etwa 20–30 % aller erwachsenen Menschen und von ca. 50 % bei gastroenterologischen Beschwerdekomplesen eine enorme Bedeutung.

Abb. 2 gibt das Beispiel einer normalen Motilitätsregistrierung am Dünndarm im Nüchternzustand.

Abb. 3 zeigt den klassischen Befund bei einer sog. Pseudo-Obstruktion des Darmes.

Neben der Achalasie ist die Pseudo-Obstruktion des Dünndarmes die klassische Motilitätsstörung, wesent-

lich ist dabei, daß keine geregelte Propulsion der Motilität mehr auftritt und immer wieder ileusartige Zustände entstehen. Die Entwicklung von Substanzen, welche die Motilität beeinflussen, basiert auf der Erkenntnis, daß im wesentlichen das cholinerge System über Acetylcholin, sowie das dopaminerge System mit 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren eine besondere Rolle spielt (Abb. 4). Auf der Basis dieser Erkenntnis wurden verschiedene motilitätsfördernde Substanzen sog. Prokinetika entwickelt, deren Wirkungsstufen in Tab. 2 aufgezeigt sind. Die klassischen Wirksubstanzen sind Carbachol und Cisaprid als cholinerge Agonisten, sowie Metoclopramid und

Tab. 1: Motilitätsassoziierte Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes.

Organ	Störung
	- Achalasie, Hypermotilität
	- Hypomotilität, Non-Ulcus-Dyspepsie
	- Gastroparese
	- Irritabler Darm mit Hypo- und Hypermotilität
	- Intestinale Pseudo-Obstruktion
	- Irritabler Dickdarm mit Hypo- und Hypermotilität

Tab. 2: Wirkungsstufen motilitätsfördernder Medikamente am Magen-Darm-Trakt.

Substanzklasse	Substanz
	Carbachol, Cisaprid
	Metoclopramid, Domperidon
	Ondansetron, neue Substanzen
	Benzamide
	Erythromycin

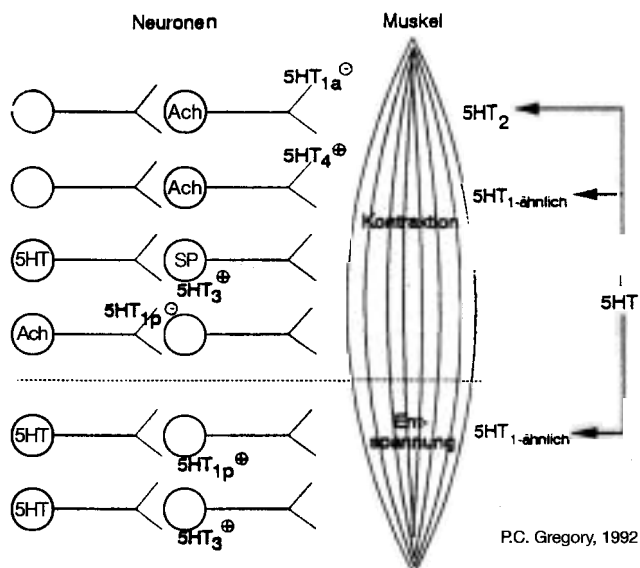


Abb. 4: Wirkungsorte von prokinetischen Arzneimitteln.

Domperidon als dopaminerge Antagonisten. Neuerdings ist das Interesse vor allen Dingen auf die Serotonin-5-HT₃-Antagonisten, Ondansetron und dessen Abkömmlinge ausgerichtet. Eine der stärksten motilitätsfördernden Substanzen ist der Motilin-Agonist Erythromycin. Insbesondere das klassische Metoclopramid und Domperidon sowie Cisaprid haben einen bedeutenden Platz in der Behandlung von funktionellen Störungen an der Speiseröhre, dem Magen und dem Dünndarm bekommen.

Es gelingt, zögerliche und unkoordinierte Motilitätsabläufe zu koordinieren und damit die Beschwerden der Patienten wesentlich zu bessern, vor allen Dingen bei Neigung des Magens zu verlangsamer Motilität bei Non-Ulcus-Dyspepsie oder auch bei Gastroparese.

Dem gegenüber steht eine Skala motilitätshemmender Substanzen (Tab. 3). Sie reichen von Atropin bis zu Loperamid und wirken in der Regel als cholinerge Antagonisten oder direkt muskulotrop. Ihr Indikationsfeld ist vor allen Dingen die unkoordinierte Motilität im Bereich der Speiseröhre bei diffusum Oesophagusspasmus oder Achalasie und an Dünndarm und Dickdarm bei überschießender Motilität als Ursache von Durchfällen (Syndrom des irritablen Darmes). In Abb. 5 ist die weitere Entwicklung von prokinetischen Arzneimitteln dargestellt. Hier sind in den nächsten Jahren noch wichtige Ergebnisse zu erwarten, die hoffentlich zur Verbesserung der Behandlung motilitätsbedingter Funktionsstörungen am Magen-Darm-Trakt beitragen werden.

Tab. 3: Wirkungsstufen motilitätshemmender Medikamente am Magen-Darm-Trakt.

Substanz	Substanzklasse	Wirkung
Atropin	cholinerg Antagonist	gesamter GI-Takt Relaxation
Isosorbid-dinitrat	direkt muskulotrop	UÖS Relaxation
Nifedipin	direkt muskulotrop	UÖS Relaxation
Mebeverin	direkt muskulotrop	Kolon Relaxation
Loperamid	Opiatrezeptor-antagonist	Dünndarm, Kolon Hemmung der Motilität
CCK-Antagonisten, z. B. Loxiglamid	Rezeptorblockade	Hemmung

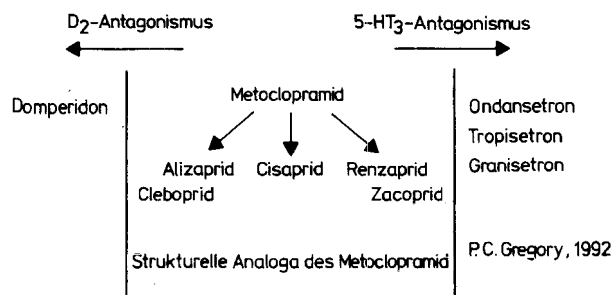


Abb. 5: Entwicklung prokinetischer Arzneimittel.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind klassische Krankheitsbilder der Gastroenterologie. Sie unterscheiden sich durch ihr Verteilungsbild am Darm, aber auch die Tiefe der Entzündung in der Darmwand. Die Entstehung dieser Erkrankungen wird bei wahrscheinlich verschiedener Ätiologie (Rauchen, Nahrungsmittelallergene, genetische Disposition usw.) in einer überschießenden immunologischen Reaktion der Darmmukosa gesehen.

Der therapeutische Ansatz für beide Erkrankungen ist weitgehend gleich und im Prinzip anti-entzündlich ausgerichtet. Dies zeigt uns an, daß noch keine kausale Therapie für diese Krankheiten gefunden werden konnte. In Tab. 4 sind die wichtigen etablierten Substanzgruppen zusammengefaßt, welche heute bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden. Wegbereiter der modernen Entwicklung war in den 50er Jahren die Einführung von Salazosulfapyridin und der Glukokortikoide für die Therapie. Besonders für die Glukokortikoide konnte ein drastische Reduktion der Sterblichkeit bei der Colitis ulcerosa in kontrollierten Untersuchungen gezeigt werden. Bei Morbus Crohn ist die Glukokortikoid-Gabe immer noch die wirkungsvollste Möglichkeit, die Entzündung zu bekämpfen. Bei Colitis ulcerosa ist Salazosulfapyridin und sein Molekülanteil 5-Amino-salicylsäure in hoher Dosierung ebenfalls sehr wirksam.

Die Erkenntnis, daß die 5-Amino-salicylsäure (5-ASA) als Molekülbestandteil von Salazosulfapyridin das eigentliche anti-entzündliche Wirkprinzip darstellt, hat dazu geführt, daß heute 5-ASA in besonderen galenischen Formen zur Therapie genutzt wird. Hierdurch konnte die Zahl der Nebenwirkungen von Salazosulfapyridin um mindestens 80 % reduziert werden. In Sala-

Tab. 4: Substanzgruppen, welche zur Behandlung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen in kontrollierten Untersuchungen evaluiert wurden.

Substanz	Wirkung
Salazosulfapyridin Mesalazin (5-Amino-salicylsäure)	bei akuter Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, Rezidivprophylaxe dieser Erkrankungen
Azathioprin	Rezidivprophylaxe Morbus Crohn
Metronidazol	Therapie von Crohn-Fisteln
Cyclosporin A	schwere Colitis ulcerosa
Methotrexat	Steroid-abhängige Erkrankung, Remissionserhaltung
Glukokortikoide	systemisch und topisch bei akuter Colitis ulcerosa und Morbus Crohn
Budesonid	topisch wirkendes Glukokortikoid mit reduzierter Nebenwirkungsrate, akuter Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.
Fischöl	möglicherweise Remissionserhaltung bei Morbus Crohn

zosulfapyridin sind das Sulfonamid Sulfapyridin und 5-ASA mit einer Diazobindung verbunden, die im Dickdarm durch Bakterien gespalten wird, wodurch 5-ASA im Dickdarmlumen freigesetzt wird. Die neuen Präparationen setzen bei der Passage durch den Darmtrakt das Wirkprinzip 5-ASA langsam frei, so daß wirkungsvolle Konzentrationen vor allen Dingen im unteren Dünndarm und im Dickdarm entstehen.

Sowohl die Glukokortikoide als auch 5-Amino-salicylsäure greifen global in die Entstehung von Entzündungsmediatoren in der Darmschleimhaut ein (Hemmung der Bildung von Leukotrien B₄, Sauerstoffradikalen und anderen Entzündungsmediatoren). Durch die globale Wirkung ist wahrscheinlich der gute Effekt erklärbar.

Eine große Zahl von doppelblind kontrolliert durchgeführten Studien hat in den letzten 20 Jahren belegt, daß sowohl die Therapie der akuten Colitis ulcerosa mit 5-ASA und Glukokortikoiden, als auch des akuten Morbus Crohn mit diesen beiden Medikamenten äußerst wirkungsvoll ist. In den letzten Jahren wurde die Wirkung des topischen Steroids Budesonid untersucht. Auf der Basis eines hohen „first pass“-Effektes in der Leber werden die systemischen Nebenwirkungen der Glukokortikoide um ca. 80 % vermindert. Studien haben eine gute Wirkung bei akutem Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gezeigt.

Die Remissionserhaltung nach Abklingen der Entzündung ist ebenfalls durch die 5-Amino-salicylsäure Dauergabe sowohl bei Colitis ulcerosa als auch bei Morbus Crohn möglich. Die Durchführung dieser kontrollierten Studien im internationalen Rahmen hat somit erheblich zur Verbesserung der Therapie bei diesen Erkrankungen beigetragen.

Medikamente der zweiten Linie sind Azathioprin (6-Mercaptopurin), Methotrexat und Metronidazol. Vor allen Dingen Azathioprin wurde in mehreren Studien als besonders wirkungsvoll bei komplizierteren Fällen von Morbus Crohn mit ausgedehntem Befall, häufigen akuten Schüben und Fistelbildungen gezeigt. Bei relativ geringer Nebenwirkungsrate ist Azathioprin daher in letzter Zeit zu einem der wichtigsten Medikamente in der Behandlung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen geworden. Metronidazol wurde vor allen Dingen für die Behandlung von Fisteln erprobt. Methotrexat hat in einigen Studien eine gute Wirkung auf Morbus Crohn gezeigt. Interessante Entwicklungen betreffen die Immunsuppression mit Cyclosporin A. Hier zeigte sich, daß vor allen Dingen die sehr schwere akute Colitis ulcerosa mit intravenöser Gabe von Cyclosporin A in einen stabilisierten Zustand übergeführt werden kann, der entweder eine Operation ganz vermeiden läßt oder die Operationsfähigkeit des Patienten wesentlich verbessert. Insgesamt kann man sagen daß durch die systematische Erforschung in kontrollierten Studien und durch die Entwicklung neuer Galeniken in den letzten 20 Jahren die medikamentöse Behandlung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sich signifikant verbessert hat. Interessante neue Entwicklungen beschäftigen sich mit gezielten Eingriffen in das System gestörter Interleukin-Bildungen bei den Darmentzündungen.

So sind erste Studien mit Interleukin 10 als hemmende Substanz bei Morbus Crohn erfolgversprechend, ebenso der Einsatz von Antitumornekrose-Faktor. Diese Medikationen befinden sich noch im Stadium des experimentellen Prüfens. Das gleiche gilt für die orale Gabe von Eicopentaoidsäure in Form von Fischöl.

Tab. 5: Maßnahmen und Substanzgruppen zur Therapie von Oesophagus-Varizblutungen.

Maßnahme	Prinzip
	operative Umleitung mechanische Verödung mechanische Verödung
	Senkung des Pfortaderhochdrucks. Blutungsstillung in ca. 80 %, Nebenwirkungen relativ häufig
	Senkung des Pfortaderhochdrucks, kaum Nebenwirkungen, Blutungsstillung in ca. 80 %
	Senkung des Pfortaderhochdrucks, wirkungsvoll in der Prophylaxe von Blutungen

Oesophagusvarizen

Die Entstehung von Oesophagusvarizen bei Leberzirrhose ist eine Folge der verminderten Durchblutung im Bereich des Pfortadersystems mit der Entstehung des portalen Hochdrucks. Blutungen aus Oesophagusvarizen sind die gefürchteten Komplikationen, sie entstehen vor allen Dingen, wenn der Druck im portalen System über 12 mmHg steigt. Etwa ein Drittel von Patienten mit Oesophagusvarizen blutet jährlich. Neben dem Druck ist auch die Größe der Oesophagusvarizen ein wichtiger Faktor für das Entstehen der Blutung. Bei schlechter Leberfunktion kann das Eintreten einer großen Varizenblutung zu akutem Leberversagen und zum Tod führen.

