

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
21. Jahrgang · Heft 6
Juni 2003

Herausgegeben von

Prof. Dr. med.
Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c.
Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Paul Schölmerich, Mainz

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Alexandra Hennemann
Bettina Polk
Birkenwaldstraße 44
70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-
gesellschaft.de
Internet: <http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Helmut Helwig, Freiburg
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. J. Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht, Homburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Die COPD – eine große Unbekannte 161

Consensus

Consensus-Bericht, im Auftrag des Präsidiums der Deutschen
Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und
Hals-Chirurgie herausgegeben von Pierre Federspil, Homburg
**Leitlinien zur Antibiotika-Therapie der bakteriellen Infektionen
an Kopf und Hals** 162

Übersicht

Ulrike Hartmann und Tim H. Brümmendorf, Tübingen
Telomerase-Hemmer 176
Ein neuer Ansatz für die Behandlung maligner Tumoren

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien 186
Mammakarzinom: Paclitaxel zur Erstbehandlung sinnvoll
Primäre initiale Therapie bei Hypertonie: Unterschiedliche Interpretation von ALLHAT
Invasive Candida-Infektion: Caspofungin mindestens ebenso wirksam wie Amphotericin B

Aus Forschung und Entwicklung 190
CERA: Neue Generation von Anämie-Therapeutika

Therapiehinweise 190
Präkanzerosen der Haut: Photodynamische Therapie mit Methyl-5-amino-lävulinsäure
Stabile Angina pectoris: Bewegungstherapie wirksamer und billiger als Stent

Impressum 192

Beilage
Arzneimitteltherapie express Nr. 65 und Nr. 66

Die COPD – eine große Unbekannte

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Eine der verbreitetsten Krankheiten ist die „Diagnose“, so ein Aphorismus des österreichischen Schriftstellers Karl Kraus (1874 - 1936). Mit diesem geistreichen, knapp formulierten Gedanken wollte er zum Ausdruck bringen, dass nicht jede wohl formulierte Diagnose Krankheitsrelevanz hat, ja dass Patienten auf dem Papier oft kränker sind als sie sich fühlen. Sicherlich im Zeitalter von DRG-Strategien eine Aussage von besonderer Aktualität.

Im Umkehrschluss besagt dieses Zitat jedoch auch, dass nur die Krankheit existiert, die diagnostiziert wird. Und damit wären wir beim eigentlichen Thema, nämlich der COPD, einer der teuersten (geschätzte Gesamtkosten etwa 8 Mrd. € jährlich) Zivilisationskrankheiten. Nach neueren epidemiologischen Erhebungen dürften 3 bis 4 % aller über 18-Jährigen in den westlichen Industrieländern betroffen sein, in Deutschland sind es etwa 5 Mio. Menschen. Da der Anteil der COPD-Patienten mit dem Alter und den konsumierten Zigaretten kontinuierlich steigt, sind sogar 10 bis 12 % der über 55-Jährigen betroffen. Somit gehört diese Erkrankung zum alltäglichen Brot des praktischen bzw. Allgemeinarztes.

Trotz dieser erschreckenden Zahlen ist die COPD in der medizinischen Versorgung weithin eine große Unbekannte. Besonders groß sind die Defizite bei der Frühdiagnostik. Fast alle Allgemein- und praktischen Ärzte verfügen über ein EKG-Gerät, ein Spirometer gehört jedoch zu den exquisiten Gegenständen einer Praxis. Die Auswertung einer kleinen Lungenfunktionsprüfung ist andererseits einfacher ist als die richtige Interpretation eines EKGs. Deshalb lautet die Forderung der Gesellschaft für Pneumologie, alle Hausarztpraxen flächendeckend mit einem Spirometer auszustatten, um COPD-Patienten möglichst frühzeitig erfassen und therapieren zu können. Zur Zeit wird die Diagnose in vielen Fällen erst Jahrzehnte nach Beginn der Erkrankung gestellt; denn die Initialsymptome Husten und Auswurf werden als selbstverständliche Begleitphänomene des Rauchens bagatellisiert. Genauso wichtig wie die

Früherkennung ist jedoch auch die Prävention; denn die Wurzel allen Übels ist das Rauchen. So wäre die Erkrankung bei 90 % der Fälle vermeidbar. Die besondere Bedeutung der Primärprävention ergibt sich auch daraus, dass die Therapie mit Bronchodilatoren, Glucocorticoiden und Antibiotika zwar auf die Symptome der akuten Exazerbation wirkt, jedoch das Fortschreiten der Erkrankung nur wenig beeinflusst. Es gibt also bisher keine gesicherten wissenschaftlichen Erkenntnisse, dass durch die eingesetzten Substanzen der chronische Verlauf der Erkrankung, der unweigerlich zum Emphysem und zur kardiopulmonalen Insuffizienz führt, aufgehalten werden kann. Nun soll mit Disease-Management-Programmen die Versorgung von COPD-Patienten optimiert werden, sicherlich ein begrüßenswerter Ansatz. Ob durch eine Implementierung solcher DMPs neben positiven medizinischen auch günstige Effekte im Sinne einer Kostenstabilisierung oder sogar Einsparungen zu erzielen sind – wie die Politik erhofft – ist jedoch mehr als fraglich. Angesichts der steigenden Prävalenz der Erkrankung dürften wohl eher Mehrkosten entstehen, zumal eine Frühdiagnostik auch einen früheren Therapiebeginn nach sich zieht. Somit ist auch die COPD ein Beweis für die These, die viele Politiker und Gesundheitsökonomern allerdings nicht wahrhaben wollen: Je besser die Medizin ist, umso teurer wird sie sein.

Für die COPD jedoch gilt, dass bei kaum einer anderen Erkrankung eine so einfache und sichere Prävention möglich ist, nämlich durch die Bekämpfung des Rauchens. Dass Deutschland zusammen mit Österreich und Dänemark das EU-weite Werbeverbot verhindert, muss gesundheitspolitisch als Skandal bewertet werden. Deshalb ist es auch kaum vorstellbar, dass sich die Politik zu drastischeren Maßnahmen wie Tabaksteuererhöhung, Kriminalisierung der Tabakwerbung, Maßnahmen gegen den Schwarzhandel oder Automatenverbot durchringen könnte.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Leitlinien zur Antibiotika-Therapie der bakteriellen Infektionen an Kopf und Hals

Consensus-Bericht*, im Auftrag des Präsidiums der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie herausgegeben von Pierre Federspil, Homburg

1999 wurden die folgenden Leitlinien durch eine Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie erarbeitet und durch ein Delphi-Verfahren ergänzt. 2002 erfolgte die Aktualisierung durch die Mitglieder der Konsensuskonferenz, des Präsidiums der Arbeitsgemeinschaft HNO-Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie und des Präsidiums der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Die Leitlinien betreffen die Antibiotika-Therapie der bakteriellen Infektionen an Hals, Nase und Ohren unter Berücksichtigung des zu erwartenden Erregerspektrums, der mikrobiologischen und klinischen Antibiotika-Wirksamkeit und der Wirtschaftlichkeit. Nach Hinweisen auf grundsätzliche Prinzipien werden die verschiedenen Infektionen mit den verursachenden Erregern und den zur Therapie in Frage kommenden Antibiotika in tabellarischer Form dargestellt (Tab. 1 bis 3). Dabei wird zwischen dem Antibiotikum oder den Antibiotika erster Wahl und den Alternativen unterschieden. In Tabelle 4 sind die Dosierungen der oralen und parenteralen Antibiotika bei Erwachsenen und Kindern angegeben. Im Anhang werden die verschiedenen Antibiotika-Gruppen nach ihrem antibakteriellen Spektrum und ihrer Pharmakokinetik charakterisiert, wobei die Unterschiede zwischen den älteren und neueren Vertretern einer Gruppe aufgezeigt werden.

Die Infektionen an Hals, Nase und Ohren erfordern in der täglichen Praxis am häufigsten den Einsatz von Antibiotika.

Zu einer optimalen Antibiotika-Therapie gehören die richtige Diagnosestellung, die kritische Indikation zum Einsatz von Antibiotika, die Wahl des am besten geeigneten Antibiotikums und die Verlaufskontrolle mit Festlegung der Behandlungsdauer. Die kritische Indikationsstellung dient nicht nur dem Patienten, sondern auch der Allgemeinheit durch Verringerung von Kosten und Antibiotika-Resistenzen, da diese besonders in Ländern mit großem Antibiotika-Verbrauch hoch sind. Neben den klinischen Symptomen können ein Abstrich mit Direktpräparat und Kultur und eine Bestimmung der Leukozyten, BSG-, und CRP-Werte zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung wesentlich beitragen.

Eine *virale Infektion* wird *nicht* antibiotisch behandelt. Auch ist eine leichte akute bakterielle Rhinitis, Laryngitis oder Bronchitis bei einem immunkompetenten Patienten in der Regel keine Indikation für eine Antibiotika-Therapie.

Nach dem Erregerspektrum einer Infektion können im Allgemeinen mehrere Antibiotika wirksam sein. Bei der *Wahl des jeweils geeigneten Antibiotikums* sind Schweregrad der Krankheit, Abwehrlage, Alter, bekannte Allergien, Leber- und Nierenfunktionsstörungen des Patienten, Wirkungsspektrum, Wirksamkeit und mögliche Nebenwirkungen von Substanzen sowie der Preis in Betracht zu ziehen, ebenso das Bestreben, wenn möglich mit einem Schmalspektrum-Antibiotikum zu behandeln.

Die Leitlinien für die Therapie der Infektionen an Kopf und Hals werden aufgrund der diese Infektionen am häufigsten verursachenden Erreger und des Wirkungsspektrums der verschiedenen Antibiotika formuliert (*kalkulierte Therapie*).

Das Optimum einer Erregerisolierung mit Grampräparat und Kultur vor der Therapie einer Infektion mit unbekannt-

* Mitglieder der Consensus-Konferenz

Prof. Dr. P. Federspil (Vorsitz), Homburg/Saar, Prof. Dr. W. Elies, Bielefeld, Dr. H. Luckhaupt, Dortmund, PD Dr. G. Marklein, Bonn, Dr. H. W. Mollenhauer, Bad Bergzabern, PD Dr. Dr. J. E. Otten, Freiburg, Dr. K. Otto, Mannheim, Dr. K. Pelz, Freiburg, PD Dr. sc. H. Scholz, Berlin, Prof. M. Schrappe, Gießen, PD Dr. H. Seifert, Köln, Prof. Dr. A. H. Staib, Frankfurt, Prof. Dr. E. Straube, Jena, Prof. Dr. G. W. Sybrecht, Homburg/Saar, Dr. K. Unertl, Tübingen, Dr. Ph. A. Federspil, Homburg/Saar

Vertretene Gesellschaften:

Arbeitsgemeinschaft HNO-Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie
Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V.
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Deutsche Gesellschaft für experimentelle Pharmakologie und Toxikologie
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Deutsche Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Therapie
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie

Validiert durch ein Delphi-Verfahren

Erstellungsdatum: November 1999

Neufassung: Januar 2003

Für die Verfasser:

Prof. Dr. Pierre Federspil, Akazienweg 1, 66424 Homburg/Saar, E-Mail: P.Federspil@uniklinik-saarland.de

Arzneimitteltherapie 2003;21:162-75.

tem verursachendem Erreger ist zumindest bei Patienten mit schweren Infektionen mit mehreren, unterschiedlich empfindlichen Erregern oder mit Abwehrschwäche anzustreben und ist auch aus Gründen der Überwachung der Resistenzsituation von Vorteil. Bei mittelschweren Infektionen leistet die Entnahme eines Ausstrichs zur Erzielung eines Direktpräparates mit Gramfärbung wertvolle Dienste, da bei akuten Mittelohr-, Nasennebenhöhlen- oder Bronchialinfektionen durch das Ergebnis einer Gramfärbung zwischen den häufigsten pathogenen Erregern, zum Beispiel grampositiven Diplokokken (Pneumokokken), und gramnegativen Stäbchen (*Haemophilus influenzae*) unterschieden werden kann oder zum Beispiel zwischen grampositiven Haufenkokken (*Staphylococcus*) und gramnegativen Stäbchen (*Pseudomonas*) in Fällen von Otitis externa oder chronischer Otitis media, wodurch die Antibiotika-Therapie gezielter und preiswerter zu gestalten ist. Dieses Vorgehen, das auf der kalkulierten Therapie basiert und den Befund des Grampräparates berücksichtigt, wurde *superkalkulierte Therapie* genannt. Voraussetzung hierfür ist jedoch eine sichere Beurteilungsfähigkeit von Grampräparaten.

Ob oral oder parenteral antibiotisch behandelt werden soll, hängt vom Schweregrad der Infektion und von den individuellen Applikationsvoraussetzungen ab. Bei schwerkranken Patienten sollte bei der „Entscheidung des ersten Tages“ die Wahrscheinlichkeit, den noch unbekannt verursachenden Erreger zu treffen, möglichst groß sein. In Kenntnis des vorliegenden Behandlungsergebnisses sowie des Ausstrich-, Kultur- und Antibiogrammbebefundes wird die eingeleitete Antibiotika-Therapie 48 bis 72 Stunden später nochmals überdacht und in einer zweiten Entscheidung, also in der „Entscheidung des dritten Tages“, eventuell gezielter gestaltet.

Durch Neuentwicklungen antibiotischer Substanzen hat sich der Indikationsbereich der oralen Therapie erweitert, sodass heute gewisse Antibiotika gegebenenfalls auch bei schweren Krankheiten oral verabreicht werden können, zum

Beispiel Fluorchinolone. Aus toxikologischen und finanziellen Gründen sollte die orale Therapie immer bevorzugt werden, wenn eine ausreichende Wirksamkeit zu erwarten ist.

Grundsätzlich ist eine *Antibiotika-Therapie nach drei bis vier Tagen zu überprüfen*. Spricht die Antibiotika-Therapie nicht an, kommen folgende Ursachen in Frage:

1. den Erreger betreffend:
 - der isolierte Erreger ist nicht der (alleinige) ursächliche Erreger (Kontamination, Mischinfektion);
 - bei fehlender Erregerisolierung an Infektionen durch Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Anaerobier usw. denken;
 - eine Resistenzentwicklung unter der Therapie (selten);
 - es liegt keine bakterielle Infektion vor (Virus- oder Pilzinfektion);
 - es liegt überhaupt keine Infektion vor (Kollagenose, Tumor, Medikamentenfieber, Hyperthyreose) (selten).
2. die Antibiotika betreffend:
 - falsches Antibiotikum (vor allem bei fehlender Erregerisolierung);
 - fehlerhafte Resistenzbestimmung (häufiger als angenommen);
 - Nichtbeachten der pharmakokinetischen Eigenschaften (Gewebegängigkeit, Einnahme vor oder mit den Mahlzeiten, usw.).
3. den Patienten betreffend:
 - Alter
 - Immundefizienz (angeboren, Tumor, immunsuppressive Therapie usw.);
 - Fremdkörper (Katheter, Shunt, Implantat);
 - schlechte Compliance (bei ambulanter Therapie).
4. die Indikation betreffend:
 - chirurgische Indikation.

Penicilline

Schmalspektrum-Penicilline

Die oralen Penicilline (Phenoxymethylpenicillin = Penicillin V und Propicillin) sind nach wie vor bei Infektionen mit Erregern des „klassischen Penicillin-G-Spektrums“ (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* und

die meisten oralen Anaerobier) bei Kindern und Erwachsenen Mittel der Wahl. Allerdings sollte die Penicillin-Resistenz der Pneumokokken, die bisher in Deutschland unter 1 % Hochresistenz und 6 % Intermediärresistenz liegt, sorgfältig beobachtet werden. *Staphylococcus aureus* und *Moraxella catarrhalis* werden überwiegend nicht erfasst, da die Mehrzahl der Stämme (etwa 80 %) Penicillinasen bilden, die Penicilline inaktivieren.

Die verschiedenen Oralpenicilline sind in ihrer Wirksamkeit weitgehend gleichwertig. Zur Erzielung hoher Konzentrationen sollte Penicillin-V-Kalium möglichst eine Stunde vor den Mahlzeiten eingenommen werden, während es bei Benzathin-Penicillin-V und Propicillin mit und ohne Mahlzeit zu genügend hohen Plasmakonzentrationen kommt. Benzylpenicillin (Penicillin G) kann bei Erwachsenen intramuskulär oder intravenös in Dosen bis 30 Mio. I. E./Tag als Dauer- oder wiederholte Infusion verabreicht werden.

Allergien treten nach Penicillinen häufiger auf als nach anderen Beta-Lactam-Antibiotika. Schwer verlaufende Allergien sind nach parenteraler Verabreichung häufiger als nach oraler Einnahme.

Aminopenicilline

Über das Spektrum von Phenoxymethylpenicillin hinaus erfassen die Aminopenicilline Ampicillin, Amoxicillin und Bacampicillin im Allgemeinen auch Enterokokken, *Haemophilus influenzae* und *Haemophilus parainfluenzae*, Listerien, *Escherichia coli* und *Proteus mirabilis*. Viele andere Enterobacteriaceae (z. B. Klebsiellen) sind resistent. In Deutschland findet sich bei *Haemophilus influenzae* eine Resistenzquote von 3 bis 5 %. Während oder nach einer Aminopenicillin-Therapie muss bei 5 bis 10 % der Patienten mit nichtallergischen Exanthenen gerechnet werden. Im Falle einer infektiösen Mononukleose sollte eine bakterielle Superinfektion nicht mit einem Aminopenicillin behandelt werden, da die Aminopenicilline bei diesem Krankheitsbild fast immer ein schweres Exanthem hervorrufen.

Aufgrund seiner wesentlich besseren Resorption ist Amoxicillin oral dem Ampicillin überlegen. Ampicillin kann in einer Dosierung von 3-mal 1 g i. v. bis zu 3- bis 4-mal 5 g/Tag in Kurzinfusionen gegeben werden, während Amoxicillin bis maximal 3-mal 2 g/Tag zugelassen ist.

Aminopenicilline plus Beta-Lactamase-Inhibitoren (erweiterte Aminopenicilline)

Beta-Lactamase-Inhibitoren (Clavulansäure, Sulbactam) erweitern in Kombination mit Aminopenicillinen deren Wirkspektrum. So können auch Beta-Lactamase-bildende Erreger erfasst werden: zum Beispiel *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* oder *Prevotella*- und *Porphyromonas*-Arten (früher *Bacteroides-melaninogenicus*-Gruppe), also die Mehrzahl der in der HNO-Heilkunde relevanten Erreger außer *Pseudomonas aeruginosa*. Beim oralen Einsatz dieser Kombinationen muss mit einem Anstieg der gastrointestinalen Nebenwirkungen gerechnet werden. In schweren Fällen erfolgt die parenterale Verabreichung.

Sulbactam, der einzige Beta-Lactamase-Inhibitor, der als Monosubstanz zur Verfügung steht, ist für die freie Kombination mit Benzylpenicillin, Mezlocillin, Piperacillin und Cefotaxim zugelassen.

Isoxazolympenicilline (Staphylokokken-Penicilline)

Bei einer Infektion mit *Staphylococcus aureus* sind Oxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin aufgrund ihrer Penicillinase-Stabilität wirksam. Zur oralen Therapie stehen Dicloxacillin sowie Flucloxacillin und zur parenteralen Therapie Oxacillin und Flucloxacillin zur Verfügung. Spezielle Nebenwirkungen der parenteralen Verabreichung: Venenreizung, bei höchster Dosierung zerebrale Krämpfe; zur Therapie der Krämpfe ist an intravenös zu verabreichendes Diazepam zu denken. *Staphylococcus-epidermidis*-Stämme sind im Gegensatz zu *Staphylococcus aureus* sehr oft, nämlich etwa in einem Drittel der Fälle auf Isoxazolympenicilline unempfindlich. Sta-

phylococcus-aureus-Stämme, die gegen die Isoxazolympenicilline eine intrinsische Resistenz aufweisen, werden im internationalen Schrifttum als MRSA (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*) bezeichnet. Nota bene, dass alle MRSA mit Penicillinen, Isoxazolympenicillinen, Cephalosporinen und anderen Beta-Lactam-Antibiotika nicht behandelt werden dürfen, auch dann nicht, wenn der mikrobiologische Befund fälschlicherweise „sensibel“ lauten sollte. In den letzten Jahren beobachtete man auch in Deutschland in vielen größeren Krankenhäusern, besonders bei Patienten mit chronischen Infektionen, multiresistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme, die heute auch als MRSA bezeichnet werden.

Acylaminopenicilline

Die Acylaminopenicilline Mezlocillin und Piperacillin sind gegen grampositive Kokken ähnlich wirksam wie Ampicillin und besitzen ein erweitertes Wirkungsspektrum im gramnegativen Bereich. Piperacillin ist gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirksam und wird deshalb auch *Pseudomonas*-Penicillin genannt, das allein oder in Kombination mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum eine Alternative zu den gegen *Pseudomonas* wirksamen Fluorchinolonen und Cephalosporinen darstellt. In Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (z. B. Tazobactam oder Sulbactam) eignen sich diese Breitspektrum-Penicilline zur empirischen Initialtherapie schwerer septischer Infektionen (z. B. Tazobac®).

Exantheme sind seltener als nach Ampicillin. Gastrointestinale Störungen und Hypokaliämie, passagere Neutropenien und Neurotoxizität können nach hoher Dosierung vorkommen.

Cephalosporine

Die Cephalosporine zeichnen sich durch eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit aus. Bei echter Penicillin-Allergie ist der Patient gegen alle Penicilline allergisch, aber nur in etwa 5 % der Fälle auch gegen Cephalosporine. Nicht

allergische Exantheme sind auch wesentlich seltener als bei den Aminopenicillinen, und die Mehrzahl der Patienten mit einem nicht allergischen Penicillinexanthem zeigt kein Kreuzexanthem nach Cephalosporinen. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind bei den alten oralen Cephalosporinen selten, bei den neueren je nach Substanz und Dosierung häufiger. Besonders gut verträglich ist Ceftributen. Nach einer Behandlung mit Cefaclor kann es sehr selten zu einem Serumkrankheits-ähnlichen Syndrom kommen. Durch Nahrungsaufnahme wird die Bioverfügbarkeit der veresterten oralen Cephalosporine erhöht. Zwischen den verschiedenen Cephalosporinen bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede im antibakteriellen und pharmakokinetischen Verhalten sowie in der Verträglichkeit. Die historische Einteilung der Cephalosporine, welche das Wirkungsspektrum berücksichtigt, hat sich bewährt.