Erhebliche Anstrengungen wurden gemacht die Varizenblutung in den Griff zu bekommen (Tab. 5). Die früher geübte Umleitung des Pfortaderblutes in den großen Kreislauf durch eine portokavale Anastomose wurde in den 70er und 80er Jahren nach und nach durch die lokale mechanische Therapie der Oesophagusvarizen mittels Sklerosierung und Ligaturbanding und durch medikamentöse Therapie abgelöst. Neben der Sklerosierungstherapie und dem Banding hat die medikamentöse Drucksenkung im Pfortaderkreislauf einen bedeutenden Platz in der Therapie errungen. Die ersten Medikamente waren die vasoaktiven Substanzen Vasopressin und seine Analoge. Diese waren jedoch mit einer relativ hohen Komplikationsrate am allgemeinen Gefäßsystem (Spasmus, Herzinfarkt usw.) belastet. Die Gabe von Terlipressin als Vasopressin-Analog, u. U. auch in Kombination mit einer Nitroverbindung, verbesserte die Situation bereits. Durch diese vasoaktiven Substanzen ist es möglich den Pfortaderdruck so zu senken, daß bei 70–80 % der Patienten die Blutung aus Varizen akut zum Stehen kommt.

Eine neue Entwicklung ist durch die Entwicklung des Octreotids, einem Somatostatin-Analogen, eröffnet worden. Octreotid hat eine starke drucksenkende Wirkung auf den Pfortaderkreislauf ohne wesentliche Nebenwirkungen. In mehreren Studien wurde gezeigt, daß die kontinuierliche Infusion von 50 µg Octreotid pro Stunde in der Lage ist, akute Oesophagusvarizenblutungen in ca. 80–90 % zum Stehen zu bringen. Vergleichende Untersuchungen wurden mit Vasopressin, Terlipressin-Nitro sowie der Sklerotherapie durchgeführt. In den meisten Prüfungen zeigte sich, daß Octreotid gleich gut wie die vasoaktiven Substanzen und Sklerotherapie wirksam ist zur Stillung der akuten Blutung, bei wesentlich geringeren Nebenwirkungen als mit den gefäßaktiven Substanzen. Auf der Basis zweier kontrollierter Studien, welche die Octreotid-Gabe in Kombination mit Sklerotherapie bzw. Ligatur untersucht haben setzt sich langsam das Schema durch, daß man Octreotid-Infusionen paral-

lel zur mechanischen Behandlung der Oesophagusvarizen durchführt.

Eine besondere Bedeutung haben die Befunde mit dem Einsatz von nicht cardioselektiven Beta-Blockern (Propranolol u. a.) in der Prophylaxe von Oesophagusvarizenblutungen bekommen. In großen kontrollierten Untersuchungen wurde gezeigt, daß Beta-Blocker in der Lage sind, prophylaktisch bei Oesophagusvarizenblutung das Risiko einer ersten Blutung signifikant zu senken.

Es wird daher heute empfohlen einen derartigen Beta-Blocker systematisch bei mittleren und ausgeprägten Oesophagusvarizen dauernd einzunehmen. Auch nach eingetretener Blutung und Stabilisierung durch mechanische Therapie in Kombination mit Octreotid werden heute Beta-Blocker zur Prophylaxe weiterer Blutungen eingesetzt. Die hierzu durchgeführten Studien haben ebenfalls einen signifikanten Vorteil gegenüber einer Placebo-Therapie aufgezeigt.

So ist insgesamt zu sagen, daß die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der lebensgefährlichen Oesophagusvarizenblutung durch den Einsatz von in doppelblinden Studien geprüften Medikamenten in den letzten 20 Jahren wesentlich verbessert werden konnten.

Literatur

Goebell, H. (Hrsg.), Gastroenterologie, Teil A/B u. Teil C/D, Urban & Schwarzenberg, München-Wien etc. (1992) – Hahn, G., Riemann, J. F., Klinische Gastroenterologie I u. II; 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1996)

Korrespondenz: Prof. Dr. Harald Goebell, Universitätsklinikum Essen, Zentrum für Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie, Hufelandstr. 55, D-45122 Essen

Gastroenerologie II: Säureforschung und Ulkustherapie

Jan Martínek^a, Hans-Rudolf Koelz^b und André L. Blum^a

Division de Gastro-entérologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois^a, Lausanne (Schweiz),
und Medizinische Abteilung, Stadtspital Triemli^b, Zürich (Schweiz)

Zusammenfassung

In die letzten 30 Jahre fielen drei entscheidende Entdeckungen im Bereich von Säureforschung und Ulkustherapie, nämlich die H₂-Rezeptoren und ihre kompetitive Hemmung, die Säurepumpe und ihre Blockierung sowie, schließlich, *Helicobacter pylori* und seine zentrale Rolle bei der Ulkuserkrankung. Heute ist das Problem der Ulkustherapie durch die korrekte Anwendung von Antibiotika weitgehend gelöst, während sich für eine medikamentöse Heilung der Refluxkrankheit keine Ansätze finden; Pumpenblocker können zwar die Heilung der Schübe beschleunigen und bei Langzeitanwendung Rezidive verhüten, den natürlichen Verlauf der Erkrankung jedoch nicht ändern. Daraus ergeben sich die Aufgaben für die Zukunft.

Summary

Gastroenterology II: Acid Research and Ulcer Therapy

Three discoveries of the last thirty years have revolutionized acid research and ulcer therapy: H₂-receptors and their competitive inhibition, the acid pump and its blockade and, finally, *Helicobacter pylori* and its central role in ulcer disease. Today the problem of ulcer treatment is more or less solved by the correct use of antibiotics, while the cure of reflux disease is still problematic: pump blockers accelerate the healing of mucosal breaks and prevent, when given at long term, recurrences but they cannot change the natural history of reflux disease. These facts form the basis for future research.

Key words Gastric acid antisecretory drugs · Gastric acid research · Histamine antagonists · Proton pump blockers · Reflux oesophagitis · Ulcer research

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 47 (II), 1424–1435 (1997)

1. Eine Generation in der Säureforschung

Der älteste der drei Autoren (ALB) untersuchte im Jahr 1966 die Durchlässigkeit der Magenschleimhaut. Dabei stieß er auf ein unerwartetes Phänomen, nämlich das rasche Verschwinden von Harnstoff aus isolierten Magentaschen des Hundes. Bei der histologischen Aufarbeitung von Biopsien aus diesen Taschen sah der Untersucher zahlreiche Bakterien. Weit entfernt davon, die Bakterien mit dem Harnstoffphänomen in Verbindung zu bringen, kam der Untersucher zum Schluß, daß er an einem ungeeigneten Modell arbeitete. Er gab das Experiment auf und widmete sich anderen Untersuchungen. Im Rückblick besteht wenig Zweifel darüber, daß die Magentaschen damals eine *Helicobacter*-Infektion aufwiesen; ein talentierterer Experimentator hätte den Stoffwechsel von *Helicobacter* – felis oder heilmannii – charakterisieren können. Der Autor kann sich höchstens damit trösten, daß vom Zeitpunkt seiner abgebrochenen Untersuchungen an bis zum entscheidenden Paradigmenwechsel weitere 20 Jahre verstrichen sind, daß er also mit seiner Blindheit nicht allein war.

In die Zeitspanne seit diesen Experimenten fallen die Entdeckung der Histamin-Antagonisten, der Protonenpumpenblocker und der klinischen Bedeutung von *Helicobacter pylori*. Jede dieser Entdeckungen hat, auf ihre Weise, die Säureforschung und die Ulkustherapie revolutioniert.

2. Ziele der antisekretorischen Therapie – Das Problem der „changing targets“

Hier wird das Problem angesprochen, daß sich die Ziele der antisekretorischen Therapien, noch während man sie zu erreichen versuchte, immer wieder geändert haben.

Vor dreißig Jahren stand die Ulkuskrankheit im Zentrum des Interesses. Es galt als gesichert, daß diese Krankheit einen schicksalshaften Verlauf nimmt, der nur durch eine verstümmelnde chirurgische Maßnahme unterbrochen werden kann. Mit Medikamenten wie Antacida ließen sich bestenfalls die Beschwerden lindern; eine – wegen schwerer Nebenwirkungen allerdings umstrittene – günstige Ausnahme bildete Carbenoxolon (Anonymous 1975, Thorwirth 1975, Bank 1976, Black 1976, Ganguli 1980, Bianchi 1985).

Der siegreiche Einzug der Histamin-Antagonisten in die Gastroenterologie führte zu einem neuen und durch die gleichzeitig popularisierte Fibergastroskopie leicht objektivierbaren Ziel: der Beschleunigung der Ulkushheilung (Piper 1975, Peter 1978, Blum 1978). Dieses Ziel gewann eine so große Bedeutung, daß nun jedes neue Ulkustherapeutikum aufgrund der Beschleunigung der Ulkushheilung beurteilt wurde. Die Frage, ob die Heilungsbeschleunigung wirklich klinisch relevant ist, wurde dabei selten diskutiert.

Die Erkenntnis, daß die Langzeitverabreichung von Sekretionshemmern die Rezidivrate der Ulkuskrankheit senkt, führte zu einer neuen Art von Studie, nämlich der rezidivsenkenden Langzeitverabreichung. Viele Experten erachteten im Licht der neuen Erkenntnis die Heilungsbeschleunigung als wenig bedeutsam und räumten der Rezidivsenkung den ersten Platz ein (Weber 1978, Sonnenberg 1979, 1981, Eichenberger 1982, Pounder 1981, Alstead 1983).

Das Paradigma des schicksalhaften Verlaufes der Ulkuskrankheit wurde durch die *Helicobacter*-Revolution umgestoßen. Von nun an galt als wichtigstes Behandlungsziel die definitive Heilung der Ulkuskrankheit mit Rezidivfreiheit (Marshall 1988, Hopkins 1996).

Parallel zu diesen Ereignissen sank in vielen Industrieländern die Ulkusprävalenz, und es wurde ein Ansteigen der Prävalenz der Refluxösophagitis beobachtet (El-Serag 1997). Was immer die Erklärung für diese Phänomene sein mag (vergl. Abschnitt 5), es fand wiederum eine Neuorientierung statt. Die Refluxösophagitis stellt immer noch große therapeutische Probleme. Ihre Behandlung steht heute dort, wo die Ulkustherapie vor zwanzig Jahren angesiedelt war: Sekretionshemmer beschleunigen die Heilung und senken die Rezidivneigung, haben aber keinen Einfluß auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung: eine „Heilung“ ist nur durch invasive chirurgische Maßnahmen möglich. Kein Experte glaubt heute, daß die Refluxkrankheit medikamentös heilbar ist – genau so, wie vor zwanzig Jahren kein Experte beim Ulkusleiden an eine solche Möglichkeit geglaubt hat.

Die Frage nach dem erwünschten Ausmaß der Säurehemmung bei der Refluxösophagitis hat sich im Lauf der Jahre ebenfalls gewandelt – der „Standard“ wurde jeweils aufgrund der erreichbaren Resultate definiert. Zu Beginn der Ära der Histamin-Antagonisten wurden durchschnittliche Heilungsraten von 50 % in 12 Wochen als durchaus adäquat betrachtet (Lepsien 1979, Kimming 1984). Heute, bei der Verwendung von Protonenpumpenblockern, wurden 4-wöchige Heilungsraten von 100 % gefordert (Vigneri 1995). Gleichzeitig haben sich auch die Ansichten über die Reversibilität fortgeschrittener Läsionen gewandelt. Früher galt beispielsweise der Barrett-Ösophagus als irreversibel, während heute eine mindestens teilweise Reversibilität unter Protonenpumpenblockern ein realistisches Behandlungsziel darstellt (Gore 1993, Malesci 1996).

3. Lehren aus der Ära der Histamin-Antagonisten

Die Ära der H₂-Antagonisten begann 1976 mit der Vermarktung von Cimetidin (Brimblecombe 1975, Bank 1976, Molinder 1984) und erreichte 1981 mit Ranitidin (Domschke 1979, Bradshaw 1979, Woodings 1980, Britain 1981, 1983, Anonymous 1981, Fimmel 1982) ihren zweiten Höhepunkt. Welche Lehren lassen sich aus dieser Periode ziehen?

3.1. Gezielte Forschung und Zufallsprodukte

Die wissenschaftliche Leistung des Erfinders der H₂-Antagonisten, Sir James Black, kann nicht hoch genug eingestuft werden. Im Gegensatz zu den Protonenpumpenblockern, die Zufallsprodukte darstellten, waren die Histaminantagonisten die Frucht einer systematischen Arbeit. Black hat die Basis für das moderne drug design gelegt (Black 1972). Heute wird der Genius des einzelnen Forschers durch das Computer-gesteuerte Screening ergänzt und gelegentlich sogar ersetzt.

3.2. Die Größe des zu öffnenden Marktes

Sie wurde vor der Einführung von Cimetidin um einen Faktor von nahezu 100 unterschätzt. Unterschätzungen ähnlichen Ausmaßes haben sich später wiederholt, beispielsweise bei der Einführung der Protonenpumpenblocker (Garner 1992, Birkett 1995). Wir glauben, daß zur Zeit in bezug auf *Helicobacter pylori* ähnliches geschieht. In allen diesen Fällen waren die für die Schätzung notwendigen Daten vorhanden; die Unterschätzung basierte auf den zur Zeit der Neuerung vorhandenen Vorurteilen (zu wenig Indikationen) und Ängsten (Nebenwirkungen, Kosten); diese wurden von einer interessierten Gegenpropaganda geschürt. Medizinische Prognosen sind, wie diese Beispiele illustrieren, besonders fragil.

3.3. Nebenwirkungen

Auf das Prinzip des „*primum nihil nocere*“ gestützt, begegnet der Arzt Neuerungen mit der notwendigen Skepsis. Dementsprechend haben wir vor 20 Jahren, im Falle von Cimetidin, bedenken wegen der Gefahren einer zu starken Sekretionshemmung geäußert (Babb 1980, Molinder 1994). Als Folgen der zu starken Hemmung schienen ein Ansteigen der Parietalzellmasse mit Hypersekretion nach Ausschaltung der Therapie, eine Infektionsanfälligkeit und vor allem das Risiko der Karzinomentstehung als Folge einer bakteriellen Besiedlung des Magens bedeutsam (Bartholomew 1980, Mangla 1981, Reed 1981). Interessanterweise war es gerade diese klinische Erfahrung, welche eine völlig unerwartete Nebenwirkung, nämlich die durch einen antiandrogenen Effekt bewirkte Gynäkomastie (Funder 1979, Mangla 1981), zu Tage treten ließ. Dagegen erwiesen sich die ursprünglichen Befürchtungen als unbegründet. Somit war die Einführung von Cimetidin ein gutes Beispiel für die Bedeutung von sorgfältig durchgeführten Programmen zum Erfassen von Nebenwirkungen nach der Vermarktung eines Medikamentes (Duncan 1980, Garner 1996).

3.4. Histamin-Antagonisten der zweiten Generation

Im Falle des Ranitidins wurde gezielt auf den inzwischen gut definierten antiandrogenen Effekt geachtet, und das weitgehende Fehlen dieses Effekts war ein entscheidender Schlüssel zum beispiellosen Erfolg dieses Medikamentes. Die Tatsache, daß eine doch recht seltene, in der Regel reversible und letztlich eher harmlose Nebenwirkung das Zünglein an der Waage ist, wenn ein rekordbrechendes Medikament durch ein anderes abgelöst wird, hat viele Experten überrascht. Man kann einwenden, daß Ranitidin nicht nur sicherer, sondern auch wirksamer ist als Cimetidin, doch ist dies eine Frage der gewählten Dosis (Berardi 1987, Mills 1997). Jedes Medikament ist, zu einem gewissen Grad, ein Gefangener der initial gewählten Dosis. Wenn sich diese, wie im Fall des Cimetidins, als zu niedrig erweist, sind einschneidende Kurskorrekturen später schwierig, wenn nicht gar unmöglich. Grundsätzlich muß festgehalten werden, daß bei entsprechend hoher Dosierung mit jedem Histamin-Antagonisten eine starke Hemmung der Sekretion möglich ist (De Gara 1987, Deakin 1987, Page 1989). Gerade eine solche starke Hemmung wurde jedoch zu Beginn vermieden, da nachteilige Konsequenzen befürchtet wurden (siehe Punkt 3.3.). Bei jeder Drehung der Hemmspirale sind diese Befürchtungen neu aufgekeimt (vgl. Kapitel über Protonenpumpenhemmer) und haben sich immer wieder als unbegründet erwiesen (Lamberts 1988).

3.5. Zukunft der Histamin-Antagonisten

Die Ära der Histamin-Antagonisten nähert sich ihrem Ende: die Patente laufen aus oder sind schon ausgelaufen, die Entwicklungsarbeiten werden eingestellt und das Neuerungspotential sinkt auf Null. Diese Medikamente werden jedoch nicht von der Bildfläche verschwinden – im Gegenteil: das Ranitidin ist ein Paradebeispiel für ein gut verträgliches Medikament, dem in den Regalen der Drogerien und Supermärkte ein langes Überleben prophezeit werden kann. Das Schicksal der Histamin-Antagonisten in den Apotheken hängt wohl von der Entwicklung der Gesundheitspolitik ab. Falls das Beispiel von Dänemark Schule macht, wo neuerdings der Apotheker die vom Arzt verschriebene Medikamentenklasse (beispielsweise Pumpenblocker) nach Gutdünken gegen eine andere, vermutlich ähnlich wirksame Klasse (beispielsweise Histamin-Antagonisten) austauschen kann,

könnte der Lebenszyklus von Heilmitteln wie Histamin-Antagonisten nicht mehr wie bisher durch die Einführung besserer Medikamente und das Ablaufende der Patente, sondern durch administrative Erlasse bestimmt werden.

4. Stehen die Protonenpumpenblocker im Zenit ihrer Entwicklung?

4.1. Die Entwicklung der Protonenpumpenblocker: ein Hürdenlauf

Man kann sich im Nachhinein fragen, weshalb die Entwicklung der Protonenpumpenblocker mit so vielen Hindernissen bestückt war. Die Ursache liegt vielleicht in der zufälligen Entdeckung dieser Medikamente. Die Histamin-Antagonisten blickten zum Zeitpunkt ihrer klinischen Testung bereits auf solide Grundlagenuntersuchungen zurück, während dies bei den Protonenpumpenblockern nicht der Fall war. Es ist begreiflich, daß solchen Produkten mit Skepsis begegnet wird.

Bei Omeprazol ist nun bemerkenswert, daß die Anstrengungen bei der Überwindung der Hindernisse jeweils zu neuen und grundsätzlichen Einsichten geführt haben.

Die 10 Probleme und die anlässlich ihrer Lösung gewonnenen Einsichten sind in Tab. 1 festgehalten. Mehrfach kam eine große Zahl von Experten zur Ansicht, die Probleme bei der Therapie mit Protonenpumpenblockern seien unüberwindlich und Omeprazol werde bald von der Bildfläche verschwinden (Wilde 1984, Creutzfeldt 1995). Der Irrtum hätte größer nicht sein können. Selten hat ein Medikament die Gastroenterologie so befruchtet wie Omeprazol.

4.2. Gegenwärtige Situation der Pumpenblocker

Die Protonenpumpenblocker sind heute die wirksamsten Medikamente bei der Refluxösophagitis (Vigneri 1995, Dent 1996). Sie beschleunigen in zur Zeit optimaler Weise die Abheilung ulcero-erosiver Schübe (Farivar 1996), sind die wirksamsten Medikamente bei einer rezidivvermindernden Langzeittherapie (Vigneri 1995), werden erfolgreich als adjuvante Therapie bei der peptischen Stenose eingesetzt (Silvis 1996) und dürften beim Barrett-Ösophagus eine mindestens partielle Reversibilität der Zylinderzellmetaplasien bewirken (Gore 1993, Mallesi 1996). Zudem werden sie bei der reflux-induzierten Laryngitis (Jaspersen 1996) und bei den reflux-induzierten bronchopulmonalen Erkrankungen (chronischer Husten und Asthma) eingesetzt (Ayres 1996, Koelz 1997).

Bei der Helicobacter-Infektion besteht die heute anerkannte Standardbehandlung aus einem Protonenpumpenblocker und zwei Antibiotika (siehe Abschnitt 5.).

4.3. Entwicklungspotential der Protonenpumpenblocker

In einigen Jahren werden die Omeprazol-Patente auslaufen. Dies bedeutet, daß sich große Anstrengungen zur Weiterentwicklung der Pumpenblocker nur dann lohnen, wenn ein entscheidender Vorteil gegenüber Omeprazol zu erhoffen ist. Die heute verfügbaren Alternativen zu Omeprazol sind als Nachfolgeprodukte ohne faßbare Vorteile einzustufen (Petersen 1997). Die Unterschiede zwischen Omeprazol, Lansoprazol und Pantoprazol sind geringfügig; bedeutsam ist letztlich die wesentlich größere wissenschaftliche und praktische Erfahrung mit Omeprazol (Blum 1995).

Aus den folgenden Ausführungen geht hervor, daß das Entwicklungspotential der Protonenpumpenblocker auch heute noch beachtlich ist.

Tab. 1

Jahr	Beschriebenes Problem	Lösung
1978	Sekretionshemmer mit unbekanntem, nicht kompetitivem Wirkungsmechanismus (Sjöstrand 1978)	Identifikation der gastralen Säurepumpe (Fellenius 1981); es handelt sich um Pumpenblocker
1979	Extragastrale Wirksamkeit der ersten Benzimidazole (z. B. Thyreoida, Colon, etc.)	Identifikation der H ⁺ -K ⁺ -ATPase der Parietalzellen und anderer Säurepumpen; Synthese von Omeprazol (1979), eines spezifischen Blockers der H ⁺ -K ⁺ -ATPase (Fellinius 1981, Lorentzen 1987, Sachs 1989)
1980	Wirkungslosigkeit der Benzimidazol-Muttersubstanz	Aktivierung „nach Maß“ der Muttersubstanz im Säurekompartiment der Parietalzelle (Wallmark 1984)
1984	Kommensale Bakterienbesiedlung von Magen und Dünndarm unter Sekretionshemmung. Befürchtung der Entstehung von Magenkarzinomen	Multifaktorielle Ätiologie des Magenkarzinoms; Mechanismen der Nitrosamin-Bildung; Charakterisierung der Schleimhautabwehr, keine Infektanfälligkeit (Fuchs 1995)
1986	Karzinoidentstehung bei Höchstdosierung von Omeprazol im Tierversuch (weibliche Ratte) (Havu 1986)	Identifikation der Regulation der ECL (enterochromaffin-like)-Zellen durch Gastrin; Ausschluß einer direkten Wirkung von Omeprazol (Larsson 1986, Creutzfeld 1991)
1988	H. pylori als Ursache der Ulkuserkrankung; Relativierung der Säuretheorie (Marshall 1984, 1988), Säurehemmung als Ulkustherapie obsolet?	Sekretionshemmer als Adjuvantien bei der Helicobacter-Therapie, Zunahme der Prävalenz der Refluxkrankheit; Unterscheidung von bakterieller (H.p.) und medikamentös-toxischer (v.a. NSAR) Ursache der Ulkuserkrankung
1990	Genotoxische Effekte von Omeprazol (Burlinson 1990)	Nachweis des Fehlens genotoxischer Eigenschaften, Verbesserung des Tests zur Untersuchung der Genotoxizität (Sachs 1990, Fryklund 1992)
1990	Produktion karzinogener Substanzen beim hepatischen Abbau von Omeprazol (Diaz 1990)	Bessere Charakterisierung des hepatischen Abbaus von Medikamenten; keine Malignome bei Omeprazol-Therapie
1994	Irreversible oculäre Läsionen unter Omeprazol (Schönhofer 1994)	Nachweis des Fehlens einer oculären Toxizität, Wiederentdeckung der AION (acute ischemic optic neuropathy) und ihrer Ursachen
1995	Beschleunigtes Auftreten einer Schleimhautatrophie unter Omeprazol-Langzeittherapie; bei H. pylori-Infektion Entstehung von Magenkarzinomen befürchtet (Kuipers 1995, 1996)	Präsentation gegenteiliger Ergebnisse, Zweifel an der Schlüssigkeit der ersten Publikation ^{a)} (Lundell 1997)

a) Kontroverse im September 1997 noch nicht abgeschlossen.

4.3.1. Das Helicobacter pylori-negative Ulkus

Parallel mit der Popularisierung der Helicobacter-Therapie bei der Ulkuserkrankung wird dieses neue Krankheitsbild vermehrt beobachtet. Nach Ausschluß der Patienten mit NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika) Konsum und dem seltenen Zollinger-Ellison-Syndrom bleibt eine heterogene Gruppe von Patienten mit Hypersekretion, Motilitätsstörungen, seltenen Gastritisformen, duodeno-gastralem Reflux und Durchblutungsstörungen der Magenschleimhaut übrig (McCull 1993). Angeblich neigen solche Ulcera vermehrt zu Komplikationen (Di Battista 1997, Lee 1997, Maher 1997). Die Wirksamkeit der Protonenpumpenblocker ist hier noch ungenügend bekannt und muß weiter erforscht werden.

4.3.2. Stressulcus

Bei der Prophylaxe des postoperativen Stressulcus ist die Wirksamkeit der Sekretionshemmer fragwürdig (Prod'hom 1994, Cook 1996), doch sind weitere Studien von Interesse.

4.3.3. NSAR-Gastropathie

Die Protonenpumpenblocker verhüten NSAR-induzierte Läsionen, beschleunigen die Heilung von NSAR-Ulcera auch bei fortgesetztem NSAR-Konsum und vermindern bei Langzeitverabreichung das Risiko eines Rezidivs nach der Heilung der NSAR-Ulcera (Ekström 1996, Soll 1996, Hawkey 1997) (vgl. Abschnitt 5.).

Weitere Studien sind notwendig, um die Wirksamkeit der Protonenpumpenblocker bei der Verhütung von Komplikationen zu untersuchen. Auch die Wirksamkeit bei der Bekämpfung der NSAR-induzierten Dyspepsie ist noch zu wenig bekannt. Die Interaktion zwischen der Protonenpumpenblocker-Therapie und Helicobacter pylori-Infektion bei NSAR-Konsum muß ebenfalls besser definiert werden.

4.3.4. Funktionelle Dyspepsie

Bei der funktionellen Dyspepsie verbessern die Protonenpumpenblocker die Symptome, unabhängig davon, ob die Patienten mit Oberbauchbeschwerden an einer Helicobacter-Infektion und/oder an Refluxbeschwerden leiden (Blum 1997, Wiklund 1997).