Cephalosporine erste Generation (Cephalosporine 1)

Die Oralcephalosporine Cefalexin und Cefadroxil sowie das parenterale Cephalosporin Cefazolin haben eine gute Wirksamkeit gegen grampositive Erreger, wie Streptokokken, Pneumokokken und Staphylokokken einschließlich Benzylpenicillin-resistenten Staphylokokken, jedoch nur eine schwache Wirksamkeit gegen *Haemophilus influenzae* und *Enterobacteriaceae*.

Cephalosporine zweite Generation (Cephalosporine 2)

Die oralen Cephalosporine Cefaclor und Cefuroximaxetil haben im Vergleich zu den oralen Cephalosporinen der ersten Generation eine erhöhte Stabilität gegenüber den Beta-Lactamasen aus gramnegativen Bakterien und damit ein erweitertes antibakterielles Spektrum. Sie besitzen eine gute Aktivität gegen Streptokokken, Pneumokokken und Staphylokokken sowie gegen *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, Klebsiellen und *Proteus mirabilis*. Cefaclor hat gegen *Haemophilus influenzae* eine geringere Wirksamkeit als Cefuroximaxetil.

Zweitgenerations-Äquivalente sind Loracarbef und Cefpodoximproxetil. Loracarbef ist ein orales Carbacephem und Cefpodoximproxetil ist ein Cephalosporin der dritten Generation. Ihr Wirkungsspektrum gleicht jedoch auch dem des Cefuroximaxetils.

Die parenteralen Cephalosporine Cefuroxim, Cefotiam und Cefamandol kommen in schweren Fällen zur Anwendung. Nach Cefamandol können Gerinnungsstörungen sowie ein Disulfiram-ähnlicher Effekt beobachtet werden.

Das parenterale Cephamycin Cefoxitin ist gegen grampositive Kokken und auch gegen *Haemophilus influenzae* weniger wirksam als die anderen Cephalosporine der zweiten Generation, besitzt jedoch eine gute Wirksamkeit gegen gramnegative Anaerobier.

Cephalosporine dritte Generation (Cephalosporine 3)

Die oralen Cephalosporine Cefixim, Cefitibuten und Cefetametpivoxil haben eine stärkere Wirkung im gramnegativen Bereich, unter anderem gegen *Haemophilus influenzae*, und eine geringere gegen grampositive Kokken und eine Unwirksamkeit gegen Staphylokokken. Die parenteralen Cephalosporine der Gruppe 3a, Cefotaxim und Ceftriaxon, haben neben einer guten Liquorgängigkeit eine verbesserte Wirksamkeit im gramnegativen Bereich und eine starke Wirksamkeit gegenüber *Streptococcus pneumoniae*, die man sich im Falle einer Penicillin-Resistenz zunutze machen kann. Cefotaxim ist am besten verträglich, während Ceftriaxon dank einer Halbwertszeit von 8 h nur einmal pro Tag verabreicht zu werden braucht.

Das parenterale Cephalosporin der Gruppe 3b, Ceftazidim, besitzt ein antibakterielles Spektrum, das demjenigen der Cephalosporine der Gruppe 3a ähnlich ist, mit einer geringeren Aktivität gegen grampositive Erreger, jedoch mit einer zusätzlichen Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Cefepim besitzt neben dem Cefotaxim-Spektrum eine bessere Wirksamkeit gegen Staphylokokken und *Pseudomonas aeruginosa*.

Monobactame

Aztreonam, dessen Spektrum lediglich die gramnegativen aeroben Stäbchenbakterien erfasst, wird als Alternative bei gramnegativen aeroben Stäbcheninfektionen, unter anderem *Pseudomonas aeruginosa*, bei Penicillin- oder Cephalosporin-Allergie und auch bei Neutropenie eingesetzt.

Carbapeneme

Das Spektrum der Carbapeneme Imipenem und Meropenem ist sehr breit und umfasst grampositive und gramnegative aerobe und anaerobe Erreger. Oxacillin/Methicillin-resistente Staphylokokken sind auch gegen Carbapeneme resistent. Während die In-vitro-Aktivität von Imipenem im grampositiven Bereich etwas besser ist, ist diejenige von Meropenem im gramnegativen Bereich zum Teil deutlich höher. In der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde gelten beide Substanzen als Reserveantibiotika, die sich zur Initialtherapie schwerer nosokomialer aerob-anaerober Mischinfektionen, besonders bei Versagen anderer Breitpektrum-Antibiotika, anbieten. Die Carbapeneme kommen als Alternative bei schweren *Pseudomonas*-Infektionen des Mittelohrs oder des äußeren Ohrs in Kombination mit einem Aminoglykosid oder mit Ciprofloxacin in Frage, wenn ein Antibiotikum mit schmalere Spektrum nicht wirksam ist. Bei 5 bis 10 % der Patienten treten leichte gastrointestinale Reaktionen auf, bei 5 % lokale Reaktionen (Thrombophlebitis), bei 3 % allergische Reaktionen (Exantheme) und in 1 bis 2 % der Fälle zentrale Nebenwirkungen. Die Verträglichkeit von Meropenem ist insbesondere hinsichtlich ZNS-Reaktionen günstiger. Carbapeneme sind bei Patienten mit Beta-Lactam-Allergien kontraindiziert.

Makrolide, Azalide, Ketolide

Erythromycin und Josamycin gehören zu den älteren Vertretern der Makrolid-Antibiotika. Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist Erythromycin mit guter Wirksamkeit gegen Streptokokken,

einschließlich Pneumokokken, *Bordetella pertussis*, *Moraxella catarrhalis*, Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen. Primäre Erythromycin-Resistenz und partielle Kreuzresistenz mit den neueren Makroliden sind bei *S. pneumoniae* 5 bis 20 %, bei *S. pyogenes* um 8 % und bei *Staphylococcus aureus* um 30 %. Bei Staphylokokken ist eine rasche Resistenzentwicklung unter der Therapie möglich. Erythromycin und seine Ester haben keine optimale Wirksamkeit gegen *Haemophilus influenzae*. Bei Penicillin-Unverträglichkeit ist Erythromycin ein Alternativpräparat. So werden Makrolide zum Beispiel zur Behandlung einer akuten Tonsillopharyngitis und von sonstigen akuten bakteriellen Atemwegsinfektionen eingesetzt.

Unter den Erythromycin-Derivaten sollten lediglich die Stearate nüchtern eingenommen werden. Die relative Bioverfügbarkeit des freien Erythromycins ist nach Gabe von Erythromycinestolat und -stinoprat größer als nach Verabreichung von Erythromycinethylsuccinat.

Moderne Makrolide sind Roxithromycin, Clarithromycin und Azithromycin sowie das mit den Makroliden strukturverwandte Azalid Azithromycin. Diese sind im Vergleich zu Erythromycin in ihrer Pharmakokinetik deutlich verbessert und weisen eine höhere Bioverfügbarkeit und eine längere Halbwertszeit auf, wodurch eine ein- bis zweimal tägliche Verabreichung mit geringerer Substanzbelastung möglich ist. Das Wirkungsspektrum von Roxithromycin und Clarithromycin unterscheidet sich nicht wesentlich von dem des Erythromycins. Azithromycin hat in vitro eine verbesserte Wirksamkeit gegen *Haemophilus* spp. Bemerkenswert ist die ungewöhnliche Pharmakokinetik dieser Substanz. Die extrem lange Halbwertszeit sowie das große Verteilungsvolumen sind Ausdruck einer Anreicherung in den Geweben und in den Makrophagen. Aufgrund der langen Halbwertszeit wurde eine 3- bzw. 5-Tage-Gabe für viele Indikationen geprüft und zugelassen. Trotz Langzeitwirkung sind zum sicheren Nachweis des Therapieerfolgs Kontrolluntersuchungen wie bei anderen Antibiotika notwendig. Wegen der

starken Anreicherung der Makrolide im Gewebe und in den phagozytierenden Zellen besteht nur eine geringe Korrelation zwischen den Ergebnissen der Resistenzbestimmung und dem klinischen Ansprechen!

Bei oraler Gabe von Erythromycin treten gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen und Durchfälle bei etwa 30 % der behandelten erwachsenen Patienten auf. Die Häufigkeit dieser Beschwerden liegt nach Verabreichung von Roxithromycin bei 3 bis 5 %, von Clarithromycin bei 5 bis 9 % und von Azithromycin bei 5 bis 10 %. Selten sind Hautausschlag, Leberfunktionsstörungen mit Cholestase und Pankreatitis oder eine systemische Vaskulitis mit Arthritiden und neurologischen Ausfällen (Churg-Strauss-Syndrom) zu beobachten. Bei einzelnen Patienten wird bei hoher Dosierung über reversible Hörstörungen berichtet. Die intravenös zu verabreichenden Präparate von Erythromycin führen häufiger zu Phlebitiden.

Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin können bei Patienten, die im EKG ein verlängertes QT-Intervall aufweisen, gefährliche Herzrhythmusstörungen (Torsade de Pointes), hervorrufen. Bei gleichzeitiger Gabe von Theophyllin, Cumarin-Derivaten oder Digitalisglykosiden kann die Ausscheidung dieser Mittel vermindert werden. Ergotamin-haltige Medikamente und nicht hydrierte Mutterkornalkaloide sollten wegen der Gefahr von Durchblutungsstörungen durch verstärkte Vasokonstriktion nicht gleichzeitig verabreicht werden. Unter den weiteren Wechselwirkungen der Makrolide mit anderen Arzneimitteln ist besonders die gleichzeitige Gabe der Antihistaminika Terfenadin, Astemizol, Mizolastin und von Cisaprid sowie der Neuroleptika Pimozid und Sulpirid zu erwähnen, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und zu schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen (Torsade de Pointes) führen kann. Am geringsten ist das Interaktionspotential von Azithromycin aufgrund seiner geringen Affinität zum Cytochrom-P450-System. Während der Einnahme von Clarithromycin oder Te-

lithromycin muss die Behandlung mit CSE-Hemmern unterbrochen werden. Erythromycin ist während der Schwangerschaft zugelassen, wenn auch mit Vorbehalt während des ersten Trimeons.

Schwere Leberschäden sind eine Kontraindikation für die Anwendung von Makroliden. Clarithromycin und Roxithromycin sind für die Behandlung von Kindern im ersten Lebensjahr nicht zugelassen.

Neuere Indikationen der Makrolide sind Infektionen durch *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, nichttuberkulöse Mykobakterien und Bartonellen.

Die Ketolide stellen eine Weiterentwicklung der Makrolide dar. Sie greifen gleichzeitig an zwei entfernten Stellen der bakteriellen Proteinsynthese ein. Eine Bindung an die ribosomale RNS der Bakterien ist dabei zehnfach stärker als bei den Makroliden. Telithromycin ist der erste zugelassene Vertreter der Ketolide. Es hat ein ähnliches Spektrum wie Erythromycin A mit stärkerer Wirksamkeit und erfasst auch Pneumokokken, die gegen Benzylpenicillin oder Erythromycin resistent sind, ebenso wie Erythromycin-resistente *Streptococcus-pyogenes*-Stämme. Resistent sind Methicillin-resistente Staphylokokken, Enterobakterien und gramnegative Anaerobier (z. B. *Bacteroides*). Verabreicht werden einmal 0,8 g Telithromycin/Tag. Telithromycin reichert sich in hohen Konzentrationen besonders in den Geweben und Flüssigkeiten der Atemwege und den Alveolarmakrophagen an.

Im Allgemeinen wird Telithromycin ähnlich gut vertragen wie die Makrolide, die häufigsten Nebenwirkungen betreffen den Magen-Darm-Trakt. Zugelassene Indikationen sind akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis, leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonien und akute Sinusitiden. Ab 12 Jahren: Tonsillitis/Pharyngitis durch betahämolyisierende A-Streptokokken, alternativ zu Beta-Lactam-Antibiotika, wenn diese nicht geeignet sind.

Lincosamide

Clindamycin ist gegen Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken sowie gramnegative anaerobe Stäbchen einschließlich der meisten *Fusobacterium*- und *Bacteroides-fragilis*-Stämme gut wirksam. Es penetriert gut in Weichteil- und Knochengewebe und ist auch intrazellulär gegen intraphagozytär persistierende Erreger wirksam, zum Beispiel bei Rezidiven. Clindamycin ist eine Alternative bei Penicillin- oder Cephalosporin-Allergie und zur Penicillin/Metronidazol- oder Penicillin/Beta-Lactamasehemmer-Kombination bei der Behandlung aerob-anaerober Mischinfektionen mit grampositiven Kokken und Anaerobiern, zum Beispiel bei Mundboden- oder Halsphlegmonen sowie Peritonsillar- oder Retropharyngealabszessen. Aufgrund seiner Bindungskapazität der Staphylokokken- und Streptokokkentoxine wird Clindamycin zusätzlich zur Behandlung des Toxic-Shock-Syndroms und der nekrotisierenden Faszitis empfohlen. Klassisch ist die Endokarditis-Prophylaxe bei Penicillin-Allergie vor HNO-, Dental-, Bronchial- und Ösophageal-Eingriffen bei Patienten mit vorgeschädigten Herzklappen, einmalig 10 bis 15 mg/kg etwa 30 bis 60 Minuten vor dem Eingriff oral. Eindeutige Daten über eine wirksame Infektionsprophylaxe in der großen Kopf-Hals-Tumor Chirurgie liegen ebenfalls vor.

In 5 bis 20 % der Fälle treten weiche Stühle auf, manchmal verbunden mit Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Eine schwere ulzerierende pseudomembranöse Enterokolitis wird sehr selten beobachtet. Allergische Reaktionen sind ebenfalls selten. Unter längerer Therapie können Leukopenien auftreten. Bei Patienten mit Störungen der neuromuskulären Übertragung ist eine Verschlimmerung der Beschwerden möglich. Bei zu schneller Infusion von Clindamycin kann es zu Nausea, Herzrhythmusstörungen (u. a. Torsade de Pointes) und Blutdruckabfall kommen. Gelegentlich steigen unter Clindamycin die Bilirubin- und Leberenzymwerte im Blut an. Während Schwangerschaft

Tab. 1. Antiinfektive Therapie bei bakteriellen Infektionen im Bereich des Ohrs (Erreger unterstrichen = sehr häufige und wichtige Erreger; Antibiotikum unterstrichen = Indikation bisher in Deutschland nicht zugelassen)

Diagnose	Häufigste Erreger	Mikrobiol. Diagnostik	Mittel der Wahl	Alternativen
Otitis externa diffusa	<u>Pseudomonas aeruginosa</u> Staphylococcus aureus Proteus mirabilis Escherichia coli Streptococcus pyogenes Aspergillus Candida	Bei schweren Formen empfehlenswert	Grundsätzlich lediglich Säuberung des Gehörgangs und antibiotische ± antientzündliche Lokalthherapie nach Ausschluss einer Trommelfellperforation Schwere Formen: Pseudomonas aeruginosa: Ciprofloxacin in hoher Dosierung Kinder: Piperacillin, Cefprozid Staphylokokken: Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 1/2	Levofloxacin, Piperacillin, Cefprozid, <u>Cefepim</u> Isoxazolylpenicillin Clindamycin Co-trimoxazol
Gehörgangsfurunkel	Staphylococcus aureus	Nur bei schweren Formen	Antiseptische oder antibiotische Lokalthherapie nach Ausschluss einer Trommelfellperforation Schwere Formen: Isoxazolylpenicillin Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 1	Clindamycin Co-trimoxazol
Perichondritis	<u>Pseudomonas aeruginosa</u> <u>Staphylococcus aureus</u> Proteus mirabilis Enterococcus faecalis Escherichia coli Streptococcus pyogenes Klebsiella pneumoniae	Anzustreben	Ggf. antiseptische Lokalbehandlung Schwere Formen oder V. a. Pseudomonas (z. B. nach Ohroperation oder Verbrennungen): Erwachsene: Ciprofloxacin oder Levofloxacin in hoher Dosierung Kinder: Cefprozid ± Isoxazolylpenicillin Leichte Formen (und nicht durch Pseudomonas): Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 1/2 Isoxazolylpenicillin	Piperacillin ± Tazobactam Piperacillin ± Sulbactam Cefprozid ± Isoxazolylpenicillin Cefepim, Carbapenem Carbapenem, (Ciprofloxacin) Clindamycin Co-trimoxazol Moxifloxacin, Gatifloxacin
Otitis externa maligna	Pseudomonas aeruginosa	Erforderlich	Ciprofloxacin in hoher Dosierung Bemerkung: ggf. Operation, Mindesttherapiedauer 6 Wochen	Levofloxacin, Piperacillin, Cefprozid, <u>Cefepim</u> , Imipenem ± Aminoglykosid
Otitis media acuta	<u>Streptococcus pneumoniae</u> <u>Haemophilus influenzae</u> Streptococcus pyogenes Moraxella catarrhalis Staphylococcus aureus	Bei Komplikationen, Grundkrankheiten, Neugeborenen	Amoxicillin Schwere Formen (Risikofaktoren): Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 2	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 2 Makrolid, <u>Ketolid</u> Co-trimoxazol (Erwachsene) Cephalosporin 3a/3b Piperacillin + Tazobactam Piperacillin + Sulbactam Fluorchinolon
Otitis media chronica	<u>Pseudomonas aeruginosa</u> <u>Staphylococcus aureus</u> Proteus mirabilis Andere Enterobacteriaceae Selten Schimmelpilze Anaerobier	Empfehlenswert	Lokalthherapie: <u>Ciprofloxacin-Augentropfen</u> , ggf. auch bei Kindern Ohne Erregernachweis oder bei V. a. Pseudomonas: Ciprofloxacin in hoher Dosierung Kinder: Cefprozid Bei Nachweis von Staphylococcus aureus: Isoxazolylpenicillin Cephalosporin 1/2 Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Bemerkung: In der Regel Indikation zur Operation	Cefepim Piperacillin ± Tazobactam Cefprozid ± Isoxazolylpenicillin Piperacillin ± Sulbactam, (Ciprofloxacin) Clindamycin Co-trimoxazol Moxifloxacin, Gatifloxacin, Levofloxacin
Mastoiditis	Streptococcus pneumoniae Streptococcus pyogenes Haemophilus influenzae Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa Escherichia coli Proteus mirabilis	Erforderlich	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Bemerkung: Indikation zur Operation, Adaptation der Antibiotika-Therapie nach Grampräparat und Antibiogramm	Cefuroxim, Cefotiam Cefotaxim, <u>Cefepim</u> Piperacillin, Cefprozid Ciprofloxacin, <u>Levofloxacin</u> <u>Moxifloxacin</u> , <u>Gatifloxacin</u>

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Antinfektive Therapie bei bakteriellen Infektionen im Bereich von Nase und Nasennebenhöhlen (Erreger unterstrichen = sehr häufige und wichtige Erreger; Antibiotikum unterstrichen = Indikation bisher in Deutschland nicht zugelassen)

Diagnose	Häufigste Erreger	Mikrobiol. Diagnostik	Mittel der Wahl	Alternativen
Sinusitis purulenta acuta	<u>Streptococcus pneumoniae</u> <u>Haemophilus influenzae</u> Moraxella catarrhalis Staphylococcus aureus Streptococcus pyogenes	Bei Hospitalinfektion erforderlich	Amoxicillin Bemerkung: Ggf. Kieferhöhlenspülung Schwere Formen (Risikofaktoren): Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 2, Cefotaxim Nosokomiale Sinusitis: z. B. Piperacillin + Tazobactam	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Oralcephalosporin 2 Makrolid, Ketolid Co-trimoxazol Clindamycin Doxycyclin Cephalosporin 3a Moxifloxacin, Gatifloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin
Sinusitis chronica	Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Streptokokken Enterobacteriaceae Pseudomonas aeruginosa Anaerobier Sehr selten Pilze	Wenn re-präsentative Materialgewinnung möglich	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 2 Bemerkung: Ggf. Indikation zur Operation	Clindamycin Co-trimoxazol Fluorchinolon Doxycyclin Piperacillin + Tazobactam Piperacillin + Sulbactam
Orbitale Sinusitis-Komplikationen	Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Klebsiella pneumoniae Pseudomonas aeruginosa Anaerobier	Erforderlich, ggf. Blutkultur bei Phlegmone, Abszess, Sepsis	Bemerkung: Ggf. Operation Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor i. v. Cefotaxim, Ceftriaxon ± Metronidazol Piperacillin + Tazobactam Ceftazidim + Clindamycin Imipenem	Bei schwersten Formen: Kombination mit Aminoglykosid oder Fluorchinolon
Stirnbeinostomyelitis	<u>Staphylococcus aureus</u> Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Pseudomonas aeruginosa	Erforderlich (ggf. mit Blutkultur)	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Isoxazolylicillin ± Cephalosporin 2 Clindamycin (Bei Pseudomonas: Ciprofloxacin) Bemerkung: Indikation zur Operation. Therapiedauer mindestens 4 Wochen, ggf. Tc-Szintigraphie	Bei schwersten Formen: Kombination mit Aminoglykosid oder Fluorchinolon (Piperacillin, Ceftazidim, <u>Cefepim</u> , Levofloxacin)
Odontogene Sinusitis maxillaris, Odontogene Osteomyelitis (Mittelgesicht, Unterkiefer)	Streptococcus intermedius/ Streptococcus constellatus meist kombiniert mit Anaerobiern (Peptostreptokokken, Fusobakterien, Prevotella-Arten)	Nur bei Zweifel an klinischer Diagnose und bei kompliziertem Verlauf	Penicillin V/G (± Metronidazol) Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Clindamycin Bemerkung: In der Regel chirurgische Beseitigung der odontogenen Ursache oder Osteomyelitis	
Nasenfurunkel	Staphylococcus aureus	Nur bei schweren Formen	Antiseptische oder antibiotische Lokalthherapie Schwere Formen: Isoxazolylicillin Cephalosporin 1 Bemerkung: Ggf. Stichinzision	Clindamycin Co-trimoxazol (bei Erwachsenen) Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Antiinfektive Therapie bei bakteriellen Infektionen im Bereich von Mund, Pharynx, Larynx und Hals (Erreger unterstrichen = sehr häufige und wichtige Erreger; Antibiotikum unterstrichen = Indikation bisher in Deutschland nicht zugelassen)