Durch eine Risikofaktorenanalyse in groß angelegten Studien muß erforscht werden, ob gewisse Arten von Dyspepsiepatienten besser auf die Therapie ansprechen als andere. Von besonderer Bedeutung sind Studien zum Vergleich der Helicobacter-Therapie mit der Sekretionshemmer-Therapie (Kearney 1997) (vgl. Abschnitt 5.).

4.3.5. Langzeittherapie mit Protonenpumpenblockern bei Helicobacter-infizierten Refluxpatienten

Nach ersten Mitteilungen, daß eine solche Therapie die Magenschleimhautatrophie und dadurch das Krebsrisiko fördert, sind diese Studien jetzt in Zweifel gezogen worden (Kuipers 1996, Lundell 1997). Weitere Studien sind notwendig, um die Frage zu klären, ob bei dieser Indikation eine Helicobacter-Therapie durchgeführt werden muß.

4.3.6. Verbesserte Galenik der Protonenpumpenblocker

Die am ersten Behandlungstag relativ niedere Bioverfügbarkeit von 20 mg Omeprazol beim Menschen hängt mit der noch verbesserungsfähigen galenischen Darreichungsform zusammen. Bei der 10 mg- und 40 mg-Form von Omeprazols sind bessere galenische Methoden verwendet worden (Garg 1993).

In der Zukunft ist die Entwicklung galenischer Formen mit langsamer Wirkstoffabgabe der Protonenpumpenblocker vom Interesse. Dieses Postulat gründet sich auf die Beobachtung, daß Zweifachdosierungen der Proto-

nenpumpenblocker die Magensekretion stärker hemmen als die einmal tägliche Verabreichung der gleichen Dosis (Sanders 1992, Inoue 1995, Savarino 1996). Zudem wird bei der Morgengabe eines Protonenpumpenblockers ein starker Wirkungsabfall der Nacht beobachtet (Chiverton 1992). Schließlich ist, ähnlich wie mit den Histamin-Antagonisten, die interindividuelle Variation der Sekretionshemmung beträchtlich. Im Gegensatz zu den Histamin-Antagonisten wird jedoch keine Toleranz beobachtet (Lind 1991). Einer der Gründe für die interindividuelle Variation ist die zeitliche Beziehung zwischen der Resorptionsphase des Medikamentes und der Neusynthese der Protonenpumpen. Falls keine zeitliche Koinzidenz der beiden Phänomene besteht, ist die Sekretionshemmung schwach. Eine zeitlich gestaffelte Pumpenblockade könnte dieses Problem lösen – die in den Stunden nach einer ersten Blockadewelle neugebildeten Pumpen könnten dadurch ebenfalls abgeblockt werden (Sachs 1995). Zur Zeit werden verschiedene galenische Aufarbeitungen zur Lösung dieses Problems geprüft, beispielsweise "extended release"-Formen des Medikamentes.

Die deutsche Omeprazol-Polemik hat dazu geführt, daß die Omeprazol-Ampullen vom Markt zurückgezogen werden mußten. Einerseits beeinflußt dieser Umstand die rationale Omeprazolbehandlung kaum, da harte Indikationen zur hochdosierten Omeprazol-Therapie selten sind; insbesondere ist die parenterale Omeprazol-Verabreichung bei der Ulkusblutung von fraglichem Wert, es sei denn, wie kürzlich an Patienten eines Entwicklungslandes geprüft, daß auf eine endoskopische Hämostase verzichtet wird. Zudem kann es nicht überraschen, daß die intravenöse Injektion eines Pumpenblockers relativ schwach wirksam ist – die kurze Plasmahalbwertszeit ist in einem solchen Fall dafür verantwortlich, daß nur ein kleiner Teil der Protonenpumpen blockiert werden kann (s. o.). Dementsprechend ist die langsame Infusion der Protonenpumpenblocker eine sinnvolle Alternative (Cederberg 1992, Creutzfeldt 1994, Stolte 1994, Blum 1995).

Andererseits stimmt es nachdenklich, daß unsachliche Argumente zum Rückzug eines Medikamentes geführt haben. Es bleibt zu hoffen, daß dieses Beispiel keine Schule machen wird. Ob in Zukunft wesentliche Fortschritte von der parenteralen Verabreichung der Protonenpumpenblocker zu erwarten sind, muß bezweifelt werden. Intensive Entwicklungsarbeiten lohnen sich höchstens bei den reversiblen Pumpenblockern (s. u.). Beim Omeprazol ist kürzlich gezeigt worden, daß in den bisherigen Präparationen zwei racemische Formen vorhanden sind. Da die eine Form stärker wirksam ist als die andere, lohnen sich Anstrengungen zur Trennung der beiden Formen. Die klinische Relevanz solcher Anstrengungen ist offen.

4.3.7. Protonenpumpenblocker mit neuen Eigenschaften

Reversible Protonenpumpenantagonisten hemmen die Säure parallel zum Blutspiegel des Medikamentes, das keiner Säureaktivierung bedarf. Wie im Falle der Histamin-Antagonisten steigt die Sekretion sofort wieder auf den Ausgangswert an, wenn der reversible Blocker aus der Zirkulation verschwindet, ohne daß neue Pumpen synthetisiert werden müssen. Das von der Firma Byk-Gulden entwickelte Pumaprazol (BY841) (Martinek 1996) mußte allerdings von der Entwicklung zurückgezogen werden, da bei Tierversuchen bedenkliche Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Protonenpumpenblocker mit einem starken antibakteriellen Effekt sind für die Helicobacter-Therapie vom In-

teresse, vorausgesetzt, daß sie, nach dem Muster reversibler Blocker, eine lange Plasmahalbwertszeit und eine entsprechend lange Kontaktzeit mit Helicobacter aufweisen. Bei den irreversiblen Pumpenblockern ist der antibakterielle Effekt offenbar klinisch irrelevant. Beispielsweise hat Lansoprazol, trotz seines in vitro stärkeren antibakteriellen Effektes, bisher in klinischen Studien eher schlechter abgeschnitten als Omeprazol (Iwahi 1992, Spinzi 1997).

Protonenpumpenblocker mit sogenannten „zytoprotektiven“ Eigenschaften erscheinen uns von geringem praktischem Interesse (Arakawa 1993, Ishihara 1994). Nach dem Fiasko des zytoprotektiven „Starmedikamentes“ Misoprostol bei der Ulkustherapie (Gonvers 1987, Nauert 1991, Sartori 1996, Hawkey 1997) glauben wir, daß ein Pumpenblocker mit starken „zytoprotektiven“ Eigenschaften nur bei der NSAR-Gastropathie klinische Relevanz erreichen könnte.

Ein Pumpenblocker, der gleichzeitig die Hypergastrinämie unterdrückt, erscheint einigen Experten wünschenswert (Halter 1993). Im Regelfall führt die Sekretionshemmung zu einer Hypergastrinämie, der immer wieder unerwünschte Eigenschaften nachgesagt worden sind, beispielsweise ein Ansteigen der Parietalzellmasse mit entsprechendem Überschießen der Säuresekretion nach Absetzen des Medikamentes und eine Zunahme der Masse der enterochromaffinen Zellen mit der Gefahr der Karzinoidentstehung. Die klinische Relevanz dieses Phänomene ist allerdings fragwürdig (Arnold 1994) (vgl. Abschnitt 3.). Ein Pumpenblocker mit Somatostatin-artigen Eigenschaften wäre bei der Ulkusblutung von Interesse.

Die Entwicklung eines Protonenpumpenblockers mit einem verbesserten Sicherheitsprofil genießt in unseren Augen keine hohe Priorität. Es ist schwierig – wenn nicht unmöglich – das Sicherheitsprofil von Omeprazol zu verbessern.

5. Helicobacter – State of the Art

5.1. Konsensuskonferenzen und Empfehlungen

Die H. pylori-Revolution ist in eine stabilere Phase eingetreten. Dementsprechend besteht ein großes Bedürfnis, praktische Konsequenzen aus der neuen und für viele Ärzte beängstigenden Situation zu ziehen. Die Folge ist ein Überborden von Konsensuskonferenzen im Anschluß an die erste, historische bedeutsame, Ende 1994 durch das National Institute of Health organisierte Konferenz (Anonymous 1994). Alle bisherigen Konferenzen (Soll 1996, Malfertheiner 1997, Anonymous 1997, Lee 1997) entsprechen sich in den folgenden Punkten:

1. Die Empfehlungen spiegeln die Ansicht der Teilnehmer der Konferenz, ihre Interessenskonflikte, Vorurteile und Interpretation der zur Verfügung stehenden Studien wider. Das Gleiche gilt auch für Übersichtsarbeiten.
2. Die überwiegende Anzahl der Helicobacter-Studien ist von der Pharmaindustrie initiiert worden. Dementsprechend richtete sich das Augenmerk in erster Linie auf die Wirksamkeit der Therapie bei ausgewählten, einfach überprüfbaren Krankheitsbildern, beispielsweise beim Ulcus duodeni. Vergleichsweise stehen bei praktisch bedeutsamen, aber schwer prüfbaren Behandlungen – bei der funktionellen Dyspepsie, NSAR-Gastropathie und gesunden Trägern – nur wenige Studien zur Verfügung, die den Nutzen der

Tab. 2

Indikation	Hp-Therapie gemäß Maastricht-Konferenz vom September 1996	Eigene Empfehlungen
Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi	obligat	<ul style="list-style-type: none"> ● H. pylori-Therapie ohne nachfolgende antisekretorische Therapie genügt bei der rezidivierenden Ulkuserkrankung. ● Bei der Ulkusblutung schützt die H. pylori-Therapie vor dem Blutungsspätrezidiv. ● Bei NSAR-Ulkus schützt die H. pylori-Therapie nicht vor dem Rezidiv und vermindert die Wirksamkeit der Sekretionshemmer.
MALT-Lymphom	obligat	<ul style="list-style-type: none"> ● Alleinige H. pylori-Therapie nur bei einem auf die Mukosa lokalisierten low-grade MALT-Lymphom empfehlenswert. In allen anderen Fällen zusätzliche Maßnahmen (Chemotherapie, Radiotherapie, chirurgische Therapie) indiziert. ● MALT-Lymphom-Therapie und Nachkontrollen sollten nur in prospektiven kontrollierten Studien erfolgen.
Status nach partieller Magenresektion wegen Magenkarzinom	obligat	H. pylori-Therapie empfehlenswert, aber praktische Konsequenzen dieses Vorgehens unbekannt.
Schwere Gastritis	obligat	<p>Heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Indikationen; kein Konsensus über die Definition der „schweren Gastritis“.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Die erosive Duodenitis wird von vielen Experten gleich behandelt wie das Ulcus duodeni; kritische Studien fehlen. ● Die klinische Relevanz der erosiven Gastritis ist unbekannt. ● Schleimhautatrophie und intestinale Metaplasie sind nach H. pylori-Therapie oft reversibel; dies könnte sich bei der Karzinomprophylaxe günstig auswirken. ● Die seltene Riesenfaltengastritis mit Eiweißverlustsyndrom kann auf H. pylori-Therapie günstig ansprechen (Fallberichte).
Funktionelle Dyspepsie	empfohlen	Fragliche Indikation; im April 1997 besteht Unsicherheit darüber, ob die H. pylori-Therapie bei dieser Indikation wirksam ist.
Magenkarzinom in der Familie	empfohlen	Fragliche Indikation; Studien über eine Verminderung des Karzinomrisikos bei solchen Patienten nach der H. pylori-Therapie fehlen.
Langzeittherapie mit Protonenpumpenblockern bei H. pylori-infizierten Reflux-ösophagitis-Patienten	empfohlen	Indikation umstritten: <ul style="list-style-type: none"> ● Risiko einer Entwicklung von Magenkarzinomen wahrscheinlich nicht erhöht. ● H. pylori-Therapie kann die Wirksamkeit der Langzeittherapie mit Sekretionshemmern vermindern.
NSAR-Therapie (geplant oder im Gange)	empfohlen	Indikation umstritten: die H. pylori-Infektion scheint zwar das Risiko von NSAR-Läsionen zu erhöhen, aber die Wirksamkeit einer antisekretorischen Therapie zu vermindern.
Wunsch des abgeklärten oder serologisch positiven beschwerdefreien Trägers	empfohlen	<ul style="list-style-type: none"> ● Nur beim korrekt aufgeklärten Patienten: Cave Refluxbeschwerden nach erfolgreicher H. pylori-Therapie ● Nutzen bei der Krebsprophylaxe in Europa umstritten.
Patienten mit Koronarsklerose, Angina pectoris, rezidivierenden Durchfällen, chronischer Urticaria	unsichere Indikation	Keine Indikation, aber kontrollierte klinische Studien von Interesse.
Patienten mit nicht abgeklärten dyspeptischen Beschwerden, serologisch positiv ^{a)}	keine Empfehlung	Keine Indikation
H. pylori-Infektion bei Kindern	keine Empfehlung	Unsichere Indikation, Mangel an kontrollierten Studien

^{a)} Eine serologische Screeninguntersuchung erscheint uns nicht indiziert.

Behandlung kritisch untersucht haben. Ebenso besteht eine Diskrepanz zwischen der überwältigenden Anzahl von Wirksamkeitsstudien und dem kleinen Grüppchen jener Untersuchungen, auf die den Konsensuskonferenzen letztlich ihre Empfehlungen abstützen.

3. Zwischen dem Datum der Konferenz und dem Erscheinen der Empfehlungen im Druck steht die Zeit nicht still. Neue Publikationen führen zu Veränderungen, die die gefaßten Entschlüsse zum Teil als obsolet erscheinen lassen.
4. Alle bisherigen Konsensuskonferenzen sind sich darin einig, daß die Helicobacter-Therapie bei der Ulkuserkrankung ein Muß darstellt. Interaktive Veranstaltungen, Befragungen der Ärzteschaft und Richtlinien

der Berufsorganisationen kommen zu gleichen Schlüssen. Es berührt deshalb eigenartig, daß eine Hochrechnung für Deutschland ein ungünstiges Licht auf die Praktiken bei der Ulkustherapie wirft (60 000 deutsche Ärzte, 40 000 Ärzte mit Helicobacter-Patienten; maximal 8000 Ärzte führen regelmäßig Helicobacter-Therapien bei Ulkuspatienten durch). Die Frage nach dem Nutzen von Konsensuskonferenzen und Übersichtsarbeiten ist durchaus berechtigt.

In Tab. 2 wird die Meinung der Autoren mit den Empfehlungen der „Maastricht-Konferenz“ vom September 1996 (Malfertheiner 1997, Anonymous 1997) verglichen. Aufgrund der erwähnten vier Punkte kann es nicht erstaunen, daß die Ansichten in manchen Bereichen ähnlich, in anderen aber recht unterschiedlich sind.

5.2. Ulcus duodeni

Erreichte Ziele

Die Mehrzahl der Ulcus duodeni-Patienten kann durch eine Helicobacter-Therapie geheilt werden und bleibt rezidivfrei (Hopkins 1996). Falls die Helicobacter-Therapie zu Beginn des Ulkusschubs durchgeführt wird, beschleunigt sie die Heilung und verkürzt die Beschwerdedauer (Tytgat 1996, Penston 1996).

Offene Fragen

- Familiäre Disposition (Petersen 1995), Ursache der Ulkusbeschwerden, sowie Ursache der spontanen Remissionen und Rezidive sind nicht genügend erforscht (Miehlke 1995, Lee 1997, Lamouliatte 1997, Laine 1997).
- Es ist bereits bekannt, daß einige Helicobacter-Stämme stärker ulcerogen sind als andere (Crabtree 1991, Covacci 1993, Atherton 1995), aber ein klinisch relevanter Test, der es erlauben würde, bei bisher gesunden Trägern das spätere Auftreten einer Ulkuskrankheit vorauszusagen und dementsprechend die Voraussetzung für eine sinnvolle prophylaktische Behandlung wäre, ist uns nicht bekannt (der CagA-Test ist dazu nicht geeignet).
- Nach der Heilung der Helicobacter-Infektion besteht bei Ulcus duodeni-Patienten offenbar ein erhöhtes Risiko, an einer Refluxösophagitis zu erkranken; besonders gefährdet sind Männer, bei denen Helicobacter zu einer starken Corpusgastritis geführt hat; ungünstig ist ebenfalls eine Gewichtszunahme nach der Heilung der Infektion (Labenz 1997). Der natürliche Verlauf dieser durch Helicobacter-Therapie ausgelösten Refluxösophagitis ist nicht bekannt.
- Das Krankheitsbild des Helicobacter pylori-negativen Ulcus duodeni (McCull 1993, Di Battista 1997, Lee 1997, Maher 1997), des Ulkusrezidivs (Laine 1997) und vor allem des Rezidivs dyspeptischer Beschwerden ohne Ulkus nach Heilung der Infektion (McCull 1997) muß weiter erforscht werden. Die speziellen Probleme der Antibiotikaresistenz, der Ulcus duodeni-Blutung und des Ulcus duodeni bei NSAR-Konsumenten werden in anderen Abschnitten besprochen.

5.3. Ulcus ventriculi

Erreichte Ziele

Die sind mit den Zielen beim Ulcus duodeni identisch.

Offene Fragen

Es besteht ein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen dem Ulcus ventriculi und späterem Magenkarzinom (im Gegensatz zum Ulcus duodeni) (Hansson 1996). Es ist nicht bekannt, ob die Helicobacter-Therapie dieses Risiko vermindert.

5.4. MALT-Lymphom

Erreichte Ziele

Durch eine Heilung der Helicobacter-Infektion sind bei low grade MALT-Lymphom Remissionen erzielt worden, und zwar sowohl nach histologischen als auch nach molekularbiologischen Kriterien (Bayerdörffer 1995, 1996, Franzin 1996).

Offene Fragen

- Die Helicobacter-Therapie ist offenbar nur bei Lokalisation des Lymphoms in der Submucosa genügend

wirksam (Bayerdörffer 1996, Ruskoné-Fourmesttraux 1997). Bei Infiltration in Muscularis und Befall der Lymphknoten müssen zusätzliche Behandlungsmethoden (Chirurgie und/oder Radiotherapie und/oder Chemotherapie) (Thieblemont 1995) eingesetzt werden.

- Der Langzeitverlauf nach alleiniger antiinfektöser Therapie oberflächlicher Lymphome ist noch nicht genügend bekannt; alle Lymphom-Patienten sollten deshalb in prospektive Langzeitstudien eingeschlossen werden.

5.5. Magenkarzinom

Erreichte Ziele

Wegen der geographischen Assoziation zwischen Helicobacter-Infektion und Karzinomhäufigkeit hat die Weltgesundheitsorganisation Helicobacter pylori als behandlungsbedürftiges Karzinogen bezeichnet (Forman 1993, IARC 1994, Forman 1994, Crespi 1996). Zudem verursacht H. pylori im Magen zahlreiche Veränderungen, die erwiesenermaßen histologische und biochemische Schritte auf dem Weg zum Karzinom darstellen. In einer japanischen Studie ließen sich Zweitkarzinome verhüten, wenn im Anschluß an die endoskopische Therapie von Frühkarzinomen eine Helicobacter-Therapie durchgeführt wurde (Uemura 1996).

Offene Fragen

- Der direkte Beweis, daß H. pylori Magenkarzinome verursacht, steht zur Zeit aus. Selbst die Befürworter dieser These geben zu, daß H. pylori nur einer der Faktoren in einem multifaktoriellen Geschehen darstellt (De Koster 1994). In Europa entwickelt sich nur bei jedem 10 000. infizierten Individuum ein Magenkarzinom (Fuchs 1995).
- Das immer häufiger werdende kardianahe Karzinom ist keine Helicobacter-assoziierte Erkrankung (Parsonnet 1993, Clark 1994, Rudi 1995).
- Von den ulzerogenen Hp-Stämmen ist behauptet worden, daß sie auch karzinogen sind (Blaser 1995), doch bestehen heute nur ungenügende Anhaltspunkte für eine prophylaktische Identifizierung karzinogener Keime mit anschließender Helicobacter-Therapie. Die Ulcus duodeni-Patienten sind trotz ihrer Helicobacter-Infektion vor dem Magenkarzinom geschützt (Hansson 1996); die Ursache dieses Schutzes ist unbekannt.
- Eine Helicobacter-Therapie ist bei Status nach partieller Magenresektion wegen Magenkarzinom empfehlenswert (Blum 1997, Malfertheiner 1997); sie soll auch bei sonst gesunden Trägern mit Magenkarzinomen in der Familie diskutiert werden (Blum 1997, Malfertheiner 1997). Bei gesunden Trägern ohne familiäre Belastung empfehlen wir in Europa keine Helicobacter-Therapie mit dem Ziel einer Karzinomprophylaxe. Diese Empfehlungen beruhen auf theoretischen Überlegungen; solide Daten fehlen noch.

5.6. Schwere Gastritis

Erreichte Ziele

Die Helicobacter-Therapie beseitigt nicht nur das entzündliche Infiltrat, sondern auch die Schleimhautatrophie (Borody 1993).

Offene Fragen

- Bei erosiver Duodenitis empfehlen wir – ohne schlüssige Studien – eine Helicobacter-Therapie. Bei erosiver Gastritis ist die Indikation umstritten.

- Bei der Riesenfaltengastritis besteht aufgrund von Fallberichten eine Indikation zur Therapie (Stolte 1995).
- Es wird postuliert, daß die Helicobacter-Therapie auch die intestinale Metaplasie zum Verschwinden bringt (Witteman 1995, Forbes 1996, Haruma 1997). Denkbar wäre ferner eine Reversibilität der Dysplasie (Uemura 1996). Über diesen Punkt besteht Unklarheit; eine alleinige Helicobacter-Therapie bei Patienten mit Dysplasien der Magenschleimhaut wird, außerhalb von kontrollierten Studien, nicht empfohlen. Bei schwerer Helicobacter-positiver atrophischer Gastritis des Fundus sowie beim Vorliegen von intestinaler Metaplasien wird die Helicobacter-Therapie empfohlen, ohne daß der Nutzen dieser Behandlung bekannt ist.

5.7. Funktionelle Dyspepsie

Erreichte Ziele

In einigen Studien verbesserte die Helicobacter-Therapie die dyspeptischen Beschwerden (Laheij 1996).

Offene Fragen

In einer Mehrzahl von Studien kam es nach der Helicobacter-Therapie nicht zu einer Besserung der dyspeptischen Beschwerden. In einer Metaanalyse wurde eine günstige symptomatische Wirkung bei 28 % der Behandelten errechnet, doch ließ sich in den methodisch besten der bisher durchgeführten Studien ein solcher günstiger Effekt nicht bestätigen (Laheij 1996). Befürworter der Helicobacter-Therapie machen geltend, daß auch bei mangelhafter Wirkung auf die dyspeptischen Beschwerden durch die Helicobacter-Therapie Ulzera und Karzinome verhütet werden können und daß nach der Heilung der Infektion Arzt und Patient beruhigt sind, weil eine mögliche Ursache der Beschwerden von hypothetischen Zweitkrankheiten ausgeschaltet ist. Diese doch recht theoretischen Überlegungen scheinen uns praktisch relevant; entscheidend sind die zur Zeit laufenden und bald zu einem Abschluß gelangenden kontrollierten Doppelblindstudien.

5.8. NSAR-Gastropathie

Erreichte Ziele

In einigen Studien ist eine Assoziation der Helicobacter-Infektion mit der NSAR-Gastropathie beschrieben worden (Dijkmans 1995, Chan 1996, Labenz 1996).

Offene Fragen

Nach einer Helicobacter-Therapie kann nicht mit einer zuverlässigen Verminderung der NSAR-Toxizität gerechnet werden. NSAR-Ulzera müssen mit Sekretionshemmern behandelt werden. Es gibt erste Hinweise dafür, daß die Sekretionshemmer-Behandlung nach der Heilung der Infektion weniger gut wirksam ist als bei Infizierten (Yeomans 1997). Die Indikation zur Primärprophylaxe mit Sekretionshemmern wird im Abschnitt 7. besprochen.

5.9. Refluxkrankheit

Erreichte Ziele

Die Helicobacter-Infektion führt nicht zur Refluxkrankheit (Werdmüller 1997).

Offene Fragen

Das Risiko einer neu auftretenden Refluxkrankheit nach der Heilung der Infektion bei *Ulcus duodeni* wird im Abschnitt 5.2. diskutiert. Es wird vermutet, daß bei der Refluxösophagitis die Helicobacter-Therapie die Wirk-

samkeit der Langzeittherapie mit Sekretionshemmern vermindert (Verdú 1995, Labenz 1996). Umgekehrt behaupten einige Experten, daß die Langzeittherapie mit Sekretionshemmern bei infizierten Refluxpatienten das Magenkarzinomrisiko erhöht (Kuipers 1996). Diese Behauptung ist unbewiesen und beruht möglicherweise auf technischen Mängeln der durchgeführten Studien. In einer neueren Untersuchung fanden sich keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko (Lundell 1997).

5.10. Extra-gastroduodenale Manifestationen der Helicobacter-Krankheit

Erreichte Ziele

In einigen Studien sind Assoziationen der Helicobacter-Infektion mit essentieller Hypertonie (Lip 1996), Herzinfarkt (Murray 1995, Aromaa 1996), gestörtem Längenwachstum (Patel 1994, Raymond 1994), chronischer Urtikaria (Rebora 1995, Tebbe 1996, Schrutka-Koelbl 1997), Durchfall bei Kindern (Sullivan 1995, Mahalanabis 1996) und Kolonkarzinom (Thorburn 1996) mitgeteilt worden.

Offene Fragen

Es handelt sich durchwegs um fragwürdige Assoziationen ohne Auswirkungen auf die Therapie.

5.11. Asymptomatische Individuen

Erreichte Ziele

In den industrialisierten Ländern sinkt die Helicobacter-Prävalenz in der Bevölkerung. Dafür wird die verbesserte Hygiene verantwortlich gemacht (Logan 1996).

Offene Fragen

Zur Zeit besteht keine Indikation zur Helicobacter-Therapie bei gesunden Trägern, mit Ausnahme von Individuen mit Magenkarzinomen in der Familie (vgl. 5.5.). Falls eine einfache Monotherapie oder ein therapeutisches Vakzin zur Verfügung stünde, könnte sich diese Sachlage ändern. Falls ein asymptomatisches Individuum eine Behandlung wünscht, soll zunächst ein Aufklärungsgespräch über die Risiken der Infektion und die möglichen Nachteile einer Behandlung geführt werden.

6. Medikamente bei der Helicobacter-Therapie

Es besteht heute Konsensus darüber, daß die Helicobacter-Therapie mit einem Adjuvans und zwei Antibiotika durchgeführt werden soll. Das Deutsche Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte hat Ende 1996 zwei Kombinationen zugelassen, die unter den Namen „französische Therapie“ (7 Tage lang morgens und abends je 20 mg Omeprazol, 500 mg Clarithromycin und 1000 mg Amoxicillin), und „italienische Therapie“ (7 Tage lang morgens und abends je 20 mg Omeprazol, 250 mg Clarithromycin und 400 bis 500 mg Metronidazol bzw. ein ähnliches Produkt) bekannt sind (Bazzoli 1996, Lind 1996). Gegen jedes der vier in diesen Kombinationen genannten Medikamente sind Einwände möglich; die folgenden Abschnitte werden diesem Thema gewidmet. Eine allen anderen Alternativen überlegene Behandlung existiert nicht.