Diagnose	Häufigste Erreger	Mikrobiol. Diagnostik	Mittel der Wahl	Alternativen
Tonsillopharyngitis acuta	Neben Viren: Streptococcus pyogenes (bei Penicillin-Versagen an Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus u. a. denken)	Bei Therapieversagen	Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) über 10 Tage Bemerkung: Cave bei Mononukleose Aminopenicilline kontraindiziert	Cephalosporin 1 (2) Makrolid Ketolid ab 12 Jahre Clindamycin
Scharlach	Streptococcus pyogenes	In unklaren Fällen	Phenoxymethylpenicillin über 10 Tage Bei Therapieversagen: Cephalosporin 1 (2) Makrolid Clindamycin	Cephalosporin 1 Makrolid Clindamycin
Diphtherie	Corynebacterium diphtheriae	Zwingend erforderlich (Direktpräparat und Kultur)	Benzylpenicillin (Penicillin G) Bemerkung: Antitoxin bereits bei Verdacht!, Krankenhauseinweisung, Isolierung, Verdacht meldepflichtig. Tonsillektomie bei den seltenen persistierenden Bakterienträgern	Erythromycin
Erysipel	Streptococcus pyogenes	Bei unklarer Diagnose Blutkultur	Benzylpenicillin	Cephalosporin 1 (2) Clindamycin Makrolid
Epiglottitis acuta	Kinder: Haemophilus influenzae Typ B Erwachsene: Streptokokken Haemophilus influenzae Typ B Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae	Ggf. Blutkultur erforderlich	Bemerkung: sofortige Krankenhauseinweisung in Intubationsbereitschaft Cefotaxim, Ceftriaxon	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 2 bei Nachweis von S. aureus
Laryngitis subglottica	Parainfluenza-, RS-, Rhino- und Influenza-Typ A-Viren		Antibiotische Behandlung nicht indiziert	
Laryngotracheobronchitis	Meist Viren, nur selten Bakterien (Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Chlamydia)		Meist kein Antibiotikum erforderlich Bei Risikopatienten oder schweren Formen: Aminopenicillin ± Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 2 Makrolid	<u>Ketolid</u> <u>Moxifloxacin, Gatifloxacin, Levofloxacin</u>
Sialadenitis	<u>Staphylococcus aureus</u> Streptokokken	Empfehlenswert	Cephalosporin 1 (2)	Clindamycin Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor
Aktinomykose	Actinomyces israelii (häufig mit Staphylococcus aureus und Anaerobiern kombiniert)	Erforderlich	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Penicillin G/V ± Metronidazol Aminopenicillin ± Metronidazol Bemerkung: Therapiedauer mindestens 4 Wochen	Clindamycin Doxycyclin + Metronidazol
Angina Plaut-Vincent	Aerob-anaerobe Mischinfektion: Fusobakterien, Treponemata	Direktpräparat	Bemerkung: Bei leichtem Verlauf lediglich Lokaltherapie Oralpenicillin	Cephalosporin 1 (2) Clindamycin

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Fortsetzung

Diagnose	Häufigste Erreger	Mikrobiol. Diagnostik	Mittel der Wahl	Alternativen
Lymphadenitis colli	Streptococcus pyogenes Staphylococcus aureus	Bei Nicht-ansprechen nach 3 bis 4 Tagen ausführliche Diagnostik, ggf. Lymphknotenexstirpation bzw. PE	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 1 oder 2	Clindamycin
Mundbodenphlegmone (meist odontogen)	Streptococcus pyogenes Staphylococcus aureus Anaerobier	Erforderlich aus Wundsekret oder Eiter und möglichst Blutkultur bei fieberhafter Allgemeinreaktion	Bemerkung: Krankenhauseinweisung wegen Ausbreitungsrisiko und obligater chirurgischer Behandlung Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor i. v., ggf. + Aminoglykosid	Clindamycin i. v. Benzylpenicillin + Metronidazol Cephalosporin 1/2 + Metronidazol, ggf. + Aminoglykosid Imipenem
Lyme-Borreliose	Borrelia burgdorferi	Serologische Diagnostik kann negativ oder falsch positiv sein	Stadium I: Amoxicillin, Cefuroximaxetil, neueres Makrolid, Doxycyclin (ab. 9. Lebensjahr) Stadien II und III: Ceftriaxon, Cefotaxim oder Benzylpenicillin	

und Stillzeit ist Clindamycin kontraindiziert.

Fluorchinolone

Die klassischen Fluorchinolone Ciprofloxacin und Ofloxacin verfügen über eine ausgeprägte antibakterielle Aktivität und ein breites Wirkungsspektrum bei oraler sowie parenteraler Darreichung. Das Hauptinteresse dieser Antibiotika für die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde besteht in der durch sie eröffneten Möglichkeit einer oralen Therapie der in der HNO-Heilkunde nicht seltenen Pseudomonas-aeruginosa-Infektionen, für die besonders positive Erfahrungen mit Ciprofloxacin vorliegen. Darüber hinaus besitzen diese Fluorchinolone eine sehr gute Wirksamkeit gegen Haemophilus influenzae, die Enterobacteriaceae und Meningokokken/Gonokokken mit geringerer Wirkung gegen Staphylokokken, Pneumokok-

ken, Streptokokken, Enterokokken, Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen. Aufgrund der schwächeren Aktivität gegen Pneumokokken sind die klassischen Fluorchinolone keine Mittel der ersten Wahl bei der akuten Otitis media oder Sinusitis oder den ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen. Nicht zu empfehlen ist ihre Anwendung bei Tonsillitis.

Die neueren Fluorchinolone Levofloxacin, Moxifloxacin und Gatifloxacin haben eine verstärkte Wirksamkeit im grampositiven Bereich, insbesondere gegen Pneumokokken, Staphylokokken und Streptokokken sowie gegen Mykoplasmen, Legionellen und Chlamydien. Moxifloxacin und Gatifloxacin sind darüber hinaus gegen grampositive und gramnegative Anaerobier wirksam. Für Ciprofloxacin und Ofloxacin liegen Zulassungen für die Behandlung der Infektionen der Atemwege mit der Einschränkung vor, dass sie bei der

ambulant erworbenen Pneumokokken-Pneumonie nicht Mittel erster Wahl sind. Diese klassischen Fluorchinolone sind zur Behandlung der akuten Mittelohr- und Nasennebenhöhleninfektionen zugelassen. Ciprofloxacin- und Ofloxacin-Augentropfen besitzen keine Zulassung zur Anwendung bei Infektionen im Bereich des Ohrs, der Nase oder der Nasennebenhöhlen. Ciprofloxacin-Ohrentropfen in Kombination mit Hydrocortison sind aber im Ausland zum Beispiel in den USA (Cipro® – HC Otic) und in der Schweiz zugelassen. Die neueren Fluorchinolone kommen aufgrund ihrer verbesserten antibakteriellen Aktivität gegenüber respiratorischen Infektionserregern einschließlich Pneumokokken als ein Mittel der Wahl bei bakteriellen Atemwegsinfektionen in Frage. Levofloxacin, Moxifloxacin und Gatifloxacin sind zur Behandlung der akuten bakteriellen Sinusitis und der ambulant erworbenen Pneumonie sowie

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Tagesdosierungen oraler und parenteraler Antibiotika [Dosierung in eckiger Klammer unter Vorbehalt]

Gruppe (p) = parenteral	INN	Handelsnamen (Auswahl)	Tagesdosierung Erwachsene (Inf. = Infusion)	Tagesdosierung Kinder (ED = Einzeldosis)
1 Penicilline	Penicillin-V-Kalium (Phenoxymethylpenicillin)	Infectocillin, Isocillin, Ispenoral, Megacillin, Jenacillin V, Penicillin V Heumann, Penicillin V Wolff, V Tablophen	3(-6) Mio. E.	50 000–100 000 E./kg in 2–3 ED, bei Tonsillitis 100 000 E/kg, maximal 2 Mio. E. in 2 ED
	Propicillin (Phenoxypropylpenicillin)	Baycillin Mega		
2 Penicilline (p)	Benzathin-Penicillin V	InfectoBicillin Tab 1,5		50 000 I. E./kg in 2 ED
	Benzylpenicillin (Penicillin G)	Penicillin Grünenthal, Heyl, Jenapharm	3 x (1–10) Mio. I. E. Inf.	0,03–0,5 Mio. I. E./kg in 4 ED
3 Depot-Penicilline (p)	Procain-Benzylpenicillin (Plasma-HWZ > 12 h)	Bipensaar, 1,2/4 Mega	1,2–4 Mio. I. E. i. m.	
	Clemizol-Benzylpenicillin (HWZ > 24 h)	Jenacillin A 0,4/2 Mega		
	Clemizol-Benzylpenicillin (HWZ > 24 h)	Clemizol-Penicillin i. m. forte Grünenthal	1(-2) Mio. I. E. i. m. in 1 (-2) ED	
	Benzathin-Benzylpenicillin (HWZ 10–20 Tage)	Tardocillin 1 200	(1–2) x 1,2 Mio. I. E./Monat i. m.	1 x (0,6–1,2) Mio. I. E./Monat i. m.
4 Aminopenicilline	Amoxicillin	Pendysin 1,2 Mio. I. E.		
	Amoxicillin	Amoxyphen, Amoximerck, Amoxihexal, Infectomox	2–3 x (0,5–1) g	50–80 mg/kg in 2–3 ED
	Bacampicillin	Ambacamp, Penglobe	2–3 x 0,8 g	40–80 mg/kg in 2–3 ED
5 Aminopenicillin (p)	Ampicillin	Binotal	3–4 x (0,5–5) g i. v. Inf.	100–300 g/kg in 3 ED
	Ampicillin	Ampicillin ratiopharm		
6 Aminopenicilline + Beta-Lactamase hemmer	Amoxicillin + Clavulansäure	Augmentan Tabs 4:1	2–3 x 0,625(-1,25) g	40–75 mg/kg in 2–3 ED
		Amoxidura plus 4:1		
		Augmentan Filmtablen 7:1	2(-3) x 1 g	
	Sultamicillin	Unacid PD oral	2(-4) x 0,75 g	50 mg/kg in 2 ED
7 Aminopenicilline + Beta-Lactamase hemmer (p)	Amoxicillin + Clavulansäure	Augmentan	3 x (1,2–2,2) g i. v. Inf.	60–100 mg/kg in 3 ED
	Ampicillin + Sulbactam	Unacid	3(-4) x (1,5–3) g i. v. Inf.	75–150 mg/kg in 3 ED
7a Beta-Lactamase hemmer (p)	Sulbactam	Combactam	2–4 x (0,5–1,0) g i. v. Inf.	50 mg/kg in 3 ED
8 Isoxazolyl-Penicilline (Staphylokokken-Penicilline)	Dicloxacillin	InfectoStaph	3–4 x 1 g	50–100 mg/kg in 3 ED
	Flucloxacillin	Staphylex	3 x 1 g	
9 Isoxazolyl-Penicilline (Staphylokokken-Penicilline) (p)	Oxacillin	InfectoStaph	3–4 x (1,0–2,0) g i. v. Inf.	80–150 mg/kg in 3 ED
	Flucloxacillin	Staphylex	3–4 x (0,5–2,0) g i. v. Inf.	40–100 mg/kg in 3 ED
10 Acylaminopenicilline (p)	Mezlocillin	Baypen	3 x (2,0–5,0) g i. v. Inf.	200 mg/kg in 3 ED
	Piperacillin	Piperacillin Fresenius, Piperacillin Hexal	3 x (2,0–4,0) g i. v. Inf.	200 mg/kg in 3 ED
	Piperacillin + Tazobactam	Tazobac	2–3 x 4,5 g i. v. Inf.	[150 mg/kg in 3 ED]
11 Cephalosporine 1	Cefalexin	Ceporexin, Cephalixin-ratiopharm	3 x 1,0 g	50–100 mg/kg in 2–3 ED
	Cefadroxil	Grüncef	1–2 x 1,0 g	50–100 mg/kg in 2 ED
12 Cephalosporine 1 (p)	Cefazolin	Elzogram	2–3 (1,0–2,0) g i. v. Inf.	[50–100 mg/kg in 3–4 ED]
		Cefazolin Fresenius		
13 Cephalosporine 2	Cefaclor	Panoral, Cefaclor Stada, Infectocef	3 x 0,5 g	30–50 [-100] mg/kg in 3 ED
	Cefuroximaxetil	Elobact/Zinnat	2 x 0,25 (-0,5) g	20–30 mg/kg in 2 ED
Cephalosporin-2-Äquivalente	Cefpodoximproxetil	Orelox/Podomexef	2 x (0,1–0,2) g	8–10 mg/kg in 2 ED
	Loracarbef	Lorafem	2 x (0,2–0,4) g	15–30 mg/kg in 2 ED

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Fortsetzung

Gruppe (p) = parenteral	INN	Handelsnamen (Auswahl)	Tagesdosierung Erwachsene (Inf. = Infusion)	Tagesdosierung Kinder (ED = Einzeldosis)	
14 Cephalosporine 2 (p)	Cefuroxim	Zinacef, Cefuroxim Fresenius	2–3 x (0,75–1,5 g) i. v. Inf.	75–100 mg/kg in 3 ED	
	Cefotiam	Spizef	2–3 x (1,0–2,0 g) i. v. Inf.	50–100 mg/kg in 2 ED]	
	Cefamandol	Mandokef	2–3 x (1,0–2,0 g) i. v. Inf.	[75–100 mg/kg in 3 ED]	
	Cefoxitin	Mefoxitin	3–4 x (1,0–2,0 g) i. v. Inf.	[60–120 mg/kg in 3 ED]	
15 Cephalosporine 3	Cefpodoximproxetil	Orelox/Podomexef	2 x (0,1–0,2) g	8–10 mg/kg in 2 ED	
	Cefixim	Cephoral/Suprax	0,4 g in 1–2 ED	8 mg/kg in 1–2 ED	
	Ceftibuten	Keimax	1 x 0,4 g	9 mg/kg in 1 ED	
	Cefetametpivoxil	Globocef	2 x 0,5 g	20 mg/kg in 2 ED	
16 Cephalosporine 3a (p)	Cefotaxim	Claforan	3 x (1,0–2,0 g) i. v. Inf.	100–200 mg/kg in 2–3 ED	
	Ceftriaxon	Rocephin, Ceftriaxon Fresenius	1,0–2,0(–4,0 g) i. v. Inf.	50–100 mg/kg in 1 ED	
17 Cephalosporine 3b (p)	Ceftazidim	Fortum	2–3 x (1,0–2,0 g) i. v. Inf.	100–150 mg/kg in 2–3 ED	
	Cefepim	Maxipime	2 x (1,0–2,0 g) i. v. Inf.	[100–150 mg/kg in 2–3 ED]	
18 Monobactame (p)	Aztreonam	Azactam	2–3 x (1,0–2,0 g) i. v. Inf.	50–100 mg/kg in 3 ED	
19 Carbapeneme (p)	Imipenem + Cilastatin	Zienam	3–4 x (0,5–1,0 g) i. v. Inf.	60 mg/kg in 4 ED	
	Meropenem	Meronem	3 x (0,5–1,0 g) i. v. Inf.	60–80 mg/kg in 3 ED	
20 Makrolide	Erythromycinethylsuccinat	Erythrocin, Monomycin, Erythromycin-ratiopharm, Paediathrocin	2–4 x 0,5 g	(30–)50 mg/kg in 3 ED	
	Erythromycinestolat	Infectomycin	2 x 0,5 (–1) g	30(–50) mg/kg in 2 ED	
	Erythromycinstinoiprat	Erysec, Karex Wolff	2 x (0,5–1) g	[30(–50) mg/kg in 2–3 ED]	
	Josamycin	Wilprafen	3 x 0,5 g	30–50 mg/kg in 3 ED	
	Roxithromycin	Rulid, Roxidura, Roxi-saar	1(–2) x 0,3 g	5–7,5 mg/kg in 1–2 ED	
	Clarithromycin	Klacid, Cyllind, Biaxin	2 x 0,25(–0,5) g	15 mg/kg in 2 ED	
	Azalide	Azithromycin	Zithromax	1 x 0,5 g (3 Tage)	10 mg/kg in 1 ED (3 Tage)
	Ketolide	Telithromycin	Ketek	1 x 0,8 g	[20–30 mg/kg in 1 ED]
	21 Makrolide (p)	Erythromycin	Erythrocin i. v. Erycinum i. v.	3–4 x (0,25–0,5 g) Inf. 2–3 x 1 g Inf.	20–50 mg/kg in 4 ED
		Clindamycin	Sobelin, Clinda-saar	2–3 x 0,3(–0,6) g	20–40 mg/kg in 3 ED
23 Lincosamide (p)	Clindamycin	Sobelin, Clinda-saar	2–3 x (0,6–0,9 g) Inf.	20–40 mg/kg in 3 ED	
24 Fluorchinolone klassische	Ciprofloxacin	Ciprobay, Ciprobeta, Ciprodura, Cipro-saar u. a.	2 x 0,5 (–0,75) g	20–30 mg/kg in 2 ED	
	Ofloxacin	Tarivid	2 x 0,2 (–0,4) g	–	
	Levofloxacin	Tavanic	1(–2) x 0,5 g	–	
	Moxifloxacin	Avalox	1 x 0,4 g Inf.	–	
	Gatifloxacin	Bonoq	1 x 0,4 g	–	
25 Fluorchinolone neuere	Ciprofloxacin	Ciprobay	2(–3) x (0,2–0,4 g) Inf.	10–20 mg/kg in 2–3 ED	
	Ofloxacin	Tarivid	2 x 0,2(–0,4) g Inf.	–	
	Levofloxacin	Tavanic	1(–2) x 0,5 g Inf.	–	
	Moxifloxacin	Avalox	1 x 0,4 g	–	
26 Trimethoprim/ Sulfonamid	Co-trimoxazol (Sulfamethoxazol + Trimethoprim)	Bactrim, Berlocid 960, Eusaprim, Cotrimox-Wolff Microtrim forte, Supracombin	2 x 0,96 g	[5–6 mg TMP/kg + 25–30 mg SMZ/kg in 2 ED]	
	Co-trimazin (Sulfadiazin + Trimethoprim)	Triglobe	1 x 1,0 g		
	Co-tetroxacin (Sulfadiazin + Tetroxoprim)	Sterinor	2 x 0,35 g		
	Co-trimoxazol	Bactrim, Cotrim-ratiopharm Amp. SF	2 x 960 mg Inf.	[10–20 mg TMP/kg + 50 mg SMZ/kg in 3 ED]	
27 Trimethoprim/ Sulfonamid (p)	Doxycyclin	Vibramycin, Azudoxat, Jenacyclin, Supracyclin	1 x 0,2 g, dann 1 x 0,1 g	2–4 mg/kg in 1 ED entfällt bis 9. Lebensjahr	

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Fortsetzung

Gruppe (p) = parenteral	INN	Handelsnamen (Auswahl)	Tagesdosierung Erwachsene (Inf. = Infusion)	Tagesdosierung Kinder (ED = Einzeldosis)
29 Tetracycline (p)	Doxycyclin	Vibravenös SF	200 mg i. v.	2-4 mg/kg in 1 ED entfällt bis 9. Lebensjahr
30 Aminoglykoside (p)	Gentamicin	Refobacin	3-5 mg/kg Inf./i. m.	5 mg/kg in 1-3 ED Säugl. bis 7,5 mg/kg
	Tobramycin	Gernebcin	3-5 mg/kg Inf./i. m.	5 mg/kg in 1-3 ED
	Netilmicin	Certomycin	4-7,5 mg/kg Inf./i. m.	6-8 mg in 1-3 ED
	Amikacin	Biklin, Amikacin Fresenius	10-15 mg/kg Inf./i. m.	10-15 mg/kg in 1-3 ED
31 Glykopeptide (p)	Vancomycin	Vancomycin CP Lilly, Vanco-saar	2-4 x 0,5 g Inf.	40-60 mg/kg in 2-3 ED
	Teicoplanin	Targocid	Initial 0,4-0,8 g Inf., dann 0,2-0,4 g in 1 ED	Initial 20 mg/kg, dann 10 mg/kg in 1 ED
32 Fosfomycin (p)	Fosfomycin	InfectoFos	2-3 x (3,0-5,0 g) Inf.	200-300 mg/kg in 2-3 ED
33 Nitroimidazol	Metronidazol	Clont, Flagyl, Metronidazol Heumann	(2-3) x 0,4 g	15-30 mg/kg in 2-3 ED
34 Nitroimidazol (p)	Metronidazol	InfectoClont, Metronidazol- ratiopharm	2(-3) x 0,5 g Inf.	15-30 mg/kg in 2-3 ED
35 Chloramphenicol	Chloramphenicol	Chloramsaar N 500	3 x (0,5-1 g)	[50-80 mg/kg KG in 3 ED]
36 Chloramphenicol (p)	Chloramphenicol	Paraxin	3 x (0,5-1,0 g) i. v.	[50-80 mg/kg in 3-4 ED i. v.]
37 Oxazolidinone	Linezolid	Zyvoxid	2 x 0,6 g	[30 mg/kg in 3 ED bis 11. Lj.]
38 Oxazolidinone (p)	Linezolid	Zyvoxid	2 x 0,6 g	

der akuten Exazerbationen der chronischen Bronchitis zugelassen.

Am häufigsten sind gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfall. Der Anteil allergischer Nebenwirkungen der Fluorchinolone liegt unter 1,5 %. Gelegentlich kommen zentralnervöse Nebenwirkungen, wie Nervosität und Zittern, Alpträume, Halluzinationen und psychotische Reaktionen vor, die nach dem Absetzen reversibel sind. Selten kommt es zu Geruchs- und Geschmacksstörungen, Weichteilschwellungen und Myoarthralgien, Sehnenentzündungen und Sehnenrissen (v. a. der Achillessehne) sowie bei den neueren Cephalosporinen zu QT-Verlängerungen im EKG. Die Häufigkeit schwerer kardialer Zwischenfälle ist sehr niedrig und wird auf etwa einen Fall pro 1 Mio. Verschreibungen geschätzt. Bei älteren Fluorchinolonen werden in seltenen Fällen Photosensibilitätsreaktionen beobachtet. Gatifloxacin ist bei Diabetikern kontraindiziert.

Wegen tierexperimenteller Befunde, nach denen in hohen Konzentrationen von Chinolonen Schädigungen an den großen, gewichtstragenden Gelenken heranwachsender Tiere beobachtet wurden, ist die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sowie während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht zugelassen. Eine Ausnahme ist der Einsatz von Ciprofloxacin zur Therapie akuter, durch Pseudomonas aeruginosa verursachter Infektionsschübe bei Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose. Die Anwendung von Fluorchinolonen bei Minderjährigen in anderen Indikationen darf nur mit schriftlicher Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten vorgenommen werden. Die gleichzeitige Gabe eisenhaltiger Präparate oder von mineralischen Antazida, die Magnesium oder Aluminium enthalten, führt zu einer verminderten Resorption. Bei Ciprofloxacin wird die Resorption außerdem bei gleichzeitiger Gabe von Calciumionen, Milch oder Milchprodukten verringert.

Trimethoprim/Tetroxoprim-Sulfonamid-Kombinationen

Diese Kombinationen besitzen ein breites Wirkungsspektrum gegen grampositive und gramnegative Erreger einschließlich Staphylococcus aureus, Proteus und Klebsiella. Besonders bei Streptokokken ist jedoch mit einer hohen Resistenz zu rechnen. Bei Infektionen des äußeren Ohrs, des Mittelohrs und der Nasennebenhöhlen sowie der unteren Atemwege wird der Einsatz auf mittelschwere Fälle beschränkt. Nicht gerechtfertigt ist ihre Anwendung bei der Tonsillitis. Bei dieser Präparategruppe sind allergische Reaktionen und gastrointestinale Störungen häufiger, selten jedoch Phototoxizität, Hepatotoxizität, Nephrotoxizität, Torsade de Pointes und nicht zuletzt Hämatotoxizität, die einen schweren Verlauf nehmen kann. Wegen dieser Nebenwirkungen werden diese Präparate seltener eingesetzt und insbesondere in der Pädiatrie gemieden. Bei Patienten im Alter von

über 70 Jahren ist durch Dosisreduktion oft eine bessere Verträglichkeit zu erreichen. Trimethoprim/Tetroxoprim-Sulfonamid-Kombinationen sind während der Schwangerschaft sowie bei Früh- und Neugeborenen kontraindiziert.

Tetracycline

Die Tetracycline – heute vorwiegend Doxycyclin – werden seit vielen Jahren sowohl oral als auch parenteral in der HNO-Praxis eingesetzt. Sie haben unter anderem eine eher mittlere Aktivität gegen Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken, Gonokokken, Meningokokken, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydien, Listerien, Aktinomyzeten sowie Borrelien und zahlreiche andere Bakterien. Je nach lokaler Situation ist inzwischen eine Reihe häufig vorkommender Krankheitserreger gegen Tetracycline resistent, zum Beispiel Streptokokken (10 bis 20 %), Pneumokokken (etwa 10 %), Staphylococcus aureus (10 bis 15 %), E. coli (25 bis 35 %). Diese Lücken dürfen bei der Anwendung von Tetracyclinen zur Behandlung leichter oder mittelschwerer Nasennebenhöhlen- und Bronchialinfektionen nicht übersehen werden. Bei schwereren Krankheitsbildern ist ihre Verabreichung nicht mehr indiziert. Auch sollten die Tetracycline nicht bei der Behandlung der Tonsillopharyngitis Anwendung finden. Aufgrund der guten Wirksamkeit gegen Mykoplasmen und Chlamydien stellen die Tetracycline bei atypischer Pneumonie mit gelegentlicher HNO-Beteiligung Alternativen dar. Zum Indikationsbereich von Doxycyclin gehören auch die Lyme-Borreliose sowie schwere Formen von Akne und Rosacea.

Gastrointestinale Störungen sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen der Tetracycline. Phototoxizität, Leberschädigungen, ZNS-Reaktionen wie Kopfschmerz, Übelkeit, reversible Ataxie, besonders durch Minocyclin, sowie Allergien sind weitere mögliche Nebenwirkungen. Bei Kindern bis zum 8. Lebensjahr sowie während der Schwangerschaft sind Tetracycline kontraindiziert.

Aminoglykosid-Antibiotika

Die Aminoglykosid-Antibiotika Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin und Amikacin haben ein sehr breites Spektrum im gramnegativen Bereich, sind jedoch gegen Anaerobier wirkungslos. Wegen ihrer geringen therapeutischen Breite und ihrer schlechten Gewebegängigkeit sollen die Aminoglykosid-Antibiotika nur bei strenger Indikationsstellung, also nur noch als Kombinationspartner der Beta-Lactame, in lebensbedrohlichen Situationen angewandt werden. Wesentlicher Faktor für die Einschätzung des ototoxischen Risikos ist heute die verabreichte Aminoglykosid-Gesamtdosis, während die ototoxische Gefährlichkeit einmaliger hoher Serumspitzenkonzentrationen experimentell und klinisch nicht nachgewiesen werden konnte. In der Regel liegt die verabreichte Gesamtdosis des Aminoglykosid-Antibiotikums deutlich unter der klinischen Ototoxizitätsgrenze, sodass das ototoxische Risiko sehr gering ist. Heute wird die tägliche Aminoglykosid-Antibiotikum-Dosis in einer Infusion über 30 Minuten verabreicht. Besonders bei Nierenfunktionsstörungen ist mit einem erhöhten ototoxischen Risiko zu rechnen. In diesem Falle oder wenn vorauszusehen ist, dass die insgesamt zu verabreichende Aminoglykosid-Gesamtdosis sehr hoch sein wird, wie bei der Behandlung einer malignen Otitis externa, sollte dem weniger oto- und nephrotoxischen Netilmicin der Vorzug gegeben werden und neben Bestimmungen der Creatinin- und Aminoglykosid-Konzentrationen im Serum sollten auch Hör- und Gleichgewichtskontrollen durchgeführt werden.

Glykopeptid-Antibiotika

Die Glykopeptid-Antibiotika Vancomycin und Teicoplanin sind eine wichtige therapeutische Reserve gegen multiresistente grampositive Erreger wie Staphylococcus aureus und Enterokokken. Diese Antibiotika sind daher nur in diesen Notfällen indiziert. Eine Kreuzallergie mit Penicillinen oder Cephalosporinen besteht nicht. Beide Medikamente

(u. a. Vancomycin Lilly Enterocaps) wirken oral verabreicht optimal bei der durch Clostridium difficile hervorgerufenen pseudomembranösen Kolitis. Zur Vermeidung des Auftretens einer Glykopeptid-Resistenz von Enterococcus faecium-Stämmen wird heute eher Metronidazol empfohlen. Nebenwirkungen sind Allergie oder allergieähnliche Zustände, gelegentlich Thrombophlebitiden sowie Oto- und Nephrotoxizität (nach Teicoplanin sehr selten) bei stark erhöhter Dosierung, rascher Verabreichung und Kombination mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum. Bei zu rascher Gabe von Vancomycin kann es durch Freisetzen von Mediatoren vorübergehend zu Hautrötung (Red-Man-Syndrom) und auch zu Blutdruckabfall und Herzstillstand kommen.

Oxazolidinone

Oxazolidinone sind eine neue Klasse von Antibiotika, welche die Proteinsynthese hemmen und sowohl oral als auch parenteral anwendbar sind. Sie wirken fast ausschließlich gegen grampositive Bakterien sowie gegen Mykobakterien. Linezolid darf als Alternative von Vancomycin zur Behandlung von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA)-Infektionen, von Vancomycin-resistenten Staphylococcus aureus- und Enterokokken-Infektionen sowie Penicillin-resistenten Pneumokokken-Infektionen gelten. Aufgrund des neuartigen Wirkungsmechanismus bestehen keine Parallelresistenzen mit anderen Antibiotika. Neben der parenteralen wurden auch zwei orale Darreichungsformen mit nahezu vollständiger Bioverfügbarkeit entwickelt. Arzneimittelinteraktionen aufgrund einer Induktion oder Hemmung des Cytochrom-P-450-Enzymsystems bestehen nicht. Eine Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion hat nur einen geringen Einfluss auf seine Pharmakokinetik. Linezolid hemmt die menschliche Monoaminoxidase, wodurch es zu Blutdrucksteigerung, Hypertonie und ZNS-Störungen kommen kann. Blutdrucksteigerungen durch Interaktionen sind denkbar bei Patienten, die orale

Abschwellungsmittel wie Phenylpropanolamin oder Pseudoephedrin nehmen. Vorwiegend treten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen sowie Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen sowie seltener Schwindel und Einzelfälle von passagerer Myelodepression auf. Indikationen sind nosokomiale Pneumonien, ambulant erworbene Pneumonien und schwere Haut- und Weichteilinfektionen besonders durch Methicillin-resistente Staphylokokken oder Vancomycin-resistente Staphylokokken oder Enterokokken sowie Penicillin-resistente Pneumokokken, die auf Linezolid ansprechen. Die Behandlung sollte nur im Klinikbereich und unter Berücksichtigung der Empfehlung eines Experten begonnen werden.

Fosfomycin

Fosfomycin ist gegen *Staphylococcus aureus*, Enterokokken und Streptokokken sowie gegen Gonokokken, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* und *Proteus vulgaris*,

Klebsiella, *Citrobacter*, *Enterobacter* und zum Teil auch *Pseudomonas aeruginosa* und *Serratia marcescens* wirksam. Es ist ein Alternativpräparat bei Beta-Lactam-Unverträglichkeit und wird besonders zur Behandlung von *Staphylococcus aureus*-Infektionen eingesetzt, wenn:

- der Infektionsherd pharmakokinetisch schwer erreichbar ist,
- Multiresistenz des Erregers die Therapiewahl einengt oder
- der Patient gegen Beta-Lactam-Antibiotika allergisch ist.

Bei Monotherapie ist eine rasche Resistenzzunahme möglich. Fosfomycin ist gut verträglich. Nach zu rascher Infusion können Magendruck und Brechreiz auftreten. Außerdem ist die Natriumbelastung zu beachten.

Metronidazol

Metronidazol, das bakterizid gegen Anaerobier wirkt, wird bei nachgewiesenen oder vermuteten Anaerobier-Infektionen in Kombination mit Breitband-Antibiotika in den Fällen eingesetzt, bei de-

nen die Anaerobier-Wirkung der anderen Antibiotika ungenügend ist, wie bei Verdacht auf Hirnabszess. Bei pseudomembranöser Kolitis ist Metronidazol neben den Glykopeptiden Mittel der Wahl. In Einzelfällen werden gastrointestinale Beschwerden und neurologische Störungen (Kopfschmerzen, Ataxie) beobachtet, selten Hautausschläge, Disulfiram-ähnliche Effekte bei gleichzeitiger Alkoholeinnahme und Erhöhung von Antikoagulantien-Konzentrationen, bei längerer Therapie Neuropathien in der Klinik sowie Mutagenität im Tierversuch. Kontraindikationen bestehen während der Frühschwangerschaft und der Stillzeit.

Chloramphenicol

Das wirkungsstarke und breit wirksame Antibiotikum, das bis Anfang der 70er Jahre für alle HNO-Infektionen ohne *Pseudomonas*-Beteiligung Mittel der Wahl war, wird in Anbetracht seiner Knochenmarktoxizität nur eingesetzt, wenn andere Therapieschemata versagen.

AMT – Bücherforum

Arzneimitteltherapie in der Gastroenterologie

Von Jürgen Schölmerich, Karl-Friedrich Sewing (Hrsg.). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2003. 224 Seiten, 22 Abbildungen, 75 Tabellen. Geb. € 54,-.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und des hepatobiliären Systems ist in den letzten Jahren eine Reihe neuer medikamentöser Optionen entwickelt und eingeführt worden. Das vorliegende Buch präsentiert einen umfassenden Überblick in Form eines

Therapie-Updates. Dabei werden – soweit möglich – auch die Leitlinien der Fachgesellschaften berücksichtigt.

Besonders hervorzuheben ist die klare und übersichtliche Strukturierung des Textes. Zwar steht die medikamentöse Therapie im Mittelpunkt, doch werden auch Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und die nicht-medikamentösen Therapieverfahren dargestellt und bewertet. Die Darstellung der einzelnen Medikamente beschränkt sich keinesfalls nur auf Dosisempfehlungen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen. Vielmehr wird auch der differenzialtherapeutische Stellenwert der eingesetzten Substanzen durchaus kritisch und im Vergleich mit anderen,

nicht-medikamentösen Therapieverfahren beschrieben.

Insgesamt bietet das Buch deshalb mehr als ein Therapieleitfaden; es erfüllt durchaus den Anspruch an ein kurz gefasstes Lehrbuch der Gastroenterologie. Es kann deshalb uneingeschränkt allen Ärzten, ganz gleich welcher Fachrichtung, als aktuelle, leicht verständliche Informationsquelle empfohlen werden, um den alltäglichen therapeutischen Herausforderungen im klinischen und praktischen Alltag bei Patienten mit gastroenterologischen Erkrankungen gerecht zu werden.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Telomerase-Hemmstoffe

Ein neuer Ansatz für die Behandlung maligner Tumoren

Ulrike Hartmann und Tim H. Brümmendorf, Tübingen

Ein detailliertes Verständnis der komplexen Regulationsmechanismen der Telomerase ist Voraussetzung für die Entwicklung klinisch-therapeutischer Anwendungen. Die Entwicklung von Telomerase-Inhibitoren ist ein völlig neues und viel versprechendes therapeutisches Prinzip zur Behandlung von malignen Tumoren, welches an einer wenn nicht der zentralen Schaltstelle des malignen Zellwachstums angreift. Im Moment fehlen aber noch klinische Studien, um den Erfolg des Therapieprinzips abschätzen zu können.

Arzneimitteltherapie 2003;21:176-85.

Telomere – Struktur und Funktion

Der Begriff Telomer, abgeleitet vom griechischen *telos* (Ende) und *meros* (Teil), wurde bereits 1938 von Hermann J. Müller geprägt.

Telomere setzen sich aus Desoxyribonucleinsäure (DNS) und verschiedenen Proteinen zusammen, unter anderem den so genannten Telomer-bindenden Proteinen wie TRF1 (telomeric-repeat binding factor 1) und TRF2 [1, 2]. Der Telomer-Nucleoproteinkomplex leistet einen wesentlichen Beitrag zum Schutz der kodierenden Bereiche des Chromosoms. Telomere sitzen gleichsam als nicht-kodierende „Kappen“ an den Chromosomen-Enden und schützen diese so vor enzymatischer Degradation, Rekombination und Fusion [3]. Außerdem dienen die Telomere als Anheftungspunkt der Chromosomen in der Kernmatrix [4], sind für die räumliche Anordnung von Telomeren und Chromosomen im Zellkern und für die Trennung der Chromosomen während des Zellzyklus verantwortlich.

Die DNS-Komponente der Telomere besteht aus sich wiederholenden Nucleotidbasen-Einheiten, wobei die Sequenz dieser „Repeats“ und ihre Länge von Spezies zu Spezies variiert. Beim

Menschen und allen anderen Wirbeltieren (Vertebraten) lautet diese aus sechs Basen bestehende Sequenz (TTAGGG)_n [5].

Im Gegensatz zur innerhalb der Vertebraten einheitlichen Sequenz der Nucleotide bestehen bei der Anzahl der Wiederholungen erhebliche Spezies-spezifische Unterschiede. Während der Mensch im Durchschnitt über einige Tausend Wiederholungen pro Chromosomen-Ende verfügt, findet man zum Beispiel in einzelnen Maus-Spezies oder in Katzen ein Vielfaches dieser Länge [6, 7]. Genauere Untersuchungen zeigten, dass die Länge der Telomere auch innerhalb einer Art, selbst innerhalb verschiedener Gewebe und sogar von Chromosomen-Arm zu Chromosomen-Arm [8] deutliche Unterschiede aufweist. Aufgrund der inkompletten Replikation der DNS im Bereich der Chromosomen-Enden, dem so genannten „End-Replikationsproblem“ [9, 10], kommt es bei jeder Zellteilung einer somatischen Zelle zu einer Verkürzung der Telomer-DNS der Tochter- gegenüber der Mutterzelle. Hieraus resultiert die Funktion der genfreien Telomer-DNS als Pufferzone zwischen Chromosomen-Ende und kodierenden Nucleotidsequenzen. Der replikationsabhängige Verlust an Telomer-Sequenz in somatischen Zellen wird auf

50 bis 200 Basenpaare (bp) pro Zellteilung geschätzt [11].

Bereits 1961 konnten Hayflick und Moorhead zeigen, dass somatische Zellen sich in Kultur nur für eine begrenzte Zeit teilen können, bevor sie in eine Art Ruhezustand, die so genannte *Seneszenz*, übergehen [12]. Die replikative Lebensspanne bis zum Erreichen dieses so genannten „Hayflick-Limit“ wird aber nicht durch die Expansionszeit in Kultur, sondern durch die Anzahl der durchlaufenen Zellteilungen determiniert (so genannte „replikative Alterung“). In vitro konnte gezeigt werden, dass sich primäre humane Zellen in Abhängigkeit vom Zelltyp etwa 50- bis 80fach teilen können, bevor sie das Hayflick-Limit erreichen und seneszent werden. Diese Zellen bleiben in diesem Zustand zwar vital und sind auch stoffwechselaktiv, doch haben sie die Fähigkeit verloren, sich weiter zu teilen. Seneszenz ist also keinesfalls mit Zelltod gleichzusetzen, sondern vielmehr mit einer Art postmitotischem Ruhe-

Für die Verfasser:

Dr. med. Tim H. Brümmendorf, Medizinische Universitätsklinik II, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Otfried Müller Str. 10, 72076 Tübingen, E-Mail: tim.brueemmendorf@med.uni-tuebingen.de

stadium. Anfang der 90er Jahre wurde gezeigt, dass das Erreichen des Hayflick-Limits mit einer kritischen Telomer-Verkürzung verbunden ist (Abb. 1). Basierend auf seinen Arbeiten formulierte Calvin Harley 1991 das „Modell der mitotischen Uhr“ somatischer Zellen, demzufolge die Telomer-Länge zum einen retrospektiv die replikative Vergangenheit einer Zelle widerspiegelt und zum anderen prospektiv deren Proliferationspotential limitiert [13].

Die *unbegrenzte Proliferationsfähigkeit* von malignen Tumorzellen ist mit dem durch das Hayflick-Limit [12] bedingten, begrenzten replikativen Potential somatischer Zellen nicht vereinbar. In der Tat verfügen Tumorzellen offensichtlich über Mechanismen, die es ihnen ermöglichen, das Hayflick-Limit zu überwinden. In der Mehrzahl der bisher untersuchten Tumorarten wurden verkürzte Telomere bei erhöhter Telomerase-Aktivität gefunden. Dies führte zu der Hypothese, dass Tumorzellen mit verkürzten Telomeren im Rahmen einer großen Zahl von Zellteilungen verschiedene genetische Veränderungen akkumulieren, wobei es vor Erreichen der „kritischen Telomer-Verkürzung“ zu einer Reaktivierung des Enzyms Telomerase kommt. Dieses Enzym ist in der Lage, dem fortschreitenden Telomer-Verlust dauerhaft entgegenzuwirken [14].

Telomerase und die Lösung des End-Replikationsproblems

Anfang der 80er Jahre gab es erste experimentelle Hinweise auf ein Enzym, das dem replikationsabhängigen Verlust der Telomer-„Repeats“ entgegenwirken kann. Wie auch schon bei der Entschlüsselung der Telomer-DNS konnte dieses als Telomer-Terminal-Transferase oder Telomerase bezeichnete Enzym zuerst in Wimperntierchen nachgewiesen werden [15]. 1989 entdeckte Morin erstmals Telomerase-Aktivität in einer humanen Tumorzelllinie [16]. Die Telomerase stellt einen Ribonucleoproteinkomplex dar, welcher neben der eigenen RNS-Komponente zwei Proteinuntereinheiten besitzt. Bis heute

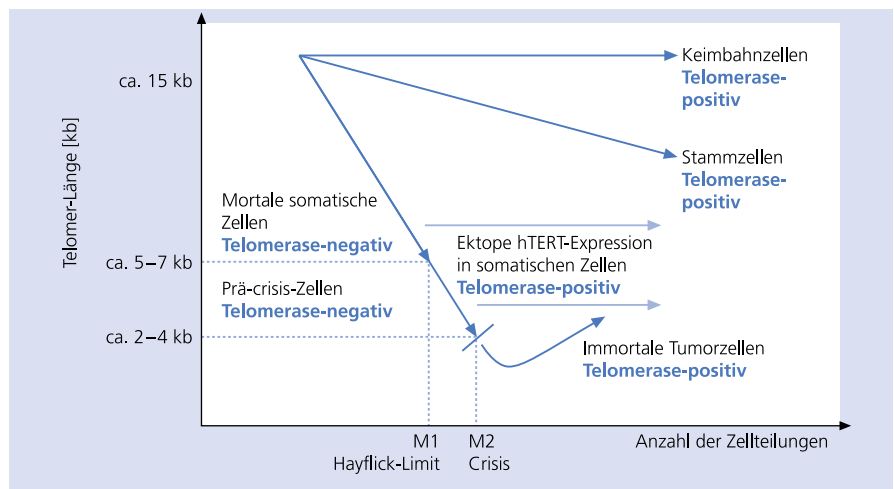


Abb. 1. Die Telomer-Hypothese der zellulären Alterung

ist es noch nicht gelungen, die Struktur der humanen Telomerase, eines mehr als 300 kd großen Moleküls, vollständig aufzuklären. Bekannt ist bisher ihre Zusammensetzung aus einer 560 bp langen RNS-Matrize (hTR, human telomerase RNA) [17] und einer reversen Transcriptase, die als katalytische Untereinheit des Enzyms fungiert (hTERT, human telomerase reverse transcriptase) [18]. Die Matrize der RNS-Komponente (5'-CUAACCCUAAC)_n der humanen Telomerase ist komplementär zur humanen Telomer-Sequenz (TTAGGG)_n. Im Gegensatz zu hTERT, deren Expression vor allem in Keimzellen und malignen Zellen gefunden wird, wird hTR in allen bisher untersuchten Geweben ubiquitär exprimiert [17]. Neben diesen Molekülen wurden mehrere Telomerase-bindende Proteine identifiziert, wie zum Beispiel TP1 (telomerase associated protein 1) oder auch Dyskerin [19], welche die Aktivität des Enzyms modulieren (Abb. 2).