6.1. Säurehemmer als „Adjuvans“

Zugunsten eines Protonenpumpenhemmers sprechen gute Verträglichkeit, günstige Wirkung auf Ausscheidung und Stabilität der Antibiotika im Magen (Debets-Ossenkopp 1995, Axon 1996, Goodard 1996), adjuvanter Effekt durch Eingriffe in den Helicobacter-Stoffwechsel (Wilde 1994), Besserung der Helicobacter-Ga-

stritis im Antrum (bei gleichzeitiger Zunahme der Gastritis im Corpus) (Logan 1995), sowie eine günstige Wirkung auf gleichzeitig vorliegende Ulkusbeschwerden (Wilde 1994). Das beste Argument zugunsten des Omeprazols ist die ausführliche Dokumentation in kontrollierter klinischer Studien. Für Lansoprazol sprechen der etwas geringere Preis und der gute antibakterielle Effekt *in vitro*; dieser ist jedoch klinisch irrelevant (Iwahi 1992, Spinzi 1997). Für das Pantoprazol spricht bestenfalls der etwas niedrigere Preis.

Histamin-Antagonisten können bei der Helicobacter-Therapie ebenfalls angewandt werden (Adamek 1995). Der klinische Eindruck einer im Vergleich zu den Protonenpumpenblockern etwas schlechteren Wirksamkeit ist bisher durch sorgfältig durchgeführte kontrollierte Studien nicht belegt worden (Savarino 1997).

Wismutpräparate wirken antibakteriell. Im klinischen Versuch verursachen sie häufiger unerwünschte Nebenwirkungen als Protonenpumpenblocker (Wilhelmsen 1994, de Boer 1995, Axon 1996) und sind deshalb in Zentraleuropa nicht populär.

6.2. Amoxicillin

Zugunsten des Amoxicillins spricht das nahezu vollständige Fehlen von bakteriellen Resistenzen *in vitro* (Adamek 1996, Mégraud 1997, Dore 1997). Für die klinisch eher mäßige Wirksamkeit ist unter anderem die Säurelabilität verantwortlich. Die gelegentlich auch bei kurzer Anwendung schweren Nebenwirkungen durch das Medikament sind seit Jahren bekannt (Spry 1980).

6.3. Clarithromycin

Das Clarithromycin ist zur Zeit ein integraler Bestandteil aller empfohlenen Helicobacter-Therapien. Gegen das Clarithromycin sprechen die zunehmenden primären und sekundären Resistenzen (Adamek 1996, Mégraud 1997), die Gefahr, daß durch die Clarithromycin andere (z. B. pulmonare) Keime resistent werden und die bei der höheren Dosierung (500 mg/pro Tag) häufigen Geschmackstörungen eintreten (Sturgrill 1992).

6.4. Metronidazol

Dieses Medikament bewährt sich in der klinischen Praxis besser, als man dies eigentlich aus folgenden Gründen erwarten würde. Erstens sind zahlreiche, zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen beschrieben worden, doch treten diese in der Regel beim Langzeitgebrauch und nicht bei der zur Helicobacter-Therapie empfohlenen einwöchigen Anwendung auf. Zweitens ist in Industrieländern ein Drittel der Helicobacter-Stämme Metronidazol-resistent (Adamek 1996); in Entwicklungsländern sind bei nahezu allen Stämmen Resistenzphänomene nachzuweisen. Interessanterweise ist jedoch bei der Anwendung im Rahmen einer Tripletherapie trotz der Resistenz immer noch ein recht gutes Ansprechen beobachtet worden (Moayyedi 1996). Einige Experten glauben, daß die *in vitro*-Resistenztestung beim Metronidazol irrelevant ist (Walt 1996). Wir nehmen hier an, daß es sich bei der Resistenz um ein quantitatives Phänomen handelt; die Resistenz der meisten Stämme hat zur Zeit noch nicht jenes (in Zukunft wohl unvermeidliche) Ausmaß erreicht, das eine Metronidazol-Therapie völlig unwirksam machen würde.

6.5. Praktische Aspekte der Helicobacter-Therapie

Einzelheiten zur Durchführung von Helicobacter-Tests, Dauer der Therapie, Kontrolluntersuchungen im Anschluß an die Therapie, Vorgehen bei Therapieversagen und andere praktische Aspekte werden an anderer Stelle (Blum 1997) diskutiert.

7. Kostenaspekte: wer kann das bezahlen?

Bei der Ulkuskrankheit zeigten Kosten-Nutzen-Berechnungen aus der Vor-Helicobacter-Ära, daß sich chirurgische Therapie und die jahrzehntelange konservative Therapie etwa die Waage hielten (Chark 1977, Aeberhard 1980, Jensen 1996). Mit der Helicobacter-Therapie ist eine Wende eingetreten. Die H. pylori-bedingte Ulkuskrankheit ist heilbar geworden; der Nutzen einer Helicobacter-Therapie gegenüber früheren Behandlungsmodalitäten muß als überwältigend bezeichnet werden (Deltenre 1996, Sonnenberg 1997).

Ökonomische Kostenberechnungen lassen sich dabei unter zwei Prämissen durchführen. In einem Fall werden nur die direkten Behandlungskosten in Betracht gezogen. In diesem Fall kann in Deutschland pro 1 Million Einwohner eine Einsparung von jährlich 1 Million Mark berechnet werden, falls statt der bisherigen Ulkusbehandlung eine Helicobacter-Therapie durchgeführt wird. Im anderen Fall werden die Gesamtkosten einschließlich der sozialen Kosten bei Invalidität und Tod mitberücksichtigt. In diesem Fall sind für Deutschland erstaunlich hohe Einsparungen berechnet worden. Die jährlichen Kosten der Ulkuskrankheit in Deutschland werden auf 8 Milliarden Mark beziffert. Bei einer Helicobacter-Therapie kostet die Ulkuskrankheit angeblich nur noch 0,5 Milliarden Mark pro Jahr, so daß 7,5 Mrd. Mark eingespart würden. Diese Kosten-Nutzen-Berechnungen zeigen, daß die Medikamentenkosten bei der Helicobacter-Therapie keine wesentliche Rolle spielen. Für einen optimalen Nutzen ist entscheidend, daß das verwendete Verfahren die Infektion in einem möglichst hohen Prozentsatz zur Abheilung bringt. Dementsprechend ist die Wahl eines etwas weniger guten Verfahrens mit der Überlegung, daß die Medikamente weniger kosten, falsch.

Die erwähnten Kostenberechnungen bei der Ulkuskrankheit wurden unter der Annahme durchgeführt, daß die geheilten Ulkuspatienten – mit Ausnahme der wenigen Helicobacter-negativen Rezidive und Reinfektionen – beschwerdefrei sind und bleiben. Es wird sicher nötig sein, die Berechnungen erneut durchzuführen und dabei zu berücksichtigen, daß dies nicht immer der Fall ist (Deltenre 1996) und sich zudem bei einem Viertel der geheilten Ulkuspatienten eine Refluxkrankheit entwickelt (Labenz 1997). Dies wird zu einer Verminderung des Nutzens von 25 % bis 50 % führen. Auch in einem solchen Falle ist jedoch eine Helicobacter-Therapie noch immer eine äußerst kostengünstige Maßnahme.

Bei der Refluxösophagitis hat Koelz (Koelz 1997) kürzlich eine Kosten-Nutzen-Berechnung vorgestellt und, bezogen auf Schweizer Verhältnisse, die medikamentöse Langzeittherapie mit der laparoskopischen Fundoplicatio verglichen. Die bei der Kostenschätzung verwendeten Annahmen finden sich in der Legende von Abb. 1.

Die Kosten der Behandlungen werden in Abb. 1 dargestellt. Daraus ist ersichtlich, daß sogar eine 10-jährige Langzeittherapie mit Omeprazol billiger kommt als eine laparoskopische Fundoplicatio. Ähnliche Berechnungen wurden auch von anderen Autoren vorgestellt (Heudebert 1997). Falls generische Omeprazol-Produkte verwendet werden, die in einigen Jahren zur Verfügung stehen werden, kommt die medikamentöse Langzeittherapie noch billiger als die chirurgische Therapie.

Bei der NSAR-Gastropathie stehen keine Kosten-Nutzen-Berechnungen für die Behandlung mit Sekretionshemmern zur Verfügung. In Analogie zum Misoprostol ist man zur Aussage berechtigt, daß eine primärprophylaktische Verabreichung von Sekretionshemmern vor dem ersten Ulkus nur bei NSAR-Konsumenten mit erhöhtem Risiko des Auftretens von Komplikationen oder bei besonders hohem Risiko im Falle einer Komplikation kostengünstig ist. Wir empfehlen, daß mindestens

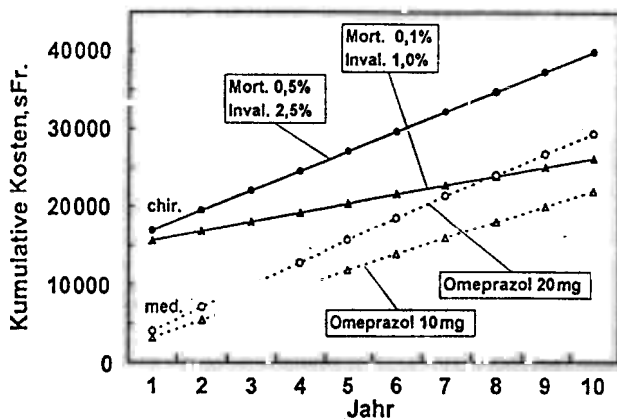


Abb. 1: Kostenschätzung über 10 Jahre für 50jährige Patienten mit Ösophagitis Grad II nach Savary-Miller (längskonfluierende Erosionen), die entweder chirurgisch (chir. = durchgezogene Linien) oder medikamentös (med. = gestrichelte Linien) behandelt werden. Das Einkommen wurde mit sfr 70 00,-/Jahr angenommen, die bei Arbeitsausfall (Tod, 100% Invalidität, Erwerbsausfall wegen Hospitalisation oder Arztbesuchen) als Kosten anfallen. Kapitalzins 4%. Annahmen für chirurgische Therapie: Diagnostik im ersten Jahr sfr 2000,-, später sfr. 100,-/Jahr, Operation (inklusive 1 Woche Spitalaufenthalt) sfr 8000,-, anschließend 2 Wochen Erholungszeit bis zur Wiederaufnahme der Arbeit. 15% der Patienten benötigen eine medikamentöse Dauertherapie wegen persistierender oder rezidivierender Refluxkrankheit. 2% werden im ersten Jahr definitiv erfolgreich operiert, später keine Reoperationen. Die perioperative Mortalität wurde mit 0,1 oder 0,5%, die 100%ige Invalidität mit 1,0 oder 2,5% angenommen. Annahmen für die medikamentöse Therapie: Diagnostik im ersten Jahr sfr 1100,-, später sfr 250,-/Jahr. Initial Therapie 1 Monat Omeprazol 20 mg/Tag (plus H. pylori-Behandlung bei 35% der Patienten), anschließend Dauertherapie mit Omeprazol, (jeweils 11 Monate 10 oder 20 mg/Tag, 1 Monat 40 mg/Tag). Erwerbsausfall im ersten Jahr 2 Tage, später 1 Tag/Jahr. Vom 2. Jahr an wird jedes Jahr bei 0,5% dieser Patienten eine Fundoplicatio durchgeführt, wobei die Kosten zur medikamentösen Therapie gerechnet werden. Pro Jahr definitive Heilung der Refluxkrankheit bei 1% der verbleibenden Patienten. Mort. = Mortalität; Inval. = Invalidität. (Abb. aus: Chir. Gastroenterol. 13, 147-157, 1997)

3 der folgenden Risikofaktoren vorhanden sein müssen: hochdosierte NSAR-Therapie, Langzeittherapie mit NSAR vorgesehen, NSAR-Produkte mit hoher Gastrotoxizität, Kombination der NSAR-Therapie mit Kortikosteroiden, Alter des Patienten über 60 Jahre, schwere Komorbidität, Alkoholismus. Bei gleichzeitiger Antikoagulation würden wir auf jeden Fall eine Prophylaxe verabreichen. Ob auch eine H. pylori-Infektion einen Risikofaktor darstellt, ist fragwürdig.

8. Ein Blick in die Kristallkugel

Entscheidend für die Zukunft ist das Verhalten der Helicobacter-Infektion. Die Prävalenz dieser Erkrankung wird wohl in vielen Industrieländern weiterhin massiv absinken, und zwar wegen der verbesserten hygienischen Verhältnisse (Logan 1996). Wenn die Kohorte jener Individuen, die in ihrer Jugend noch in ungünstigen hygienischen Verhältnissen gelebt hat, in den nächsten 20 bis 30 Jahren ausstirbt, wird die Prävalenz der Infektion unter 10%-20% fallen. Damit werden auch die Helicobacter-induzierten Erkrankungen selten werden (Munnangi 1997). Da gleichzeitig die krebsfördernden Praktiken wie der Konsum nitrathaltiger Nahrungsmittel und das Zigarettenrauchen abnehmen (Fuchs 1995), wird auch das Magenkarzinom (mit Ausnahme des Kradianahen Karzinoms) immer seltener werden (El-Serag, 1997).