Die Synthese neuer Telomer-Repeats erfolgt vermutlich bereits vor Beginn der Replikation [20]. Die Telomerase nutzt dabei einen Teil ihrer RNS-Komponente als Matrize [16]. Diese Matrize besteht aus zwei verschiedenen Abschnitten, wobei der eine dafür zuständig ist, an das Telomer-Ende zu binden, während der andere als Vorlage für die Reverse Transcriptase dient, welche die DNS-Synthese übernimmt. Diese erfolgt in drei Schritten: Nach der Anbindung des Enzymkomplexes an die chromosoma-

le DNS (sog. „Alignment“) werden die Telomer-Repeats (TTAGGG) an das Telomer-Ende synthetisiert (Elongation). Danach rückt der Enzymkomplex weiter (Translokation), wodurch eine neue Runde der Telomer-Synthese eingeleitet wird. Eine wichtige Kontrollinstanz der Elongation scheint dabei das Telomer-bindende Protein TRF1 zu sein. Ist TRF1 in einer Tumorzelllinie überexprimiert, erfolgt eine kontinuierliche Verkürzung der Telomere. Mutiertes TRF1, welches nicht mehr zur Telomer-Bindung fähig ist, führt andererseits zur unregulierten Telomer-Verlängerung [21].

Untersuchungen zeigen, dass der Mechanismus der Telomer-Regulation vermutlich komplexer ist, als ursprünglich angenommen. Während 90 % der Tumoren Telomerase-positiv sind, stabilisieren/verlängern die restlichen 10 % ihre Telomere auf andere Art und Weise. In Ausnahmefällen muss also von einem weiteren Mechanismus der Telomer-Verlängerung ausgegangen werden. Dieser weitere, Telomerase-unabhängige Mechanismus wurde erstmalig 1995 von Reddel et al. beschrieben [22] und als *ALT pathway* (alternative lengthening of telomeres) bezeichnet. Dem ALT-Mechanismus scheint nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung allerdings bei Säugetieren gegenüber der Telomerase eine weitaus geringere Bedeutung zuzukommen.

Im Gegensatz zu malignen Tumorzellen kann in somatischen Zellen, vermutlich

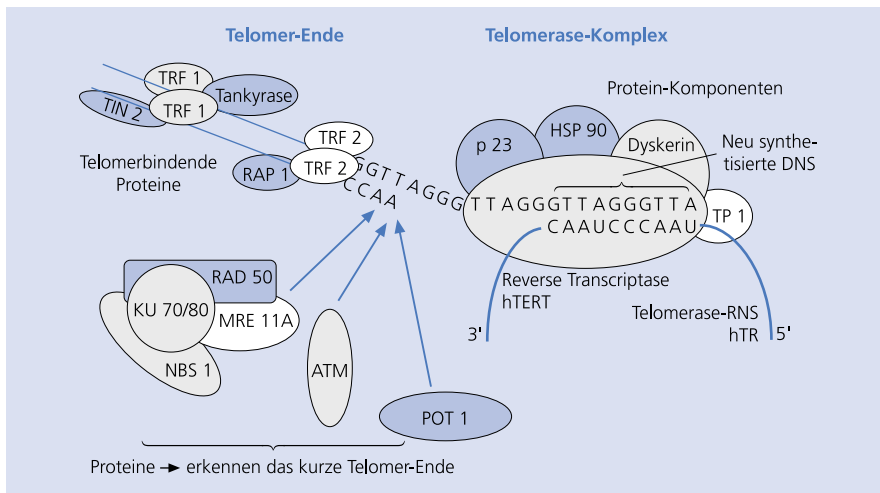


Abb. 2. Telomere, Telomerase und deren Bindungspartner in Vertebraten

bedingt durch das Fehlen von Telomerase-Aktivität, in Abhängigkeit von der Anzahl der durchlaufenen Zellzyklen eine kontinuierliche Telomer-Verkürzung *in vitro* und *in vivo* beobachtet werden. In peripheren Blutleukozyten und hämatopoetischen Stammzellen konnten jedoch einige Arbeitsgruppen auf niedrigem Expressionsniveau Telomerase-Aktivität nachweisen, welche etwa 1/10 der in Tumorzellen gefundenen Expression entspricht [23–25]. Vermutlich ist die geringe Expression nicht ausreichend, um dem stetigen Telomer-Verlust entgegen zu wirken. Bei Zellen, für welche der Erhalt der Telomer-Länge von Generation zu Generation hinweg essentiell ist, wie zum Beispiel Keimzellen, findet sich dagegen eine hohe Expressionsaktivität [26]. Untersuchungen an Mäusen, deren RNS-Komponente der Telomerase, mTR^{-/-} (mice deficient for the mouse telomerase RNA), homozygot deletiert wurde („Knock-out-Mäuse“), verdeutlichen die Bedeutung der Telomerase für den Erhalt der Telomere [27]: Homozygote „Knock-out-Mäuse“ zeigten eine kontinuierliche Telomer-Verkürzung bis zum völligen Verschwinden der TTAGGG-Repeats. In späteren Generationen konnte in der Konsequenz eine Zunahme von End-zu-End-Fusionen (größtenteils so genannte Robertson-ähnliche Fusionen) beobachtet werden [28], wobei die Mäuse bis in die sechste Nachfolge-Generation lebensfähig blieben. Zu diesem Zeitpunkt zeigten die-

se Mäuse jedoch zunehmend Defekte in der Spermatogenese bis hin zur Infertilität, sowie neben Milzatrophy auch Störungen der Wundheilung, Immundefizienzen (insbesondere Defekte der B-Lymphopoese), sowie eine Reduktion der Knochenmarkreserve. Überraschenderweise fand sich eine gegenüber (Wildtyp-)Kontrolltieren deutlich erhöhte Tumorzinzidenz und gesteigerte Apoptoseraten innerhalb des hämatopoetischen Systems [29]. In den letzten Jahren wurden die meisten malignen Tumoren des Menschen auf Telomerase-Aktivität hin untersucht. Dabei zeigt sich in der überwiegenden Mehrzahl der Tumoren eine hohe Enzymaktivität und im Vergleich dazu keine nachweisbare Aktivität im umliegenden Normalgewebe [30–33]. Das Enzym Telomerase und seine Hemmung durch neue therapeutische Strategien bieten neben der Nutzung des Enzyms als *diagnostisch-prognostischem Faktor* [34] einen neuartigen, kausalen und zudem *Tumorentitäts-übergreifenden therapeutischen Ansatz* zur Behandlung maligner Tumoren, der gegenwärtig weltweit intensiv bearbeitet wird.

Tumorbiologische Überlegungen und Perspektiven

Theoretische Überlegungen zu den Grenzen des klinischen Einsatzes von Telomerase-Inhibitoren ergeben sich zum einen daraus, dass sich nicht in allen malignen Tumoren Telomerase-Ex-

pression findet. Zum anderen könnte diese Therapie bei Tumoren mit relativ langen Telomeren bei Therapiebeginn möglicherweise erst nach einer Monate oder gar Jahre andauernden *Latenzzeit* zur proliferationsrelevanten Verkürzung der Telomere führen, da die Zelle zunächst ihr Replikationspotential aufbrauchen würde. Dies legt zumindest im metastasierten Stadium die *Kombination* von Telomerase-Inhibitoren mit konventionellen Therapiemodalitäten (Chirurgie, Bestrahlung, Chemotherapie) nahe, um eine Reduktion der Tumormasse zu erzielen, die den Substanzen die nötige Zeit zur Entfaltung ihrer antiproliferativen Wirkung gibt. Analog bietet sich die Therapie mit Telomerase-Inhibitoren bei *minimaler Tumormasse*, zum Beispiel im Sinne einer minimalen Resttumorlast (MRD), oder in einer adjuvanten (z. B. Hochrisiko-) Situation an. Es ist darüber hinaus möglich, Tumorzellen mit Telomerase-Inhibitoren für konventionelle Chemotherapien zu *sensibilisieren*. So berichteten Kondo et al. [35] von einer Steigerung der Sensitivität humaner Gliom-Zellen für die Cisplatin-induzierte Apoptose nach Telomerase-Inhibition *in vitro* durch stabile Expression einer anti-hTR-RNA. Ludwig et al. [36] zeigten einen gesteigerten apoptotischen Effekt von Topoisomerase-Hemmstoffen durch ein anti-hTERT-Ribozym. Alternativ wäre es unter den genannten tumorbiologischen Gesichtspunkten auch vorstellbar, zukünftig replikationsabhängige und -unabhängige Telomerase-spezifische Therapiestrategien zu kombinieren. Potentielle *Nebenwirkungen* einer Therapiestrategie mit Telomerase-Inhibitoren betreffen eine Verkürzung der Telomere in Keimbahnzellen des Patienten. Dies könnte zur Folge haben, dass es im Falle von weiterbestehender Fertilität zu einer Verkürzung der Telomere bei den Nachkommen dieser Patienten käme. Außerdem könnten Telomerase-positive somatische Zellen, wie zum Beispiel aktivierte Lymphozyten oder hämatopoetische Stammzellen, in ihrer Proliferationsfähigkeit durch die Therapie mit Telomerase-Inhibitoren beeinträchtigt werden. Ein *engmaschiges Telo-*

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

mer-biologisches Monitoring der behandelten Patienten ist erforderlich, um sowohl Effekte der Substanzen auf die krankhaft veränderte (im Fall von hämatologischen Neoplasien) als auch auf die normale Hämatopoese rechtzeitig erkennen zu können. Hierfür bieten sich insbesondere für den letztgenannten Aspekt quantitative FISH-Methoden (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) mit Telomer-spezifischen Fluoreszenzmarkierten Sonden an [8, 37], die eine Durchfluss-zytometrische Quantifizierung der Telomer-Länge in gesunden [7, 38–40] wie auch erkrankten [41–43] hämatopoetischen Zellen erlauben.

Aufgrund der genannten Überlegungen ist die genaue Planung von klinischen Therapiestudien und die gründliche und kritische Erhebung präklinischer Daten an gut definierten und für solche Therapieansätze geeigneten Krankheitsmodellen von hoher Relevanz.

Ein Beispiel für ein solches Krankheitsmodell stellt neben den genannten Szenarien die *chronisch myeloische Leukämie* (CML) dar (Abb. 3). Über eine deutlich erhöhte Teilungsrate im malignen Stammzell-Kompartiment kommt es hier zu einer Verkürzung der Telomere im Laufe der chronischen, klinisch stabilen Phase (CP) der Erkrankung [41]. Bereits in der chronischen Phase sowie in zunehmendem Maß mit Fortschreiten der Erkrankung in die akzelebrierte Phase (AP) und in die Blastenkrisis (BC) findet sich eine deutlich erhöhte Telomerase-Aktivität in den Blutzellen der Patienten. In vivo überwiegt unter Telomer-biologischen Gesichtspunkten offensichtlich der Effekt des deutlich erhöhten zellulären Umsatzes („turnover“) gegenüber dem Effekt der erhöhten Telomerase-Expression, sodass es netto zu einer zunehmenden Telomer-Verkürzung im Verlauf der CP kommt. In wie weit es einen Zusammenhang zwischen progressiver Telomer-Verkürzung und der Induktion sekundärer chromosomaler Aberrationen beziehungsweise der Wahrscheinlichkeit der Akzeleration der Erkrankung gibt, wird gegenwärtig untersucht. Eine prospektive klinische Studie zur Klärung der Bedeutung der Telomer-Biologie für die Prognose und den

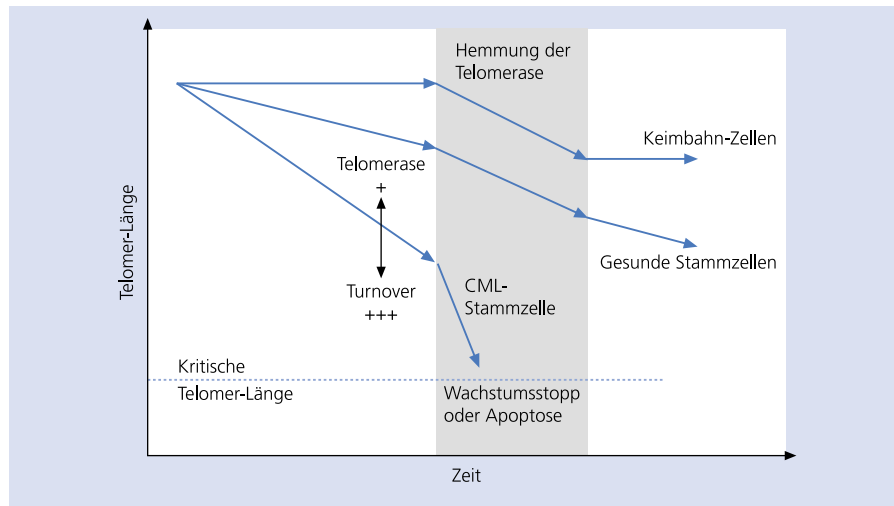


Abb. 3. Modell zur Telomer-Biologie bei der chronischen myeloischen Leukämie unter Behandlung mit Telomerase-Hemmstoffen

natürlichen Verlauf der Erkrankung sowie deren Modifikation durch medikamentöse Therapien wie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (Gleevec®) [44] wird gegenwärtig in Zusammenarbeit mit der Süddeutschen Hämoblastosegruppe von uns durchgeführt. Aus den Ergebnissen könnten sich Implikationen für den klinischen Einsatz von Telomerase-Inhibitoren bei dieser Krankheitsentität ergeben.

Im Folgenden wird auf die Literatur zu replikationsabhängigen und -unabhängigen Therapiestrategien im Einzelnen näher eingegangen.

Replikationsabhängige Therapiestrategien

Mit dem Ziel der Entwicklung neuer Telomerase-inhibitorischer Strategien werden verschiedene Angriffspunkte des Telomerase-Komplexes evaluiert. In den letzten Jahren wurden Telomerase-Inhibitoren in einer Vielzahl von Publikationen erwähnt. White et al. [45] erarbeiteten verschiedene theoretische Voraussetzungen für den Telomer-abhängigen, antiproliferativen Effekt einer Telomerase-hemmenden Substanz:

- Der Inhibitor soll die Telomerase-Aktivität reduzieren, aber initial keinen Effekt auf die Zellwachstumsrate zeigen
- Die Zugabe des Inhibitors soll mit jeder Zellteilung zu einer progressiven Verkürzung der Telomere führen

- Die Zugabe des Inhibitors soll nach (längerer) Therapie Apoptose oder Wachstumsarrest hervorrufen
- Die Behandlungsdauer bis zum Einsetzen eines Proliferations-hemmenden Effekts soll direkt mit der initialen Telomer-Länge korreliert sein
- Substanzen, die keine Reduktion der Telomerase-Aktivität bewirken, sollen auch keine verringerte Zell-Proliferation oder Telomer-Verkürzung bewirken

Nur wenige der in bislang erschienenen Veröffentlichungen beschriebenen Substanzen erfüllen diese Kriterien. In der folgenden Übersicht werden ohne Anspruch auf Vollständigkeit einige Ansatzpunkte für Telomerase-Inhibitoren und die daraus resultierenden Möglichkeiten vorgestellt.

Angriffspunkt: Telomerase – die katalytische Untereinheit hTERT

Nucleosid-Analoga und andere katalytische Inhibitoren

Die überzeugendsten Ergebnisse lieferte die Einführung dominant-negativer hTERT-Mutanten in menschliche Krebszellen [46]. Neben Telomer-Verkürzung fand man nach kontinuierlichen Passagen *in vitro* auch Seneszenz und Apoptose der Zellen. Dieser Ansatz ist bislang *In-vitro*-Strategien vorbehalten, dient aber als so genanntes „proof of

principle“ für die im Folgenden dargestellten Strategien.

Unspezifische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren. Reverse-Transcriptase-Hemmer werden vorwiegend in der HIV-Therapie verwendet. Die nucleosidalen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren blockieren die virale Reverse-Transcriptase, sodass es zu einem Kettenabbruch bei der Synthese von proviraler DNS kommt. Beispielhaft für die hemmende Wirkung auch der katalytischen Untereinheit der Telomerase (hTERT) sei hier *Azidothymidin* (AZT) erwähnt [47, 48]. AZT ist allerdings nicht Telomerase-spezifisch. Das aktive Analogon ist ein genereller Inhibitor von Polymerasen. Trotzdem konnte die Effektivität und dosisabhängige, reversible Hemmung der Telomerase *in vitro* nachgewiesen werden [49]. In Untersuchungen zur Wirkung von AZT auf gesunde, humane Lymphozyten ergab sich kein Hinweis auf direkte Zytotoxizität, sondern eine reversible Unterdrückung des Zellwachstums [50].

Post-translationale Modifikationen. Modifikationen, wie zum Beispiel Phosphorylierungen, spielen eine große Rolle in der Regulation von Enzymaktivitäten. Phosphorylierung der Telomerase durch Proteinkinase C (PKC) führt zu einer Steigerung der Aktivität, während eine spezifische Hemmung der PKC, wie zum Beispiel durch Antisense-mRNA, die Aktivität der Telomerase hemmen kann [51]. Ein Problem dieses Ansatzes stellt allerdings die Spezifität der Hemmung der Telomerase-Phosphorylierung dar, ohne mit der Phosphorylierung anderer physiologisch relevanter PKC-Targets zu interferieren.

„Small Molecules“. Einen großen Fortschritt in der Entwicklung neuer, selektiver Telomerase-Inhibitoren wurde durch das Screening verschiedener „Small-molecule“-Substanzen gegen Telomerase-haltige Kernextrakte erreicht. Diese Stoffe (z. B. *BIBR 1532*) [52] erfüllen die genannten theoretischen Anforderungen an einen Telomerase-Inhibitor, das heißt, sie zeigen keinen Effekt auf das kurzzeitige Überleben oder das Wachstum der Zellen und bewirken eine replikationsabhängige

Verkürzung der Telomere in Krebszellen. Eine Hemmung des Zellwachstums wurde erst nach einer bestimmten Zeitperiode in Telomerase-positiven Zellen, unabhängig vom p53-Status der Zellen, festgestellt. Das Potential dieser Stoffe konnte auch im Tumor-Xenotransplantat-Modell nachgewiesen werden. Ein weiterer Vorteil besteht in der oralen Bioverfügbarkeit der Substanz, was in Anbetracht der zu erwartenden Einnahme im Sinne einer „Dauertherapie“ von besonderer Bedeutung ist.

Hemmung der Transkription

Eine attraktive Methode, neue Tumortherapien zu entwickeln, stellt die therapeutische Beeinflussung der Transkription krebsassoziierter Gene dar. Dabei wird entweder die Aktivität des hTERT-Promotors direkt unterdrückt oder die Expression relevanter Regulationsmoleküle behindert [53].

Trotz eines bekannten karzinogenen Effekts erwies sich *Arsentrioxid* [54] als potenter Inhibitor der hTERT-Transkription. Bei einigen Leukämie-Arten, wie der akuten Promyelozyten-Leukämie (APL), beweist Arsentrioxid gute Wirksamkeit. Inwiefern neben der Differenzierungs-induzierenden Wirkung auch davon unabhängige Telomer-biologische Effekte hierfür von Bedeutung sind, ist gegenwärtig unklar.

Eine alternative Methode, mit der Telomerase-Expression zu interagieren, ist die Modulation von Transkriptions-interagierenden Signalwegen. Die Beeinflussung der Telomerase-Aktivität ist durch eine Vielzahl an Hormonen möglich. *Retinoide*, zum Beispiel, zeigen eine Hemmung der hTERT-mRNA und damit der Telomerase-Aktivität vermutlich als Folge der Induktion einer Ausdifferenzierung von Leukämiezellen [55]. Für Estrogene und Androgene dagegen wurde ein aktivitätssteigernder Effekt beschrieben [56]. Der Partialagonist *Tamoxifen* konkurriert mit Estrogen um die Bindung am Estrogen-Rezeptor. Aldous et al. konnten entsprechend eine Hemmung der Telomerase-Aktivität einer humanen Brustkrebszelllinie durch Tamoxifen nachweisen [57]. Auch hier ist die Bedeutung der Telomerase-Hem-

mung für die antiproliferativen Effekte der Substanz bislang offen.

Angriffspunkt: Telomerase – die RNS-Komponente hTR

Antisense-Strategien

Weitere Ansätze zielen auf eine Hemmung der RNS-Untereinheit hTR mittels Antisense-Strategien [58]. Die Instabilität von RNS-Molekülen bei der Verabreichung als Medikament stellt dabei eines der grundsätzlichen Probleme dieser Therapie-Strategie dar. Es wurden jedoch Modifikationen entwickelt, die eine Stabilisierung der RNS erlauben. Einige dieser modifizierten Oligonucleotide gingen in Anti-Telomerase-Studien ein [59]. Hier ruhen die Hoffnungen insbesondere auf RNS-Analoga wie den 2'-*O-MeRNA* und den so genannten *Peptid-Nucleinsäuren* (PNA).

2,5-A-Oligonucleotide. Antisense-Oligodesoxynucleotide (ODN) bestehen aus einem kurzen DNS-Stück komplementär zur Ziel-RNS. Nach ihrer Hybridisierung mit der hTR-RNS bewirken sie nicht nur eine Hemmung der RNS-Funktion, sondern auch eine direkte Hemmung der Telomerase-Aktivität. Schon vier bis fünf Tage nach Behandlung kommt es in Zellkulturen zur massiven Apoptose. Da Apoptose nach dieser kurzen Zeitspanne nicht auf eine Verkürzung der Telomere zurückgeführt werden kann, wird diese Reaktion mit der Aktivierung von RNAsen und damit dem Abbau der RNS erklärt. Der Transport der ODNs in die Zelle stellt allerdings ein Problem dar. *In vivo* überwinden sie die Zellmembran durch Endozytose, werden aber in der Zelle sehr schnell durch Nukleasen abgebaut. Chemische Modifikationen reduzieren zwar die Empfindlichkeit gegenüber den abbauenden Nukleasen, dezimieren aber auch die Bindungsspezifität. Die Verwendung von 2',5'-Oligoadenylat-(2,5-A-)Oligonucleotiden steigert die Aktivität der ODNs gegen die Telomerase [60, 61]. Nach der Hybridisierung mit der RNS werden spezifische RNAsen an die 2,5-A-Struktur gebunden, aktiviert und spalten nun die Ziel-RNS.