Eine gegenläufige Bewegung könnte vorübergehend in etwa 5 Jahren beobachtet werden. Wenn nämlich die Helicobacter-Therapie mit den heute zur Verfügung stehenden Antibiotika wegen auftretender Resistenzen schwierig wird (Adamek 1996, Mégraud 1997), müssen neue Behandlungsmethoden entwickelt werden. Zur Zeit sind uns jedoch keine Entwicklungen bekannt, die in den

nächsten 5 Jahren ihren Abschluß finden werden. Nach neuen antibakteriellen Substanzen wird zur Zeit intensiv geforscht, wobei die Identifikation des Genoms von H. pylori hilfreich ist. Erfahrungsgemäß verstreichen jedoch bis zu 10 Jahre von der ersten Identifikation antibakterieller Substanzen bis zum breiten klinischen Einsatz (Lal 1996).

Von großem Interesse sind Helicobacter-Impfstoffe (Michetti 1996, 1997), die aufgrund unserer eigenen Studien sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch wirksam sind. Im Vergleich zu gewissen Tierarten wie speziellen Mäuserassen reagiert (Michetti 1994, Cortesey-Theulaz 1995) der Mensch jedoch auf die bisher zur Verfügung stehenden Impfstoffe schwach (Michetti 1997); bis zur Identifizierung einer wirksamen und gut verträglichen Vakzine werden wohl noch mehrere Jahre verstreichen. Zudem ist es zweifelhaft, ob eine prophylaktische Impfung je in größerem Maß eingesetzt werden wird. Gewisse Mikroorganismen, z. B. Lactobazillen (Barefoot 1993), könnten bei der Helicobacter-Therapie eingesetzt werden; das Resultat unserer entsprechenden Studie mit Yoghurt bleibt abzuwarten. Zahlreiche andere Therapieansätze sind denkbar (Saldinger 1997). Unabhängig von der Chronologie dieser Entwicklung darf angenommen werden, daß Helicobacter pylori in der ersten Hälfte des nächsten Jahrhunderts aussterben wird. Im Anschluß an diese Entwicklung wird das Schicksal der Sekretionshemmer davon abhängen, ob eine heilbare Ursache der Refluxkrankheit identifiziert werden kann. Sollte dies der Fall sein und sollten (was wahrscheinlich ist) und endlich NSAR-Produkte ohne Gastrotoxizität entwickelt werden, werden die Sekretionshemmer in ein bis zwei Generationen überflüssige Medikamente sein; im anderen Fall werden sie, angesichts der steigenden Prävalenz der Refluxkrankheit, weiterhin treue Begleiter der Menschheit bleiben.

9. Literatur

- [1] Adamek, P. J., Opferkuch, W., Wegener, M., Am. J. Gastroenterol. **90**, 168 (1995) - [2] Adamek, R. J., Suerbaum, S., Pfaffenbach, B. et al., Gastroenterology **110**, A48 (1996) - [3] Aeberhard, P., Schweiz. Med. Wschr. **110**, 1482 (1980) - [4] Alstead, E. M., Ryan, F. P., Holdsworth, C. D. et al., Gut **24**, 418 (1983) - [5] Anonymous, Med. Lett. Drugs Ther. **17**, 67 (1975) - [6] Anonymous, Scand. J. Gastroenterol. **69** (Suppl.), 1 (1981) - [7] Anonymous, JAMA **272**, 65 (1994) - [8] Anonymous, Gut **41**, 8 (1997) - [9] Arakawa, T., Fukuda, T., Higuchi, K. et al., Japan. J. Pharmacol. **61**, 299 (1993) - [10] Arnold, R., Aliment. Pharmacol. Ther. **8** (Suppl. 1), 65 (1994) - [11] Aromaa, A., Knekt, P., Reunanen, A. et al., Gut **39** (Suppl. 2), A1 (1996) - [12] Atherton, J. C., Coa, P., Peek, P. M. et al., J. Biol. Chem. **270**, 17771 (1995) - [13] Axon, A. T. R., Moayyedi, P., Scand. J. Gastroenterol. **31** (Suppl. 215), 82 (1996) - [14] Ayres, J. G., Milles, J. F., Eur. Respir. J. **9**, 1073 (1996) - [15] Babb, R. R., Postgrad. Med. **68**, 87 (1980) - [16] Bank, S., Barbezat, G. O., Novis, B. H. et al., S. Afr. Med. J. **50**, 1781 (1976) - [17] Barefoot, S. F., Nettles, C. G., J. Dairy Sci. **76**, 2366 (1993) - [18] Bartholomew, B. A., Hill, M. J., Hudson, M. J. et al., IARC Scientific Publication **31**, 595 (1980) - [19] Bayerdörffer, E., Neubauer, A., Rudolph, B. et al., Lancet **345**, 1591 (1995) - [20] Bayerdörffer, E., Morgner, A., Neubauer, A. et al., Gut **39** (Suppl. 2), A15 (1996) - [21] Bazzoli, F., Zagari, R. M., Pozzato, P. et al., Z. Gastroenterol. **34**, 835 (1996) - [22] Berardi, R. R., Savitsky, M. E., Nostrant, T. T., Drug Intell. Clin. Pharm. **21**, 493 (1987) - [23] Bianchi, P. G., Petrillo, M., Lazzaroni, M. et al., Hepato-Gastroenterology **32**, 293 (1985) - [24] Birkett, D. J., McManus, P., Br. J. Clin. Pharmacol. **40**, 407 (1995) - [25] Black, J. W., Duncan, W. A. M., Durant, C. J. et al., Nature **236**, 385 (1972) - [26] Black, J. W., Klin. Wschr. **54**, 911 (1976) - [27] Blaser, M. J., Pérez-Pérez, G., Kleantous, H. et al., Cancer Res. **55**, 2111 (1995) - [28] Blum, A. L., Siewert, J. R., Halter, F., Dtsch. Med. Wschr. **103**, 135 (1978) - [29]

- Blum, A. L., *Z. Gastroenterol.* **33** (Suppl. 1), 32 (1995) – [30] Blum, A. L., Bayerdörffer, E., Börsch, G. et al., *Leber Magen Darm* **27**, 170 (1997) – [31] Blum, A. L., Bayerdörffer, E., Börsch, G. et al., *Leber Magen Darm* **27**, 241 (1997) – [32] Blum, A. L., Arnold, R., Koelz, H. R. et al., *Gastroenterology* **112**, A73 (1997) – [33] Borody, T. J., Andrews, P., Jankiewicz, E. et al., *Am. J. Gastroenterol.* **88**, 1266 (1993) – [34] Bradshaw, J., Brittain, R. T., Clitherow, J. W. et al., *Br. J. Pharmacol.* **66**, 464P (1979) – [35] Brimblecombe, R. W., Duncan, W. A. M., Durant, G. J. et al., *J. Int. Med. Res.* **3**, 86 (1975) – [36] Brittain, R. T., Daly, M. J., *Scand. J. Gastroenterol.* **69** (Suppl.), 1 (1981) – [37] Brittain, R. T., Jack, D., *J. Clin. Gastroenterol.* **5** (Suppl. 1), 71 (1983) – [38] Burlinson, B., Morriss, S. H., Gatehouse, D. G. et al., *Lancet* **335**, 419 (1990) – [39] Cederberg, C., Clinical pharmacology of intravenous omeprazole. Experimental studies in healthy subjects and duodenal ulcer patients (Dissertation), Göteborg (1992); Astra Hässle AB, Mölndal, Sweden – [40] Chan, F. K. L., Sung, J. Y., Leung, V. K. S. et al., *Gastroenterology* **110**, A79 (1996) – [41] Chiverton, S. G., Howden, C. W., Burget, D. W. et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.* **6**, 103 (1992) – [42] Clark, C. G., Wyllie, J. H., *World J. Surg.* **1**, 3 (1977) – [43] Clark, G. W., Smyrk, T. C., Burdiles, P. et al., *Arch. Surg.* **129**, 609 (1994) – [44] Cook, D. J., *Scand. J. Gastroenterol.* **210**, 48 (1995) – [45] Cook, D. J., Reeve, B. K., Guyatt, G. H. et al., *JAMA* **275**, 308 (1996) – [46] Cortesey-Theulaz, I., Porta, N., Glauser, M. et al., *Gastroenterology* **109**, 115 (1995) – [47] Covacci, A., Censini, S., Bugnoli, M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 5791 (1993) – [48] Crabtree, J. E., Taylor, J. D., Wyatt, J. I. et al., *Lancet* **338**, 332 (1991) – [49] Crespi, M., Citarda, F., *Scand. J. Gastroenterol.* **31**, 1041 (1996) – [50] Creutzfeldt, W., Lamberts, R., *Scand. J. Gastroenterol.* **26** (Suppl. 180), 179 (1991) – [51] Creutzfeldt, W., Blum, A. L., *Lancet* **343**, 1098 (1994) – [52] Creutzfeldt, W., *Z. Gastroenterol.* **33** (Suppl. 1), 12 (1995) – [53] Deakin, M., Glenny, H. P., Ramage, J. K. et al., *Gut* **28**, 566 (1987) – [54] Debets-Ossenkopp, Y. J., Namavar, F., MacLaren, D. M., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **14**, 353 (1995) – [55] de Boer, W. A., Driessen, W. M., Jansz, A. R. et al., *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **7**, 1189 (1995) – [56] de Gara, C. J., Burget, D. W., Silletti, C. et al., *Am. J. Gastroenterol.* **82**, 36 (1987) – [57] De Koster, E., Buset, M., Fernandes, E. et al., *Eur. J. Cancer Prev.* **3**, 247 (1994) – [58] Deltenre, M., Jönsson, B., *Curr. Op. Gastroenterol.* **12** (Suppl. 1), 45 (1996) – [59] Dent, J., Watts, R., Riley, S. et al., *Gastroenterology* **110**, A93 (1996) – [60] DePriest, J. L., *Postgrad. Med.* **98**, 159, 165, 168 (1995) – [61] Diaz, D., Fabre, I., Daujat, M. et al., *Gastroenterology* **99**, 737 (1990) – [62] Di Battista, R., Bierti, L., Benassi, R. et al., *Gastroenterology* **112**, A102 (1997) – [63] Dijkmans, B. A. C., Janssen, M., Vandenbroucke, J. P. et al., *Scand. J. Gastroenterol.* **30** (Suppl. 212), 105 (1995) – [64] Domschke, W., Lux, G., Domschke, S., *Lancet* **1**, 320 (1979) – [65] Dore, M. P., Sepulveda, A. R., Mura, I. et al., *Gastroenterology* **112**, A104 (1997) – [66] Duncan, W. A. M., Parsons, M. E., *Gastroenterology* **78**, 620 (1980) – [67] Eichenberger, P. M., Giger, M., Mattle, W. et al., *Scand. J. Gastroenterol.* **72** (Suppl.), 197 (1982) – [68] Eichenberger, P. M., Giger, M., Mattle, W. et al., *Schweiz. Med. Wschr.* **112**, 25 (1982) – [69] Ekström, P., Carling, L., Wetterhus, S. et al., *Gastroenterol.* **31**, 753 (1996) – [70] El-Serag, H. B., Sonnenberg, A., *Gastroenterology* **112**, A113 (1997) – [71] Farivar, M., Gastrointest. Endos. **43**, A178 (1996) – [72] Fellenius, E., Berglindh, T., Sachs, G. et al., *Nature* **290**, 159 (1981) – [73] Fimmel, C. J., Sabbatini, F., Pace, F. et al., *Ther. Umsch.* **39**, 841 (1982) – [74] Forbes, G. M., Warren, J. R., Glaser, M. E., *J. Gastroenterol. Hepatol.* **11**, 670 (1996) – [75] Forman, D., Eurogast Study Group, *Lancet* **341**, 1359 (1993) – [76] Forman, D., Webb, P. M., *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure, R. H. Hunt, G. N. J. Tytgat (eds.), Kluwer Academic Publishers, London (1994) – [77] Franzin, G., Zamboni, G., Savio, A. et al., *Gastroenterology* **110**, A109 (1996) – [78] Fryklund, J., Falknas, A. K., Helander, H. F., *Scand. J. Gastroenterol.* **27**, 521 (1992) – [79] Fuchs, C. S., Mayer, R. J., *N. Engl. J. Med.* **333**, 32 (1995) – [80] Funder, J. W., Mercer, J. E., *J. Clin. Endocrinol. Met.* **48**, 189 (1979) – [81] Ganguli, P. C., Mohamed, S. D., *Scand. J. Gastroenterol.* **65** (Suppl.), 63 (1980) – [82] Garg, S. K., Chugh, Y., Tripathi, S. K. et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **31**, 96 (1993) – [83] Garner, A., *Ther. Umsch.* **49**, 782 (1992) – [84] Garner, A., Fadlallah, H., Parsons, M. E., *Gut* **39**, 784 (1996) – [85] Goodard, A. F., Jessa, M. J., Barnett, D. A. et al., *Gastroenterology* **111**, 358 (1996) – [86] Gonvers, J. J., Aenishanslin, W., Backwinkel, K. et al., *Hepato-Gastroenterology* **34**, 233 (1987) – [87] Gore, S., Healey, C. J., Sutton, R. et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.* **7**, 623 (1993) – [88] Halter, F., Schassmann, A., in: *The stomach*, Domschke, Konturek (eds.), pp. 59–67, Macmillan India Ltd., Bangalore (1993) – [89] Hansson, L. E., Myrén, O., Hsing, A. W. et al., *N. Engl. J. Med.* **335**, 242 (1996) – [90] Haruma, K., Mihara, M., Kamada, T. et al., *Gastroenterology* **112**, A142 (1997) – [91] Havu, N., *Digestion* **35** (Suppl. 1), 42 (1986) – [92] Hawkey, C. J., Florén, I., Langström, G. et al., *Gastroenterology* **112**, A144 (1997) – [93] Hawkey, C. J., Floren, I., Langström, G. et al., *Gastroenterology* **112**, A144 (1997) – [94] Heudebert, G. R., Marks, R., Wilcox, C. M. et al., *Gastroenterology* **112**, 1078 (1997) – [95] Hopkins, R. J., Girardi, L. S., Turney, E. A., *Gastroenterology* **110**, 1244 (1996) – [96] Inoue, M., Nakamura, M., *J. Clin. Gastroenterol.* **20** (Suppl. 2), S17 (1995) – [97] International Agency for Research on cancer, *IARC* **61**, 177 (1994) – [98] Ishihara, K., Ichikawa, T., Komuro, A. et al., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **44** (II), 827 (1994) – [99] Iwahi, T., Satoh, H., Nakao, M. et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* **35**, 490 (1992) – [100] Jaspersen, D., Weber, R., Draf, W. et al., *Gastroenterology* **110**, A143 (1996) – [101] Jensen, D. M., *Am. J. Med.* **81**, 42 (1986) – [102] Kearney, D. J., Avins, A., McQuaid, K. R., *Gastroenterology* **112**, A171 (1997) – [103] Kimmig, J. M., *Z. Gastroenterol.* **22**, 373 (1984) – [104] Koelz, H. R., *Chir. Gastroenterol.* **13**, 147 (1997) – [105] Koelz, H. R., *Schweiz. Med. Wschr.*, im Druck (1997) – [106] Kuipers, E. J., Lee, A., Klinkenberg-Knol, E. C. et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.* **9**, 331 (1995) – [107] Kuipers, E. J., Lundell, L., Klinkenberg-Knol, E. C. et al., *N. Engl. J. Med.* **334**, 1018 (1996) – [108] Labenz, J., Tillenburger, B., Peitz, U. et al., *Gastroenterology* **110**, 725 (1996) – [109] Labenz, J., Kohl, H., Walters, S. et al., *Gastroenterology* **110**, A165 (1996) – [110] Labenz, J., Blum, A. L., Bayerdörffer, E. et al., *Gastroenterology* **112**, 1442 (1997) – [111] Laheij, R. J. F., Jansen, J. B. M. J., van de Lisdonk, E. H. et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.* **10**, 843 (1996) – [112] Laine, L., Hopkins, R. J., Girardi, L. S., *Gastroenterology* **112**, A192 (1997) – [113] Lal, R., Khanna, R., Kaur, H. et al., *Crit. Rev. Microbiol.* **22**, 201 (1996) – [114] Lamberts, R., Creutzfeldt, W., Struber, H. G. et al., *Digestion* **39**, 126 (1988) – [115] Lamouliatte, H., Florent, C., Vicari, F. et al., *Gastroenterology* **112**, A193 (1997) – [116] Larsson, H., Carlsson, E., Mattsson, H. et al., *Gastroenterology* **90**, 663 (1986) – [117] Lee, Y. T., Chan, F. K. L., Choi, C. L. et al., *Gastroenterology* **112**, A197 (1997) – [118] Lee, J., O'Morain, C., *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 527 (1997) – [119] Lepsien, G., Sonnenberg, A., Berges, W. et al., *Dtsch. med. Wschr.* **104**, 901 (1979) – [120] Lind, T., Cederberg, C., Idström, J. P. et al., *Scand. J. Gastroenterol.* **26**, 620 (1991) – [121] Lind, T., Veldhuyzen van Zanten, S., Unge, P. et al., *Helicobacter* **1**, 138 (1996) – [122] Lip, G. Y. A., Wise, R., Beevers, G., *Br. Med. J.* **312**, 250 (1996) – [123] Logan, R. P., Walker, M. M., Misiewicz, J. J. et al., *Gut* **36**, 12 (1995) – [124] Logan, R. P. H., Hirschl, A. M., *Curr. Opin. Gastroenterol.* **12** (Suppl. 1), 1 (1996) – [125] Lorentzen, P., Jackson, P., Wallmark, B. et al., *Biochem. Biophys. Acta* **897**, 41 (1987) – [126] Lundell, L., Havu, N., Andersson, A. et al., *Gastroenterology* **112**, A28 (1997) – [127] Mahalanabis, D., Rahman, M. M., Sarker, S. A. et al., *Int. J. Epidemiol.* **25**, 894 (1996) – [128] Maher, W., Jyotheeswaran, S., Potter, G. et al., *Gastroenterology* **112**, A206 (1997) – [129] Malesci, A., Savarino, V., Zentilin, P. et al., *Gastroent. Endosc.* **44**, 700 (1996) – [130] Malferttheiner, P., Mégraud, F., O'Morain, C. et al., *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 1 (1997) – [131] Mangla, J. C., *J. Clin. Gastroenterol.* **3**, 341 (1981) – [132] Marshall, B. J., Warren, J. R., *Lancet* **I**, 1311 (1984) – [133] Marshall, B. J., Goodwin, C. S., Warren, J. R., et al., *Lancet* **II**, 1427 (1988) – [134] Martínek, J., Blum, A. L., Stolte, M. et al., *Z. Gastroenterol.* **34**, 842 (1996) – [135] McColl, K. E. L., El-Mujumi, A. M., Chittajallu, R. S. et al., *Gut* **34**, 762 (1993) – [136] McColl, K. E. L., El-Nujumi, A., Murray, L. et al., *Gastroenterology* **112**, A215 (1997) – [137] Megraud, F., Lehn, N., Lind, T. et al., *Gastroenterology* **112**, A216 (1997) – [138] Michetti, P., Cortesey-Theulaz, I., Davin, C. et al., *Gastroenterology* **107**, 1002 (1994) – [139] Michetti, P., Wadström, T., Krae-