Kondo et al. [62] behandelten, wie schon kurz erwähnt, maligne Gliom-Zellen mit dieser Therapie-Strategie und konnte schon fünf Stunden nach der Behandlung keine hTR (durch RT-PCR) mehr nachweisen. Nach längerer Inkubationszeit war ein Großteil der Zellen apoptotisch. Kushner et al. beschrieben einen ähnlichen Effekt der (2,5-A-)Antisense-ODS gegen hTR in humanen Ovarial-Zelllinien [61].

Peptid-Nucleinsäuren (PNA). Eine weitere Klasse der Oligonucleotide sind die Peptid-Nucleinsäuren (PNAs) [63]. PNAs sind Analoga der RNS/DNS, in welchen das Pentosephosphat durch ein Oligomer [N-(2-aminoethyl)-glycin] ersetzt wurde. Durch diese strukturelle Modifikation werden die Resistenz gegen Nucleasen und die Spezifität und Affinität zur Target-RNS hTR erhöht. Nachdem spezifische PNA in humane, immortalisierte SV-40-Zellen transfiziert wurde, zeigten die Zellen schon nach relativ kurzer Kultivierungszeit reduzierte Telomerase-Aktivität, verkürzte Telomere und Wachstumshemmung [64].

Phosphorothioate Oligodeoxynucleotide – Antisense-hTR-RNA. Im Gegensatz zu den PNAs hemmen die stabilisierten PS-ODS (Phosphorothioate Oligodeoxynucleotide) die Telomerase-Aktivität schon bei subnanomolaren Konzentrationen und sind somit effizienter. Durch den Austausch eines Sauerstoffatoms einer Nucleinsäure-Phosphatgruppe durch ein Schwefelatom, ist das Molekül gegen enzymatischen Abbau geschützt. In der Studie von Matthes et al. [65] konnte die direkte Interaktion der PS-ODS mit der Primer-Bindungsstelle der hTERT nachgewiesen werden, was diese Substanzen unabhängig von der Sequenz der RNS macht. Die Modifikation der Länge dieser Moleküle wirkt sich stärker auf die Wirksamkeit der PS-ODS aus als eine Änderung der Sequenz, was die *nicht sequenzspezifische Wirkungsweise* unterstreicht. Mata et al. [66] untersuchten PS-ODS an Burkitt-Lymphom-Zellen. Dabei stellten sie eine Hemmung der Telomerase-Aktivität, eingeschränkte Proliferationsfähigkeit der Zellen und

zunehmende Apoptose fest. Neben diesen *In-vitro*-Daten war auch *in vivo*, im Tiermodell, eine deutliche Reduktion des Tumorwachstums nachweisbar.

„Hammerhead“-Ribozyme

Als Ribozym wird eine Klasse von RNS-Molekülen bezeichnet, welche durch ihre Endoribonuclease-Aktivität in der Lage sind, die Phosphodiesterbindung der RNS zu spalten. Ein Beispiel hierfür sind „Hammerhead“-Ribozyme, so genannt wegen ihrer spezifischen Y-förmigen Struktur. Sie bestehen neben der katalytischen Einheit aus einer RNS-Sequenz [67] komplementär zur Zielstruktur hTR. Diese kurzen RNS-Moleküle erkennen die spezifischen Trinucleotid-Sequenzen, vorwiegend GUC, und spalten die Ziel-RNS an dieser Stelle. Verschiedene Studien, wie die von Yokohama et al. [68], konnten die Hemmung der Telomerase-Aktivität und nach einer gewissen Latenzphase, die Telomer-Verkürzung *in vitro* nachweisen. Folini et al. [69] fanden dagegen keine Effekte auf die Länge der Telomere. Der Einfluss der hTR-Hemmung auf die Zell-Proliferation oder Telomer-Längen-Regulation bleibt weiter unklar.

Neben hTR bietet auch hTERT Sequenzen für einen Angriff der Ribozyme [70]. Während Moleküle gegen das 5'-Ende der hTERT in der Lage sind, hTERT-mRNA zu spalten und durch die erschwerte Translation eine messbare Telomerase-Hemmung zu induzieren, bewirkten Ribozyme gegen das so genannte T-Motif (beteiligt an der Interaktion hTR – hTERT), eine Telomer-Verkürzung und gesteigerte Apoptoseraten [36].

Replikationsunabhängige Therapiestrategien

Angriffspunkt: Telomer

Telomere in Assoziation mit Telomer-bindenden Proteinen spielen, wie schon erwähnt, eine essentielle Rolle beim Schutz der Chromosomen-Enden vor Fusion oder DNS-Schäden. Diese Schutzkappe bietet eine weitere Mög-

lichkeit, Telomerase-positive Zellen gezielt und spezifisch, aber unabhängig von der jeweiligen Ausgangs-Telomer-Länge anzugreifen [71, 72].

Mutierte hTR-RNAs. Expression mutierter hTR-RNA induziert die Synthese mutierter Telomere und führt dadurch zur Reduktion des Zellwachstums *in vitro* [73]. In neueren Studien wurde die Expression mutierter hTR-RNAs an Brust-, Prostatakarzinomzellen und im Mausmodell untersucht. Werden Telomere mit solchen mutierten Sequenzen verlängert, wird die Bindung DNS-sequenzspezifischer Proteine (wie TRF1 oder TRF2) gestört, was unweigerlich zum „uncapping“ der Chromosomen führt. Folgen sind Zellzyklusarreste und abnehmende Zellwachstumsraten bis hin zur Apoptose [71]. Dabei kommt es weder zur Verkürzung der Telomere, noch zu einer Hemmung der endogenen Telomerase-Aktivität. Der Angriff am Telomer-Ende könnte einen effektiveren und schnelleren Weg als die klassische Methode der Telomerase-Hemmung darstellen. Allerdings ist es schwierig, eine *ausreichende Spezifität* für Karzinomzellen zu erreichen. Die Gefahr des Angriffs an der Telomer-Struktur normaler Gewebezellen und der daraus resultierenden unakzeptablen Toxizität ist ein großer Nachteil dieser Methode.

G-Quadruplex-Stabilisatoren. Die Identifizierung weiterer Substanzen mit dem Angriffsziel Telomer ist also von beträchtlichem Interesse. Eine solche Angriffsmöglichkeit bietet der kurze, Guanin-reiche Einzelstrang-Überhang am Telomer-Ende [74]. *In vitro* kann er eine quartäre DNS-Struktur, das so genannte G-Quadruplex, bilden. Vermutlich trägt diese Struktur, falls sie *in vivo* existiert, zur Schutzkappenfunktion der Telomere und zur Hemmung der Telomerase-Aktivität bei [75–77]. Substanzen, welche in der Lage sind, diese G-Quadruplex-Struktur zu stabilisieren, könnten demnach möglicherweise antiproliferative Effekte ausüben. Inzwischen wurde über eine Reihe von wirksamen Substanzen berichtet, welche das G-Quadruplex in Zellkulturen und Zell-extrakten stabilisieren können. Zu diesen Stoffen gehören: *Porphyrynderivate*,

Acridine, *2,6-Diaminoanthrachinone* und *Fluorenon-haltige Substanzen* [75, 78–80]. Obwohl dieser Ansatzpunkt eine entwicklungsfähige Möglichkeit der Telomerase-Hemmung sein könnte, konnte noch in keiner der publizierten Arbeiten eine tatsächliche Verkürzung der Telomer-Länge durch diese Stoffe nachgewiesen werden.

Gentherapeutischer Ansatz mit Hilfe des Telomerase-Promotors

Die bisher angesprochenen Therapie-Strategien haben vorwiegend als Ziel, die Telomerase-Aktivität zu hemmen. Sie beeinträchtigen entweder direkt oder indirekt die Bindung der Telomerase an die Telomere. Allerdings wirkt die pharmakologische Hemmung der Telomerase nicht sofort zytotoxisch auf Tumorzellen, ein Phänomen, das als ‚phenotypic lag‘ bekannt ist. Die klassische Wirkung der Telomerase-Inhibitoren beruht auf der Wiederherstellung der kontinuierlichen Verkürzung der Telomere mit jeder Zellteilung. Nach dem Unterschreiten der kritischen Telomer-Länge signalisieren die kurzen Telomere der Zelle, Seneszenz- oder Apoptose-Programme einzuleiten. Während der Therapie wird allerdings das Tumorumfolumen zunächst weiter wachsen. Eine alternative Strategie nutzt die Telomerase-Expression in malignen Geweben, um zytotoxische Moleküle tumorspezifisch zu aktivieren, wo sie ihre Wirkung Telomer-unabhängig entfalten können. Ein essentielles Charakteristikum dieser Therapiestrategie ist die Möglichkeit, Tumorzellen spezifisch anzugreifen, während gesundes Gewebe, mit wenigen Ausnahmen, wie zum Beispiel Keimbahnzellen, nicht beeinflusst wird. hTR- und/oder hTERT-Promotoren ergeben eine Vielzahl an exzellenten Angriffspunkten für derartige Therapiestrategien [81].

Aktivierung von Prodrugs. Plumb et al. untersuchten die Möglichkeit, mit Hilfe des Promotors des hTR und/oder der hTERT die Expression der *bakteriellen Nitroreduktase* zu regulieren. Nach Transfektion des bakteriellen Ni-

troreduktase-Gens in die Zelle wird der hTR- und/oder hTERT-Promotor zur Kontrolle der Nitroreduktase-Expression genutzt. Dieses Enzym ist nun in der Lage, das Prodrug *CB1954* in seine aktive Form zu überführen. Nach der Aktivierung entfaltet die Substanz ihre zytotoxischen Eigenschaften, führt als Alkylans zur Quervernetzung der DNS und löst damit in teilungsaktiven und ruhenden Zellen Apoptose aus. So führt *CB1954* schon nach einmaliger Gabe zu einer Reduktion der Tumormasse im Xenograft-Modell [82]. Da allerdings Tumorzellen mit geringer Promotor-Aktivität nicht angegriffen werden, limitiert dies den Gebrauch der neuen Therapie-Option.

Transporter für radioaktive Pharmaka. Radioaktive Bestrahlung stellt eine der wirksamsten Möglichkeiten zur Behandlung maligner Tumoren dar. Allerdings wird die klinische Anwendung der Bestrahlung zur Behandlung von Krebspatienten durch die Schädigung des benachbarten normalen Gewebes limitiert. Strategien, welche es möglich machen, die Strahlen-Belastung des normalen Gewebes (bei voller Exposition des Tumorgewebes) zu minimieren, sind Gegenstand intensiver Forschung [83]. Eine vielversprechende Möglichkeit nutzt die Transkription spezifischer Transporter-Gene in Tumorzellen, um die *selektive Aufnahme* radioaktiv markierter Medikamente in diesen Zellen zu ermöglichen. Boyd et al. nutzten den hTR-Promotor, um *Noradrenalin-Transporter-Gene* (NAT) in Gliom-Zellen zu exprimieren [84, 85]. Durch die Expression dieser NAT-Gene wurde die aktive Aufnahme des radioaktiven [¹³¹I] *Metaiodobenzylguanidins* (MIBG) und damit die Apoptose der Gliom-Zelle durch ihre strahlungsbedingte Schädigung induziert.

Aktivierung von Suizid-Genen. Möglich ist auch die Nutzung des hTR- und hTERT-Promotors zur Regulation einiger Suizid-Gene. Mehrere Studien untersuchten die Effekte der auf Tumorzellen beschränkten Expression verschiedener Apoptosefaktoren, wie *Caspase-8* [86], *Bax* [87] und *FADD* (Fas-associated protein with death domain) [88]. Durch

die Induktion dieser Faktoren konnte in einigen Tumorzelllinien *in vitro* Apoptose ausgelöst werden, die in normalen, gesunden Zellen nicht auftrat. Auch die Tumorthherapie im Xenograft-Modell zeigte eine signifikante Reduktion der Tumormasse. Eine weitere Möglichkeit ist die hTR- und hTERT-Promotoren-vermittelte Expression des *Diphtherie-Toxin-A-Gens*, welches ebenso nachweisbar zur effektiven Tötung von Tumorzellen führt [89].

Immuntherapie

Mit großem Interesse wird gegenwärtig die Entwicklung auf dem Feld der zellulären Immuntherapie maligner Tumoren verfolgt [90–92]. Hierbei kann die Immunantwort mittels *autologer antigenpräsentierender Zellen* (APCs), wie Makrophagen oder dendritischer Zellen, durch Manipulationen *ex vivo* für ausgewählte Zielstrukturen verstärkt werden. Durch die APCs werden Peptidsequenzen der Antigene prozessiert und zum endoplasmatischen Retikulum transportiert. Dort interagieren sie mit dem MHC (major histocompatibility complex). Die antigenbeladenen MHC präsentieren das Peptid an der Zelloberfläche, wo es von zytotoxischen T-Zellen (CTL) erkannt wird. Einige der Peptidsequenzen des hTERT-Proteins können ebenfalls prozessiert und MHC-abhängig präsentiert werden [93]. Dies kann für die *Ex-vivo*-Manipulation von autologen APCs zur Erzeugung einer Antitumor-Immunantwort verwendet werden. Die gewonnenen anti-hTERT-spezifischen zytotoxischen T-Zellen sind nun in der Lage, hTERT-positive Tumorzellen zu lysieren, während somatische Zellen nicht angegriffen werden. Interessanterweise fand keine der bisher durchgeführten Studien eine Immunantwort gegen CD34⁺-hämatopoetische Stammzellen [91] trotz der in diesen Zellen nachweisbaren Telomerase-Aktivität. Grund dafür stellt wahrscheinlich das niedrige Expressionsniveau und die diskontinuierliche Telomerase-Expression in diesen Zellen im Vergleich zu Tumorzellen dar. Phase-I-Studien in den USA zeigen bisher keine

gravierenden Nebenwirkungen und vor allem auch keine Knochenmarkstoxizität [94], eine Phase-II-Studie am National Cancer Institut (NCI) ist gegenwärtig im Gang.

Weitere Ansätze

Eine zuletzt publizierte Studie von Seimiya [95] beschrieb die Neusynthese einiger synthetischer Phenyl-derivate auf Grundlage des *Epigallocatechingallats* (EGCG), einem Catechin aus Tee-Extrakten. Kontinuierliche Behandlung einer monoblastoiden Leukämie-Zelllinie resultierte in einer Hemmung der Telomerase-Aktivität, Verkürzung der Telomere und Wachstumshemmung der Zellen. Der genaue Mechanismus der Telomerase-Hemmung ist allerdings noch nicht bekannt.

Ausblick

Ein detailliertes Verständnis der komplexen Regulationsmechanismen der Telomerase ist Voraussetzung für die Entwicklung klinisch-therapeutischer Anwendungen. Obwohl Telomerase-abhängige Therapien eine theoretisch erfolgversprechende, neue tumorbiologische Therapie-Strategie darstellen, kann der Stellenwert dieser Therapie-modalität aufgrund fehlender klinischer Studien in gut ausgewählten klinischen Modellsituationen zum heutigen Zeitpunkt jedoch noch nicht abgeschätzt werden.

Zusammenfassend stellt die Entwicklung von Telomerase-Inhibitoren ein neues und viel versprechendes therapeutisches Prinzip zur Behandlung von malignen Tumoren dar, welches an einer, wenn nicht der zentralen Schaltstelle des malignen Zellwachstums angreift.

Danksagung

Wir danken Dr. Stefan Balabanov für die kritische Durchsicht des Manuskripts, Dr. Hans-Peter Lipp, Prof. Dr. Carsten Bokemeyer und Prof. Dr. Lothar Kanz für stete wissenschaftliche Diskussionsbereitschaft und die Unterstützung unserer Arbeiten.

Unterstützt durch die Deutsche Krebshilfe (Projekt-Nummer: Br 70-2746) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG (Teilprojekt A6 des Sonderforschungsbereich 510)

Literatur

- Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature* 1991;350:569-73.
- Zakian VA. Telomeres: beginning to understand the end. *Science* 1995;270:1601-7.
- Sandell LL, Zakian VA. Loss of a yeast telomere: arrest, recovery, and chromosome loss. *Cell* 1993;75:729-39.
- Tommerup H, Dousmanis A, de Lange T. Unusual chromatin in human telomeres. *Mol Cell Biol* 1994;14:5777-85.
- Moyzis RK, Buckingham JM, Cram LS, Dani M, et al. A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)_n, present at the telomeres of human chromosomes. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1988;85:6622-6.
- Kipling D, Cooke HJ. Hypervariable ultra-long telomeres in mice. *Nature* 1990;347:400-2.
- Brümmendorf TH, Mak J, Sabo KM, Baerlocher GM, et al. Longitudinal studies of telomere length in feline blood cells: implications for hematopoietic stem cell turnover in vivo. *Exp Hematol* 2002;30:1147-52.
- Martens UM, Zijlmans JM, Poon SS, Dragowska W, et al. Short telomeres on human chromosome 17p. *Nat Genet* 1998;18:76-80.
- Olovnikov AM. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol* 1973;41:181-90.
- Watson JD. Origin of concatemeric T7 DNA. *Nat New Biol* 1972;239:197-201.
- Levy MZ, Allsopp RC, Futcher AB, Greider CW, et al. Telomere end-replication problem and cell aging. *J Mol Biol* 1992;225:951-60.
- Hayflick L. Aging under glass. *Mutat Res* 1991;256:69-80.
- Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990;345:458-60.
- de Lange T. Telomere dynamics and genomic instability in human cancer. In: Blackburn EH, Greider C (eds.). *Telomeres*. Plainview, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995:265-93.
- Greider CW, Blackburn EH. Telomeres, telomerase and cancer. *Sci Am* 1996;274:92-7.
- Morin GB. The human telomere terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats. *Cell* 1989;59:521-9.
- Feng J, Funk WD, Wang SS, Weinrich SL, et al. The RNA component of human telomerase. *Science* 1995;269:1236-41.
- Greenberg RA, Allsopp RC, Chin L, Morin GB, et al. Expression of mouse telomerase reverse transcriptase during development, differentiation and proliferation. *Oncogene* 1998;16:1723-30.
- Mitchell JR, Wood E, Collins K. A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature* 1999;402:551-5.
- Feist H, Zeidler R, Skrebsky T, Schmatloch S, et al. Induction of telomerase activity in stimulated human lymphocytes precedes expression of topoisomerase II alpha. *Ann Hematol* 1998;76:111-5.
- van Steensel B, de Lange T. Control of telomere length by the human telomeric protein TRF1. *Nature* 1997;385:740-3.
- Reddel RR, Bryan TM, Colgin LM, Perrem KT, et al. Alternative lengthening of telomeres in human cells. *Radiat Res* 2001;155:194-200.
- Broccoli D, Young JW, de Lange T. Telomerase activity in normal and malignant hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1995;92:9082-6.
- Hiyama K, Hirai Y, Kyoizumi S, Akiyama M, et al. Activation of telomerase in human lymphocytes and hematopoietic progenitor cells. *J Immunol* 1995;155:3711-5.
- Yui J, Chiu CP, Lansdorp PM. Telomerase activity in candidate stem cells from fetal liver and adult bone marrow. *Blood* 1998;91:3255-62.
- Greider CW. Telomere length regulation. *Annu Rev Biochem* 1996;65:337-65.
- Blasco MA, Lee HW, Hande MP, Samper E, et al. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell* 1997;91:25-34.
- Hande MP, Samper E, Lansdorp P, Blasco MA. Telomere length dynamics and chromosomal instability in cells derived from telomerase null mice. *J Cell Biol* 1999;144:589-601.
- Rudolph KL, et al. Longevity, stress response, and cancer in aging telomerase-deficient mice. *Cell* 1999;96:701-12.
- Shay JW. Telomerase in human development and cancer. *J Cell Physiol* 1997;173:266-70.
- Sommerfeld HJ, Meeker AK, Piatyszek MA, Bova GS, et al. Telomerase activity: a prevalent marker of malignant human prostate tissue. *Cancer Res* 1996;56:218-22.
- Schwartz HS, Juliao SF, Sciadini MF, Miller LK, et al. Telomerase activity and oncogenesis in giant cell tumor of bone. *Cancer* 1995;75:1094-9.
- Langford LA, Piatyszek MA, Xu R, Schold SC Jr., et al. Telomerase activity in human brain tumours. *Lancet* 1995;346:1267-8.
- Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama T, Matsuura Y, et al. Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes. *Nat Med* 1995;1:249-55.
- Kondo Y, Komata T, Kondo S. Combination therapy of 2-5A antisense against telomerase RNA and cisplatin for malignant gliomas. *Int J Oncol* 2001;18:1287-92.
- Ludwig A, Saretzki G, Holm PS, Tiemann F, et al. Ribozyme cleavage of telomerase mRNA sensitizes breast epithelial cells to inhibitors of topoisomerase. *Cancer Res* 2001;61:3053-61.
- Rufer N, Dragowska W, Thornbury G, Roosnek E, et al. Telomere length dynamics in human lymphocyte subpopulations measured by flow cytometry. *Nat Biotechnol* 1998;16:743-7.
- Rufer N, Brümmendorf TH, Kolvraa S, Bischoff C, et al. Telomere fluorescence measurements in granulocytes and T lymphocyte subsets point to a high turnover of hematopoietic stem cells and memory T cells in early childhood. *J Exp Med* 1999;190:157-67.

39. Rufer N, Brummendorf TH, Chapuis B, Helg C, et al. Accelerated telomere shortening in hematological lineages is limited to the first year following stem cell transplantation. *Blood* 2001;97:575-7.
40. Martens UM, Brass V, Sedlacek L, Pantic M, et al. Telomere maintenance in human B lymphocytes. *Br J Haematol* 2002;119:810-8.
41. Brummendorf TH, Holyoake TL, Rufer N, Barnett MJ, et al. Prognostic implications of differences in telomere length between normal and malignant cells from patients with chronic myeloid leukemia measured by flow cytometry. *Blood* 2000;95:1883-90.
42. Brummendorf TH, Rufer N, Holyoake TL, Maciejewski J, et al. Telomere length dynamics in normal individuals and in patients with hematopoietic stem cell-associated disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2001;938:293-303.
43. Melenhorst JJ, Brummendorf TH, Kirby M, Lansdorp PM, et al. CD8+ T cells in large granular lymphocyte leukemia are not defective in activation- and replication-related apoptosis. *Leuk Res* 2001;25:699-708.
44. Brummendorf TH, Ersoz I, Hartmann U, Bartolovic K, et al. Telomere length in peripheral blood granulocytes reflects response to treatment with imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2003;101:375-6.
45. White LK, Wright WE, Shay JW. Telomerase inhibitors. *Trends Biotechnol* 2001;19:114-20.
46. Hahn WC, Stewart SA, Brooks MW, York SG, et al. Inhibition of telomerase limits the growth of human cancer cells. *Nat Med* 1999;5:1164-70.
47. Murakami J, Nagai N, Shigemasa K, Ohama K. Inhibition of telomerase activity and cell proliferation by a reverse transcriptase inhibitor in gynaecological cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1999;35:1027-34.
48. Melana SM, Holland JF, Pogo BG. Inhibition of cell growth and telomerase activity of breast cancer cells in vitro by 3'-azido-3'-deoxythymidine. *Clin Cancer Res* 1998;4:693-6.
49. Strahl C, Blackburn EH. Effects of reverse transcriptase inhibitors on telomere length and telomerase activity in two immortalized human cell lines. *Mol Cell Biol* 1996;16:53-65.
50. Beltz L, Moran R, Elsayy O, Sadler J, et al. The effects of telomerase inhibitors on lymphocyte function. *Anticancer Res* 1999;19:3205-11.
51. Ku WC, Cheng AJ, Wang TC. Inhibition of telomerase activity by PKC inhibitors in human nasopharyngeal cancer cells in culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:730-6.
52. Damm K, Hemmann U, Garin-Chesa P, Hael N, et al. A highly selective telomerase inhibitor limiting human cancer cell proliferation. *EMBO J* 2001;20:6958-68.
53. Shtil AA. Signal transduction pathways and transcriptional mechanisms as targets for prevention of emergence of multidrug resistance in human cancer cells. *Curr Drug Targets* 2001;2:57-77.
54. Chou WC, Hawkins AL, Barrett JF, Griffin CA, et al. Arsenic inhibition of telomerase transcription leads to genetic instability. *J Clin Invest* 2001;108:1541-7.
55. Pendino F, Flexor M, Delhommeau F, Buet D, et al. Retinoids down-regulate telomerase and telomere length in a pathway distinct from leukemia cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2001;98:6662-7.
56. Misiti S, Nanni S, Fontemaggi G, Cong YS, et al. Induction of hTERT expression and telomerase activity by estrogens in human ovary epithelium cells. *Mol Cell Biol* 2000;20:3764-71.
57. Aldous WK, Marean AJ, Dehart MJ, Matej LA, et al. Effects of tamoxifen on telomerase activity in breast carcinoma cell lines. *Cancer* 1999;85:1523-9.
58. Kushner DM, Silverman RH. Antisense cancer therapy: the state of the science. *Curr Oncol Rep* 2000;2:23-30.
59. Wan MS, Fell PL, Akhtar S. Synthetic 2'-O-methyl-modified hammerhead ribozymes targeted to the RNA component of telomerase as sequence-specific inhibitors of telomerase activity. *Antisense Nucleic Acid Drug Dev* 1998;8:309-17.
60. Kondo Y, Koga S, Komata T, Kondo S. Treatment of prostate cancer in vitro and in vivo with 2-5A anti-telomerase RNA component. *Oncogene* 2000;19:2205-11.
61. Kushner DM, Paranjape JM, Bandyopadhyay B, Cramer H, et al. 2-5A antisense directed against telomerase RNA produces apoptosis in ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol* 2000;76:183-92.
62. Kondo S, Kondo Y, Li G, Silverman RH, et al. Targeted therapy of human malignant glioma in a mouse model by 2-5A antisense directed against telomerase RNA. *Oncogene* 1998;16:3323-30.
63. Norton JC, Piatyszek MA, Wright WE, Shay JW, et al. Inhibition of human telomerase activity by peptide nucleic acids. *Nat Biotechnol* 1996;14:615-9.
64. Shammas MA, Simmons CG, Corey DR, Shmookler Reis RJ. Telomerase inhibition by peptide nucleic acids reverses 'immortality' of transformed human cells. *Oncogene* 1999;18:6191-200.
65. Matthes E, Lehmann C. Telomerase protein rather than its RNA is the target of phosphorothioate-modified oligonucleotides. *Nucleic Acids Res* 1999;27:1152-8.
66. Mata JE, Joshi SS, Palen B, Pirruccello SJ, et al. A hexameric phosphorothioate oligonucleotide telomerase inhibitor arrests growth of Burkitt's lymphoma cells in vitro and in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;144:189-97.
67. Lewin AS, Hauswirth WW. Ribozyme gene therapy: applications for molecular medicine. *Trends Mol Med* 2001;7:221-8.
68. Yokoyama Y, Takahashi Y, Shinohara A, Li Z, et al. Attenuation of telomerase activity by a hammerhead ribozyme targeting the template region of telomerase RNA in endometrial carcinoma cells. *Cancer Res* 1998;58:5406-10.
69. Folini M, Colella G, Villa R, Lualdi S, et al. Inhibition of telomerase activity by a hammerhead ribozyme targeting the RNA component of telomerase in human melanoma cells. *J Invest Dermatol* 2000;114:259-67.
70. Yokoyama Y, Takahashi Y, Shinohara A, Wan X, et al. The 5'-end of hTERT mRNA is a good target for hammerhead ribozyme to suppress telomerase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:316-21.
71. Kim MM, Rivera MA, Botchkina IL, Shalaby R, et al. A low threshold level of expression of mutant-template telomerase RNA inhibits human tumor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2001;98:7982-7.
72. Smith CD, Blackburn EH. Uncapping and deregulation of telomeres lead to detrimental cellular consequences in yeast. *J Cell Biol* 1999;145:203-14.
73. Marusic L, Anton M, Tidy A, Wang P, et al. Reprogramming of telomerase by expression of mutant telomerase RNA template in human cells leads to altered telomeres that correlate with reduced cell viability. *Mol Cell Biol* 1997;17:6394-401.
74. Bouffler SD, Blasco MA, Cox R, Smith PJ. Telomeric sequences, radiation sensitivity and genomic instability. *Int J Radiat Biol* 2001;77:995-1005.
75. Read MA, Wood AA, et al. Molecular modeling studies on G-quadruplex complexes of telomerase inhibitors: structure-activity relationships. *J Med Chem* 1999;42:4538-46.
76. Hurley LH, Wheelhouse RT, Sun D, Kerwin SM, et al. G-quadruplexes as targets for drug design. *Pharmacol Ther* 2000;85:141-58.
77. Gowan SM, Heald R, Stevens MF, Kelland LR. Potent inhibition of telomerase by small-molecule pentacyclic acridines capable of interacting with G-quadruplexes. *Mol Pharmacol* 2001;60:981-8.
78. Harrison RJ, Gowan SM, Kelland LR, Neidle S. Human telomerase inhibition by substituted acridine derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 1999;9:2463-8.
79. Perry PJ, Read MA, Davies RT, Gowan SM, et al. 2,7-disubstituted amidofluorenone derivatives as inhibitors of human telomerase. *J Med Chem* 1999;42:2679-84.
80. Sun D, Thompson B, Cathers BE, Salazar M, et al. Inhibition of human telomerase by a G-quadruplex-interactive compound. *J Med Chem* 1997;40:2113-6.
81. Nettelbeck DM, Jerome V, Muller R. Gene therapy: designer promoters for tumour targeting. *Trends Genet.* 2000;16:174-81.
82. Plumb JA, Bilsland A, Kakani R, Zhao J, et al. Telomerase-specific suicide gene therapy vectors expressing bacterial nitroreductase sensitize human cancer cells to the pro-drug CB1954. *Oncogene* 2001;20:7797-803.
83. Wheldon TE, Mairs RJ, Boyd M. Genetic enhancement of radionuclide cancer therapy. *Lancet* 1999;354:1999-2000.
84. Boyd M, Mairs RJ, Mairs SC, Wilson L, et al. Expression in UVW glioma cells of the noradrenaline transporter gene, driven by the telomerase RNA promoter, induces active uptake of [¹³¹I]MIBG and clonogenic cell kill. *Oncogene* 2001;20:7804-8.
85. Boyd M, Mairs RJ, Cunningham SH, Mairs SC, et al. A gene therapy/targeted radiothera-

- py strategy for radiation cell kill. *J Gene Med* 2001;3:165-72.
86. Koga S, Hirohata S, Kondo Y, Komata T, et al. A novel telomerase-specific gene therapy: gene transfer of caspase-8 utilizing the human telomerase catalytic subunit gene promoter. *Hum Gene Ther* 2000;11:1397-406.
87. Gu J, Andreeff M, Roth JA, Fang B. hTERT promoter induces tumor-specific Bax gene expression and cell killing in syngenic mouse tumor model and prevents systemic toxicity. *Gene Ther* 2002;9:30-7.
88. Koga S, Hirohata S, Kondo Y, Komata T, et al. FADD gene therapy using the human telomerase catalytic subunit (hTERT) gene promoter to restrict induction of apoptosis to tumors in vitro and in vivo. *Anticancer Res* 2001;21:1937-43.
89. Abdul-Ghani R, Ohana P, Matouk I, Ayesh S, et al. Use of transcriptional regulatory sequences of telomerase (hTER and hTERT) for selective killing of cancer cells. *Mol Ther* 2000;2:539-44.
90. Arai J, Yasukawa M, Ohminami H, Kakimoto M, et al. Identification of human telomerase reverse transcriptase-derived peptides that induce HLA-A24-restricted antileukemia cytotoxic T lymphocytes. *Blood* 2001;97:2903-7.
91. Minev B, Hipp J, Firat H, Schmidt JD, et al. Cytotoxic T cell immunity against telomerase reverse transcriptase in humans. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2000;97:4796-801.
92. Nair SK, Heiser A, Boczkowski D, Majumdar A, et al. Induction of cytotoxic T cell responses and tumor immunity against unrelated tumors using telomerase reverse transcriptase RNA transfected dendritic cells. *Nat Med* 2000;6:1011-7.
93. Gozlan M. Telomerase reverse transcriptase: candidate for "universal cancer vaccine"? *Lancet* 2000;355:1337.
94. Vonderheide RH. Telomerase as a universal tumor-associated antigen for cancer immunotherapy. *Oncogene* 2002;21:674-9.
95. Seimiya H, Oh-hara T, Suzuki T, Naasani T, et al. Telomere shortening and growth inhibition of human cancer cells by novel synthetic telomerase inhibitors MST-312, MST-295, and MST-199. *Mol Cancer Ther* 2002;1:657-65.

AMT – Bücherforum

Schmerz bei Tumorerkrankungen

Von Michael Zenz und Barbara Donner (Hrsg.). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2002. XIV, 350 Seiten, 94 Abbildungen, 125 Tabellen. Geb. € 49,-.

Das Lehrbuch zur Schmerztherapie bei Tumorerkrankungen von Zenz und Donner zeigt in ausführlicher Weise die komplexen Zusammenhänge der Schmerzentsstehung bei Tumorpatienten auf und vermittelt einen Überblick über alle interdisziplinären Aspekte der medikamentösen und invasiven Möglichkeiten der modernen Schmerztherapie.

Der großen Fülle an aktuellen und meist ausführlich herausgearbeiteten Informationen würde sich der Leser aber durch eine ansprechendere Gestaltung des Buches mit farbigen Abbildungen, Tabellen und Grafiken und weniger sich über mehrere Seiten erstreckende Textpassagen leichter nähern können. Auch die umfangreichen Literaturangaben, die sich teilweise über bis zu einem Drittel des Kapitels erstrecken, wirken auf den ersten Blick nicht hilfreich, sondern nur als Bestätigung ausführlicher Recherchen, vor allem, wenn sich die Literaturlisten innerhalb eines Kapitels zwischen den einzelnen Textabschnitten befinden.

Unterlegt durch epidemiologische Daten wird dem Leser zunächst die meist unzureichende Versorgung von Schmerzen bei Tumorpatienten aufgezeigt, begründet in strukturellen Problemen, fehlender Ausbildung und Akzeptanz seitens der Ärzte und der Komplexität der Schmerzentsstehung bei Tumorpatienten. Es folgt eine sehr hilfreiche Vorstellung der Möglichkeiten der Schmerzdiagnostik, die anamnestiche, klinische und apparativ-technische Aspekte enthält. Die medikamentöse Schmerztherapie wird ausführlich unter Einbeziehung physiologischer und pharmakologischer Zusammenhänge ausgearbeitet und beinhaltet auch die adjuvante Therapie mit Psychopharmaka, Bisphosphonaten und Antiemetika. Auch Psychotherapie, parenterale Schmerztherapie und invasive Maßnahmen werden ausführlich dargestellt.

Leider wird in der kausalen Schmerztherapie ebenso wie in einem langen Kapitel, das die Schmerztherapie jeder einzelnen Tumorentität vorstellt, zu intensiv auf detaillierte Aspekte von Operation, Chemo- und Strahlentherapie eingegangen. Natürlich stellt eine suffiziente Tumortherapie auch eine gute Schmerzbehandlung dar, doch kann das Buch den Ansprüchen, die es selbst in der Darstellung von Chemotherapieprotokollen, Methoden der Strahlentherapie oder Operationstechniken erhebt, in Bezug auf Aktualität und Komplexität

nicht gerecht werden. Für diese Fragestellungen sind entsprechende Lehrbücher nicht durch einzelne Kapitel eines Buches zur Schmerztherapie zu ersetzen. Sehr interessant und mit viel Gefühl herausgearbeitet sind die Kapitel zu den besonderen Aspekten in der Tumorschmerztherapie von Kindern, älteren Patienten und Patienten im Endstadium ihrer Erkrankung. Ebenso wie die Kapitel zur häuslichen Betreuung, Rehabilitation und Ethik in der Palliativmedizin werden die Zusammenhänge zwischen Schmerz und körperlicher Symptomatik einerseits und psychischen Aspekten, dem häuslichen Umfeld und der sozialen Versorgung andererseits dargestellt. Im Anhang findet sich eine übersichtliche tabellarische Darstellung aller erwähnten Medikamente inklusive Dosierungen, Nebenwirkungsprofilen und Wechselwirkungen zum Nachschlagen. Zusammenfassend lässt sich über dieses Buch sagen, dass kaum Wünsche zu den vielfältigen Aspekten der Schmerztherapie bei Tumorpatienten offen bleiben, einzelne Kapitel jedoch zu weit in andere Bereiche wie die spezielle antitumorale Therapie eindringen und damit die Aktualität und Übersichtlichkeit des Buches getrübt wird.

Dr. med. K. Oechsle,
Prof. Dr. med. C. Bokemeyer, Tübingen

Klinische Studien

Mammakarzinom

Paclitaxel zur Erstbehandlung sinnvoll

Für das Taxan Paclitaxel (Taxol®) wurde in großen, prospektiv und randomisiert durchgeführten Studien gezeigt, dass es in der Erstbehandlung von Frauen mit Mammakarzinom das krankheitsfreie und das Gesamt-Überleben signifikant verbessert. Zusätzlich kann durch eine dosisdichte Therapie das Therapie-Ergebnis weiter verbessert werden.

In den letzten Wochen sind zwei wichtige Studien zur Behandlung von Brustkrebs mit Paclitaxel veröffentlicht worden, die den Stellenwert des Taxans in der Erstbehandlung des Mammakarzinoms belegen. Die amerikanische Cancer and Leukemia Group B (CALGB) prüfte seit Anfang 1994 in der Studie 9344, ob steigende Dosen von Doxorubicin oder die zusätzliche Gabe von Paclitaxel zu einer Standard-Chemotherapie bei Frauen mit Brustkrebs das Überleben und das Rezidiv-freie Überleben verlängern. Nach der Operation wurden 3 121 Frauen mit axillärem Lymphknotenbefall in zwei Gruppen randomisiert. Sie erhielten entweder eine Kombination aus Cyclophosphamid (600 mg/m²) mit Doxorubicin (60,75 oder 90 mg/m²) über vier Zyklen gefolgt von keiner weiteren Therapie oder gefolgt von vier Zyklen Paclitaxel (175 mg/m²). 94 % der Estrogenrezeptor-positiven Frauen erhielten Tamoxifen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 69 Monaten waren in der Paclitaxel-Gruppe 342 von 1 590 und in der Gruppe ohne Paclitaxel 400 von 1 580 Frauen verstorben. Ein Rezidiv war in der Paclitaxel-Gruppe bei 491, in der Gruppe ohne Paclitaxel bei 563 Frauen aufgetreten. Durch die sequentielle Paclitaxel-Behandlung konnte damit das relative Rezidiv-Risiko im Vergleich zu alleiniger Doxorubicin-Cyclophosphamid-Therapie um 17 %, das relative Letalitäts-Risiko um 18 % jeweils statistisch signifikant verringert werden (Abb. 1). Der abso-

lute Überlebensvorteil betrug 6 %. Auf Deutschland übertragen könnte dies bedeuten, dass durch die generelle Einführung von Paclitaxel in die Behandlung nodal positiver Brustkrebs-Patientinnen pro Jahr 500 bis 1 000 Patientinnen zusätzlich gerettet werden könnten. Der Nutzen der sequentiellen Therapie aus Doxorubicin-Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel war unabhängig von der Anzahl befallener Lymphknoten, von der Tumorgröße oder vom Menopausen-Status der Frauen. Insbesondere Rezeptor-negative Patientinnen profitierten von dieser Therapie. Die zusätzliche Gabe von Paclitaxel verursachte keine zusätzlichen schwerwiegenden Nebenwirkungen. In einer weiteren Studie der CALGB (CALGB 9741) wurde untersucht, ob durch eine Änderung des Therapieschemas und der Dosisintensität von Pacli-

taxel ein weiterer Nutzen zu erzielen ist. Bei 1 973 Patientinnen mit nodal positivem, operablem Brustkrebs wurde Doxorubicin plus Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel gegen sequentiell appliziertes Doxorubicin, Cyclophosphamid und Paclitaxel entweder im zweiwöchentlichen dosisdichten Behandlungsplan oder im herkömmlichen dreiwöchentlichen Schema verglichen (Abb. 2).

Die kumulierte Dosis war in allen vier Armen der Studie gleich. *Primärer Endpunkt* der Studie war das *krankheitsfreie Überleben*. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten war es bei den Frauen in den Gruppen mit der dosisdichten Therapie zu einer relativen Reduktion des Rezidivrisikos um 26 % ($p = 0,001$) gekommen. Das krankheitsfreie Überleben nach vier Jahren lag in den dosisdichten Therapie-Gruppen bei 82 %, in den herkömmlichen dreiwöchentlichen Therapie-Gruppen bei 75 %. Das *Gesamt-Überleben*, der sekundäre Endpunkt, wurde ebenfalls beeinflusst. Mit der dosisdichten Therapie konnte das Letalitäts-Risiko um relativ 31 % verringert werden ($p = 0,013$). Die Patientinnen in den dosisdichten Gruppen waren prophylaktisch mit Filgrastim (Neupogen®) behandelt worden, um Infektionen vorzubeugen. Ob die

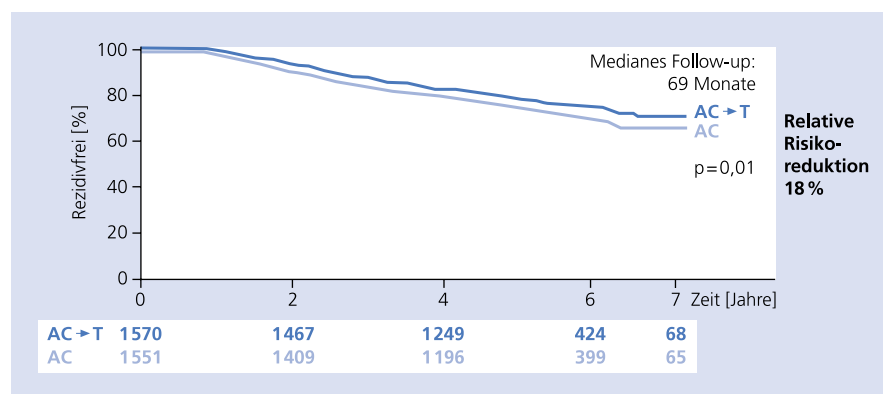


Abb. 1. CALGB-Studie 9344: Reduktion des relativen Letalitäts-Risiko durch zusätzliche Gabe von Paclitaxel (A = Doxorubicin, C = Cyclophosphamid, T = Paclitaxel)

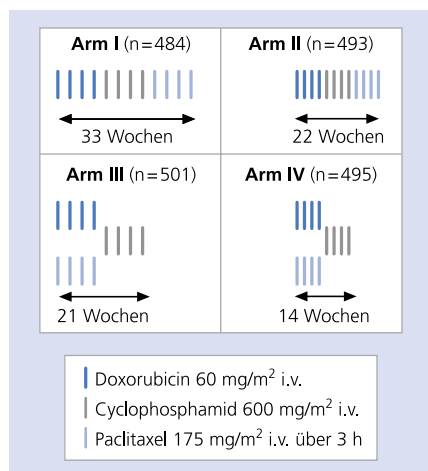


Abb. 2. Behandlungsgruppen in der CALGB-B-9741-Studie

Behandlung gleichzeitig oder sequentiell erfolgte, war ohne Einfluss auf das krankheitsfreie und auf das Gesamtüberleben. Die dosisdichte Behandlung dauerte nur 16 Wochen, während die konventionelle Therapie 24 bis 36 Wochen in Anspruch nahm. Wie Tabelle 1 zeigt, traten vermehrt Granulozytopenien bei den Frauen auf, die nicht prophylaktisch mit Filgrastim behandelt wurden. Diese Therapieformen werden auch in einigen Studienprotokollen in Deutschland umgesetzt. So greift die ASG (Adjuvans-Studiengruppe) das Henderson-Regime aus der CALGB-9344-Studie auf, dort wird aber Epirubicin statt Do-

Tab. 1. Häufige Nebenwirkungen in der CALGB-9741-Studie

	Arm 1 (n = 488)	Arm 2 (n = 493)	Arm 3 (n = 501)	Arm 4 (n = 495)
Granulozyten < 0,5/µl	24 %	3 %	43 %	9 %
Febrile Neutropenie mit Hospitalisierung	3 %	2 %	5 %	2 %
Erythrozytentransfusion	–	2 %	3 %	13 %
Neurologische Störungen	1,9 %	1,9 %	3,9 %	4,5 %

xorubicin eingesetzt, und dieser Arm wird mit einem Dosis-intensivierten Regime mit 120 mg/m² Epirubicin verglichen, das jeweils alle zwei Wochen zusammen mit G-CSF appliziert wird. Randomisiert in die Studie werden Patientinnen mit ein bis drei befallenen axillären Lymphknoten. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) prüft die Dosis-intensivierte Gabe von Paclitaxel neben Epirubicin und Cyclophosphamid gegenüber dem herkömmlichen Schema nach Henderson bei Patienten mit mindestens vier befallenen axillären Lymphknoten. In diese Studie sind bislang 1 300 Patientinnen aufgenommen worden, die Daten sollen bis Herbst dieses Jahres vorliegen.