henbuhl, J. P. et al., *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **8**, 717 (1996) – [140] Michetti, P., Kreiss, C., Kotloff, K. et al., *Gastroenterology* **112**, A1042 (1997) – [141] Michlke, S., Bayerdorffer, E., Lehn, N. et al., *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **7**, 975 (1995) – [142] Mills, J. G., Koch, K. M., Webster, C. et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.* **11**, 129 (1997) – [143] Moayyedi, P., Tompkins, D. S., Ragunathan, P. L. et al., *Gut* **39** (Suppl. 2), A6 (1996) – [144] Molinder, H. K., *J. Clin. Gastroenterol.* **19**, 248 (1994) – [145] Munnangi, S., Sonnenberg, A., *Gastroenterology* **112**, A31 (1997) – [146] Murray, L. J., Bamford, K. B., O'Reilly, D. P. J. et al., *Br. Heart. J.* **74**, 497 (1995) – [147] Nauert, C., Caspary, W. F., *J. Clin. Gastroenterol.* **13** (Suppl. 1), S149 (1991) – [148] Page, M. C., Lacey, L. A., Mills, J. G. et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.* **3**, 425 (1989) – [149] Parsonnet, J., Samloff, I. M., Nelson, L. M. et al., *Cancer Epidemiol. Biom. Prev.* **2**, 461 (1993) – [150] Patel, P., Mendall, M. A., Khulusi, S. et al., *Br. Med. J.* **309**, 1119 (1994) – [151] Penston, J. G., *Aliment. Pharmacol. Ther.* **10**, 469 (1996) – [152] Peter, P., Kiene, K., Gonvers, J. J. et al., *Dtsch. Med. Wschr.* **103**, 1163 (1978) – [153] Petersen, H., Kristensen, P., Johannessen, T. et al., *Scand. J. Gastroenterol.* **30**, 17 (1995) – [154] Petersen, K.-U., *Leber Magen Darm* **27**, 77 (1997) – [155] Piper, D. W., Cumberland, V. H., Fevre, D. I., *Drugs* **10**, 56 (1975) – [156] Pounder, R. E., *Lancet* **I**, 29 (1981) – [157] Prod'hom, G., Leuenberger, P., Koerfer, J. et al., *Ann. Intern. Med.* **120**, 653 (1994) – [158] Raymond, J., Bergeret, M., Benhamou, P. H. et al., *J. Clin. Microbiol.* **32**, 461 (1994) – [159] Rebor, A., Drago, F., Parodi, A., *Dermatology* **191**, 6 (1995) – [160] Reed, P. I., Smith, P. L., Haines, K. et al., *Lancet* **II**, 553 (1981) – [161] Rudi, J., Muller, M., von Herbay, A. et al., *Scand. J. Gastroenterol.* **30**, 958 (1995) – [162] Ruskoné-Fourmesttraux, A., Lavergne, A., Delmer, A. et al., *Gastroenterology* **112**, A648 (1997) – [163] Sachs, G., Wallmark, B. et al., *J. Gastroenterol. Hepatol.* **4** (Suppl. 2), 2 (1989) – [164] Sachs, G., Scott, D., Reuben, M., *Digestion* **47** (Suppl. 1), 35 (1990) – [165] Sachs, G., Shin, J. M., Briving, C. et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **35**, 277 (1995) – [166] Saldinger, P. F., Blum, A. L., in: F. Mégraud, H. Lamouliatte (Hrsg.), *Helicobacter pylori*, im Druck – [167] Sanders, S. W., Tolman, K. G., Greski, P. A. et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.* **6**, 359 (1992) – [168] Sartori, S., Revisani, L., Nielsen, I. et al., *Cancer* **78**, 1477 (1996) – [169] Savarino, V., Mela, G. S., Zentilin, P. et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.* **10**, 367 (1996) – [170] Savarino, V., Zentilin, P., Bisso, G. et al., *Gastroenterology* **112**, A280 (1997) – [171] Söhnhofer, P. S., *Lancet* **342**, 665 (1994) – [172] Schrutka-Koelbl, Ch., Wasilewicz-Stephani, G., Gschwantler, M. et al., *Gastroenterology* **112**, A283 (1997) –

[173] Silvis, S. E., Farahmad, M., Johnson, J. A. et al., *Gastrointest. Endosc.* **43**, 216 (1996) – [174] Sjöstrand, S. E., Ryberg, B., Olbe, L., *Acta Physiol. Scand. Suppl.* (1978) – [175] Soll, A. H., *JAMA* **275**, 622 (1996) – [176] Sonnenberg, A., Kiene, K., Weber, K. B. et al., *Dtsch. Med. Wschr.* **104**, 725 (1979) – [177] Sonnenberg, A., Muller-Lissner, S. A., Vogel, E. et al., *Gastroenterology* **81**, 1061 (1984) – [178] Sonnenberg, A., *Gastroenterology* **112**, A43 (1997) – [179] Spinzi, G. C., Colombo, E., Bortoli, A. et al., *Gastroenterology* **112**, A298 (1997) – [180] Spry, C. J., *Clin. Haematol.* **9**, 521 (1980) – [181] Stolte, M., *Leber Magen Darm* **24**, 183 (1994) – [182] Stolte, M., Bätz, C., Bayerdorffer, E. et al., *Z. Gastroenterol.* **33**, 198 (1995) – [183] Sturgill, M. G., Rapp, R. P., *Ann. Pharmacother.* **26**, 1099 (1992) – [184] Sullivan, P. B., *Baill. Clin. Gastroenterol.* **9**, 519 (1995) – [185] Tebbe, B., Geilen, C. C., Schulzke, J. D. et al., *J. Am. Acad. Dermatol.* **34**, 685 (1996) – [186] Thieblemont, C., Berger, F., Coiffier, B., *Curr. Opinion Oncol.* **7**, 415 (1995) – [187] Thorburn, C. M., Friedman, G. D., Orentreich, N. et al., *Gastroenterology* **110**, A603 (1996) – [188] Thorwirth, V., Oberdalloff, H. E., Ritter, G., *Nervenarzt* **46**, 322 (1975) – [189] Tytgat, G. N. J., *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **8**, 829 (1996) – [190] Uemura, N., Mukai, T., Okamoto, S. et al., *Gastroenterology* **110**, A282 (1996) – [191] Verdú, E. F., Armstrong, D., Fraser, R. et al., *Gut* **36**, 539 (1995) – [192] Vigneri, S., Termini, R., Leandro, G. et al., *N. Engl. J. Med.* **26**, 1106 (1995) – [193] Wallmark, B., Brändström, A., Larsson, H., *Biochem. Biophys. Acta* **778**, 549 (1984) – [194] Walt, R. P., *Lancet* **348**, 489 (1996) – [195] Weber, K. B., Giger, M., Sonnenberg, A. et al., *Zeit Gastroenterol.* **16**, 697 (1978) – [196] Werdmuller, B. F., Loffeld, R. J., *Dig. Dis. Sci.* **42**, 103 (1997) – [197] Wiklund, I., Glise, H., Lauritsen, K. et al., *Gastroenterology* **112**, A330 (1997) – [198] Wilde, M. I., McTavish, D., *Drugs* **48**, 91 (1994) – [199] Wilhelmsen, I., Weberg, R., Berstad, K. et al., *Hepato-Gastroenterology* **41**, 43 (1994) – [200] Wittman, E. M., Mravunac, M., Becx, M. J. et al., *J. Clin. Pathol.* **48**, 250 (1995) – [201] Woodings, E. P., Dixon, G. T., Harrison, C. et al., *Gut* **21**, 187 (1980) – [202] Yeomans, N. D., Langström, G., Naesdal, J. et al., *Gastroenterology* **112**, A338 (1997)

Der vorliegende Beitrag stellt eine erweiterte Fassung des Symposiumsvortrages dar.

Korrespondenz: Prof. André L. Blum, Division de Gastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), CH-1011 Lausanne (Schweiz)