Quellen

C. Hudis, L. Gianni, Satellitensymposium „Early Breast Cancer“, veranstaltet von Bristol-

Myers Squibb im Rahmen der 8. International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer, St. Gallen, 14. März 2003.
 Priv.-Doz. Dr. Michael Untch, Pressegespräch der Firma Bristol-Myers Squibb im Rahmen der 8. International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer, St. Gallen, 14. März 2003.
 Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:1-9.
 Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. J Clin Oncol 2003;21:1431-9.

sh

Primäre initiale Therapie bei Hypertonie

Unterschiedliche Interpretation von ALLHAT

Ziel von ALLHAT (Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial) war, die Frage der besten primären initialen Therapie bei Hypertonie in einem großen praxisnahen Umfeld zu klären: Bei 33 357 Hochrisikopatienten wurden Chlortalidon, Lisinopril und Amlodipin verglichen. Beim primären Endpunkt (Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit und nicht-tödlicher Herzinfarkt) ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die Schlussfolgerung der im Journal of American Medical Association (JAMA) erschienenen Originalpublikation besagt, dass Diuretika in der primären initialen Hochdrucktherapie zu bevorzugen seien, weil sie kostengünstiger sind und teilweise in sekundären Endpunkten überlegen waren.

Studiendesign und Ergebnisse

Eingeschlossen wurden Personen über 55 Jahre mit Bluthochdruck und min-

destens einem weiteren Risikofaktor für koronare Herzkrankheit (KHK). Die somit als Hochrisikopatienten zu klassifi-

zierenden Studienteilnehmer bekamen randomisiert und doppelblind als erste Stufe zur Blutdrucksenkung entweder Chlortalidon 12,5 mg (n = 15 255), Amlodipin 2,5 mg (n = 9 048) oder Lisinopril 10 mg (9 045). Bei nicht ausreichender Blutdrucksenkung sollte zunächst die jeweilige Dosis erhöht werden. Wurde trotz maximal zulässiger Dosiserhöhung keine ausreichende Blutdrucksenkung erreicht, erhielten die Patienten als zweite Stufe offen entweder Atenolol, Clonidin oder Reserpin, als dritte Stufe war Hydralazin zur Blutdrucksenkung vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus Tod durch KHK und nicht-tödlichem Myokardinfarkt. Im Mittel wurden die Patienten für

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

4,9 Jahre beobachtet, die Studie dauerte von Februar 1994 bis März 2002.

Der primäre Endpunkt trat bei 2956 Patienten ein, es zeigte sich kein Unterschied zwischen den drei Gruppen. Auch beim sekundären Endpunkt „Tod jeglicher Ursache“ gab es keine Unterschiede.

Unter *Amlodipin* entwickelten aber im Vergleich zu *Chlortalidon* mehr Patienten eine Herzinsuffizienz (10,2% vs. 7,7%), was Teil eines kombinierten, sekundären Endpunkts war. *Lisinopril* war dem Diuretikum im kombinierten sekundären Endpunkt kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, behandelte Angina ohne Krankenhauseinweisung, periphere arterielle Verschlusskrankheit) unterlegen (33,3% vs. 30,9%), was hauptsächlich auf Unterschieden bei Schlaganfallrate (6,3% vs. 5,6%) und Herzinsuffizienz (8,7% vs. 7,7%) beruhte.

Dies sind die Daten auf die sich die Schlussfolgerung im JAMA (Journal of American Medical Association) bezieht.

Kritik

Die Schlussfolgerung im JAMA „*Thiazide-type diuretics are superior in preventing 1 or more major forms of cardiovascular disease and are less expensive. They should be preferred for first-step antihypertensive therapy.*“ ist umstritten:

- Der Anteil der schwarzen Bevölkerung war in der Studie mit etwa 35% im Vergleich zur tatsächlichen Population – vor allem in Deutschland – überrepräsentiert. Dies könnte insbesondere ein Nachteil für den ACE-Hemmer gewesen sein, denn es ist bekannt, dass bei Schwarzen der Blutdruck durch Eingriffe in das Renin-Angiotensin-System weniger erfolgreich gesenkt wird als mit Diuretika.

- Die verwendete zweite Stufe der Bluthochdrucktherapie mit einem Betablocker (Atenolol) oder zentral den Sympathikus dämpfenden Antihypertensiva (Reserpin oder Clonidin) ist durchaus sinnvoll in Kombination mit dem Diuretikum, möglicherweise auch mit dem Calciumantagonisten, ent-

spricht aber nicht der gängigen Praxis für die Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer – weder in Deutschland noch in den USA. Hier käme sicher häufig ein Diuretikum zum Einsatz. Immerhin war bei etwa 40% in jedem der Studienarme mindestens die zweite Stufe der Blutdruckmedikation nötig.

- Bei der Beurteilung der Rate vermehrter neu aufgetretener Herzinsuffizienzen unter *Amlodipin* und auch *Lisinopril* sollte beachtet werden, dass als Kriterium für eine Herzinsuffizienz das klinische Symptom „Knöchelödem“ diente, eine Endpunktverifikation war dabei nicht geplant. Die erhöhte Herzinsuffizienzrate schlug sich nicht bei der Letalität nieder, was angesichts der schlechten Prognose einer Herzinsuffizienz aber eigentlich hätte sein müssen. Kritikpunkt ist auch, dass es keine so genannte „Wash-out“-Phase zu Beginn der Studie gab. Viele der Patienten hatten möglicherweise vor Studienbeginn ein Diuretikum bekommen, was eine latent vorbestehende Herzinsuffizienz verdeckt hatte. Dass ein großer Teil der Differenz bei den Herzinsuffizienzraten zu Beginn der Studie auftrat, untermauert dieses Argument.

- Kritiker bemängeln außerdem, dass Unterschiede bei *Stoffwechselwirkungen* keinen Eingang in die Schlussfolgerung gefunden haben. Beispielsweise war eine Substitution von *Kaliumionen* in der *Chlortalidon*-Gruppe signifikant häufiger notwendig als unter *Amlodipin* oder *Lisinopril* (8% vs. 4% vs. 2%). Dies bedeutet eine Kostenerhöhung für Arzneimittel und für die notwendige Überwachung der Kalium-Werte. Au-

Invasive Candida-Infektion

Caspofungin mindestens ebenso wirksam wie Amphotericin B

Standard in der Behandlung invasiver Candida-Infektionen war bislang Amphotericin B. Caspofungin erwies sich in einer Doppelblindstudie als mindestens ebenso wirksam.

Caspofungin ist ein Antimykotikum aus der Gruppe der Echinocandine. Echinocandine hemmen die Biosynthese der

Berdem stellt sich die Frage, ob bei einem breiten Einsatz von Diuretika in der „First-Line“-Therapie der Hypertonie, die Überwachung und Therapie der Kalium-Verluste in der Praxis überhaupt so konsequent durchgeführt werden würde. Die Neudiagnose *Diabetes mellitus* war in der *Chlortalidon*-Gruppe häufiger als in den beiden anderen Gruppen, eine Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren reicht aber nicht aus, um die Auswirkungen bei den klinischen Endpunkten zu sehen.

ALLHAT unterstreicht ältere Daten, dass es zwischen den genannten Substanzen zumindest bei Beobachtungszeiträumen von wenigen Jahren keinen Unterschied bei der kardiovaskulären Protektion gibt, eine Aussage darüber hinaus ist jedoch aus genannten Gründen problematisch.

Die Frage nach der *besten initialen Monotherapie* wird möglicherweise in Zukunft von der Frage nach der *besten Kombinationstherapie* abgelöst werden.

Quellen

Prof. Dr. Karl Heinz Rahn, Münster, Prof. Dr. Rainer Kolloch, Bielefeld, Prof. Dr. Rainer Düsing, Bonn, Prof. Dr. Klaus O. Stumpe, Bonn. Pressegespräch „ALLHAT – Die größte Langzeithypertensiestudie“, 19. Februar 2003, veranstaltet von der Firma Pfizer.
The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic – The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.

Bettina Polk,
Stuttgart

griffsziel, denn beim Menschen kommen weder β -(1,3)-D-Glucane noch eine Zellwand vor. Caspofungin wirkt unter anderem gegen Candida-Arten fungizid.

In einer multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie wurde Caspofungin mit Amphotericin B bei der Primärbehandlung einer invasiven Candida-Infektion verglichen. Teilnehmer waren erwachsene Patienten mit klinischen Symptomen einer Infektion und mindestens einer positiven Candida-Kultur. Sie durften höchstens zwei Tage lang antimykotisch vorbehandelt worden sein.

Die Patienten bekamen randomisiert entweder Caspofungin in einer Initialdosis von 70 mg und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 50 mg/Tag oder Amphotericin B in einer Tagesdosis von 0,6 bis 0,7 mg/kg (bei Neutropenie 0,7 bis 1,0 mg/kg). Caspofungin wurde als einstündige Infusion, Amphotericin B als mindestens zweistündige Infusion verabreicht. Um die Verblindung zu gewährleisten, bekamen alle Patienten eine einstündige Infusion mit Caspofungin oder Plazebo, gefolgt von einer mindestens zweistündigen Infusion mit Plazebo oder Amphotericin B. Die Patienten wurden mindestens 14 Tage lang antimykotisch behandelt. Nach 10 Tagen konnte mit oralem Fluconazol (400 mg/Tag) weiterbehandelt werden, wenn folgende Bedingungen erfüllt waren:

- Keine Neutropenie
- Klinischer Zustand verbessert
- Seit 48 Stunden negative Kultur
- Fluconazol-empfindliche Candida-Stämme (nicht *C. krusei* oder *C. glabrata*)

239 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. 224 hatten die dokumentierte Diagnose „invasive Candida-Infektion“ und bekamen an mindestens einem Tag ihr Studienmedikament; sie wurden in der modifizierten Intention-to-treat-Analyse erfasst. Von ihnen erhielten 109 Patienten Caspofungin und 115 Amphotericin B.

Die Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in der Schwere der Erkrankung und in der Häufigkeit einer

Neutropenie (13 % der Caspofungin-Patienten und 9 % der Amphotericin-B-Patienten). Der häufigste Erreger war *C. albicans* (bei 36 % gegenüber 54 %), gefolgt von *C. parapsilosis* (20 % vs. 18 %), *C. tropicalis* (20 % vs. 13 %) und *C. glabrata* (13 % vs. 9 %). Die antimykotische Behandlung dauerte in beiden Gruppen durchschnittlich 12 Tage. 25 % der Caspofungin-Patienten und 35 % der Amphotericin-B-Patienten wurden nach frühestens zehn Tagen auf orales Fluconazol umgestellt.

Klinische Wirkung

Die Wirksamkeit wurde als *Ansprechen* auf die Behandlung bestimmt. Als Ansprechen galt das Verschwinden aller klinischen Symptome einer Candida-Infektion zusammen mit der nachgewiesenen oder wahrscheinlichen Eradikation bis zum zehnten Behandlungstag.

Die Wirksamkeit von Caspofungin und Amphotericin B war bei Patienten mit invasiver Candida-Infektion vergleichbar. Auf die Behandlung sprachen an:

- 80 Patienten (73 %) der Caspofungin-Gruppe
- 71 Patienten (62 %) der Amphotericin-B-Gruppe

Rund vier Fünftel aller Patienten hatten eine *Candidämie*. In dieser Untergruppe sprachen 72 % auf die Caspofungin- und 63 % auf die Amphotericin-B-Gabe an.

Eine weitere Analyse beschränkte sich auf 185 Patienten *ohne Protokollverletzungen*, die mindestens fünf Tage lang ihr Studienmedikament erhalten hatten und am Ende der intravenösen Behandlung beurteilt werden konnten. Von ihnen sprachen 81 % auf Caspofungin und 65 % auf Amphotericin B an. Dieser Unterschied war signifikant.

Die Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in der *Rezidivrate* sechs bis acht Wochen nach dem Behandlungsende (7 bzw. 8 Fälle). Auch die *Sterblichkeit* war vergleichbar: 39 Patienten der Caspofungin-Gruppe (34 %) und 38 der Amphotericin-B-Gruppe (30 %) starben. Ein Unterschied bestand in der Zahl der Patienten, bei denen eine *toxische Arzneimittelwirkung* das Umstellen der antimykotischen Behandlung

erforderte (auch dies galt als Nichtansprechen): Drei Patienten der Caspofungin-Gruppe (3 %) und 19 der Amphotericin-B-Gruppe (17 %) waren betroffen.

Signifikant weniger Caspofungin-Patienten als Amphotericin-B-Patienten litten an *Arzneimittelnebenwirkungen*. Seltener waren unter Caspofungin:

- Fieber (7 % gegenüber 23 %)
- Schüttelfrost (5 % gegenüber 26 %)
- Infusionsbedingte Ereignisse (20 % gegenüber 49 %)
- Nephrotoxische Wirkungen (25 % gegenüber 8 %)
- Hypokaliämie (10 % gegenüber 23 %)

Dieser Studie zufolge ist Caspofungin bei Patienten mit invasiver Candida-Infektion dem konventionellen Amphotericin B in der Ansprechrate nicht unterlegen. Die Analyse der „beurteilbaren“ Patienten weist sogar auf eine möglicherweise überlegene Wirksamkeit hin. Aufgrund seiner besseren Verträglichkeit kommt Caspofungin daher bei invasiver Candida-Infektion als Alternative zu Amphotericin B in Frage.

Quellen

- Mora-Duarte J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
- Walsh TJ. Echinocandins – an advance in the primary treatment of invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2070-2.

Susanne Wasielewski, Münster

Die Arzneimitteltherapie im Internet

<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Aus Forschung & Entwicklung

CERA

Neue Generation von Anämie-Therapeutika

CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator) gehört zu einer neuen Generation von Anämie-Therapeutika, die zu einer starken und lang anhaltenden Stimulation roter Blutkörperchen führen. Die lange Halbwertszeit der Substanz könnte eine drei- bis vierwöchentliche Applikation ermöglichen.

Mit synthetischem Erythropoese-Protein (SEP), dem ersten vollsynthetisch hergestellten Erythropoetin, und mit einem kontinuierlichen Erythropoese-Rezeptor-Aktivator (CERA) befinden sich bei Roche zwei Anämie-Therapeutika in klinischer Entwicklung, die sich vor allem durch eine lange Wirkung auszeichnen. CERA ist ein an Polymere gebundenes Erythropoetin, das die Erythropoese stark und sehr lange stimuliert. Die lange Wirkung soll darauf beruhen, dass sich das Molekül schnell wieder vom Wirkort, dem Erythropoetin-Rezeptor löst, um dann sofort wieder erneut zu binden. Der Rezeptor wird

hierdurch kontinuierlich stimuliert. Präklinische Studien zeigten eine Dosis-abhängige und spezifische Wirkung von CERA.

Das Phase-I-Programm umfasste fünf Studien mit 220 gesunden Freiwilligen, in denen unter anderem eine Dosis-abhängige Wirkung gezeigt werden konnte. Die Halbwertszeit bei intravenöser Applikation lag im Mittel bei 90,2 Stunden, bei subkutaner Gabe bei 125 Stunden. Zum Vergleich: die entsprechenden Werte für Darbepoetin alfa betragen 25,3 und 48,4 Stunden, für Epoetin beta 8,8 und 24,2 Stunden. Die Phase-I-Ergebnisse zeigten, dass das an

Polymer-gebundene Epoetin gut vertragen wird. In zwei Fällen kam es zu allergischen Reaktionen, die sich innerhalb von 10 bzw. 90 Minuten wieder besserten. Bei neun Probanden wurden möglicherweise behandlungsabhängige Nebenwirkungen beobachtet, und zwar in vier Fällen ein Anstieg des Hämatokrit-Werts, in zwei Fällen lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Bei keinem Probanden wurden Antikörper gegen Epoetin nachgewiesen.

In den Phase-II-Studien werden intravenöse und subkutane Applikation, die optimale Dosierung und das optimale Dosierungsintervall untersucht. Außerdem werden weitere Daten zur Verträglichkeit erhoben.

Quelle

N. Levin, Symposium „Optimizing anaemia management. Exploring the present, discovering the future“, München, 8. März 2003, veranstaltet von Roche Pharmaceuticals.

sh

Therapiehinweise

Präkanzerosen der Haut

Photodynamische Therapie mit Methyl-5-aminolävulinsäure

Eine photodynamische Therapie mit dem topischen Photosensitizer MAOP (Methyl-5-aminolävulinsäure, Metvix®) und einer geeigneten Lampe kann, wenn andere Therapieformen weniger geeignet sind, zur Entfernung von dünnen aktinischen Keratosen ohne Pigmentierung und von oberflächlichen und nodulären Basalzellkarzinomen (BCC) eingesetzt werden. Die Ansprechrate liegt bei 90 %.

Aktinische Keratosen sind Präkanzerosen, die vorwiegend auf stark der Sonnenstrahlung ausgesetzter Altershaut hellhäutiger Personen auftreten. Sie befinden sich zu 90 % im Gesicht, vor

allem auf Nasenrücken, Wangen und Ohrmuscheln, auf Glatzen, Handrücken und Hals. Neben der Hauptnoxe *UV-B-Strahlung* können sie auch durch ionisierende Strahlung, Immunsuppression

und Arsen entstehen. Betroffen sind vor allem ältere Personen zwischen 60 und 80 Jahren. Die Läsionen bilden sich sehr langsam über 10 bis 20 Jahre. Ihre Häufigkeit nimmt ebenso wie Hautkrebs zu, etwa 3 bis 4 von 100 000 Personen erkranken pro Jahr. Es wird geschätzt, dass 15 bis 20 % der aktinischen Keratosen in Plattenepithelkarzinome (Carcinoma spinocellulare) übergehen. Andererseits heilt auch ein Teil der Präkanzerosen spontan.

Das *Basalzellkarzinom* (BCC), die häufigste Hautkrebsart in Deutschland, kann bei rechtzeitiger Therapie zu 95 % geheilt werden und metastasiert extrem selten. Der aggressiv wachsende Tumor kann aber befallene Körperteile wie

das Gesicht stark entstellen. Therapie der Wahl ist wegen der histologischen Kontrolle die operative Entfernung. Die photodynamische Therapie kann eingesetzt werden, wenn ein chirurgischer Eingriff nicht geeignet ist, beispielsweise bei vielen kleinen Läsionen auf der Kopfhaut oder bei Lokalisationen im Gesicht (Nase, Lippe, Lid). Je nach Art des Tumors kommen auch Kryotherapie, Immuntherapie mit Imiquimod, CO₂-Laserchirurgie sowie Bestrahlung und eine topische Fluorouracil-Chemotherapie in Frage.

Methylaminolävulinsäure (Methyl-5-amino-4-oxopentanoat, MAOP; Abb. 1) führt in neoplastischem Gewebe selektiv zur Anreicherung des körpereigenen Photosensitizers Protoporphyrin IX (PP IX). Wird PP IX durch Lichtstrahlung einer bestimmten Wellenlänge angeregt, überträgt es Energie auf Sauerstoff im Gewebe, der dadurch vom Triplett- in den Singulettzustand übergeht. Singulett-Sauerstoff ist ein starkes Oxidationsmittel und zytotoxisch. Die behandelten neoplastischen Zellen sterben durch Schädigung der Mitochondrien ab. Durch die begrenzte Eindringtiefe des Lichts in die Haut können nur Veränderungen bis zu einer Dicke von 2 bis 3 mm erfasst werden. MAOP reichert sich als apolarer Methylester der körpereigenen Aminolävulinsäure (ALA) selektiver im neoplastischen Gewebe an als die polare Aminolävulinsäure, die bisher schon zur photodynamischen Therapie verwendet wurde.

Die Rate *kompletter Remissionen* mit der photodynamischen Therapie liegt nach zweimaliger Behandlung bei 90 % (einmalige Behandlung 69 %, Kryotherapie 75 %). Bisher wurden in Studien etwa 1000 Patienten behandelt. Die Nachbeobachtungszeit lag bei aktinischen Keratosen bei 3 bis 6 Monaten, bei Basaliomen bei 12 Monaten. Langzeiterfahrungen liegen nicht vor.

Zur *Therapie* beim Dermatologen oder in einer Hautklinik sind zwei Sitzungen im Abstand von 7 Tagen notwendig. Voraussetzung ist die Erweichung von Schorf mit einer Salicylsäure-Salbe oder durch Kurettage. Jede Sitzung dauert etwa 4 Stunden mit Vorberei-

tung, 3 Stunden Einwirkzeit der Creme unter einem Okklusionspflaster und 15 min Bestrahlung. Nach der Behandlung sollte die Haut einige Tage vor Licht geschützt werden. Das Ergebnis soll nach 3 Monaten durch Biopsie beurteilt werden. Bei geeigneten dickeren Läsionen oder mangelndem Erfolg kann die Behandlung wiederholt werden.

Lokale *unerwünschte Wirkungen* treten bei 60 bis 80 % der Patienten vorübergehend auf, ihr Schweregrad kann starkem Sonnenbrand entsprechen. Symptome können Rötung, Jucken, Brennen, Stechen, Schmerzen, Ödeme und Krustenbildung sowie Hautabschälungen sein. Die Abheilung von Ödemen oder Erythemen kann bis zu 2 Wochen dauern. Die meisten Reaktionen sind jedoch leicht bis mäßig. Zur Schmerzlinderung während der Behandlung ist die Kühlung mit einem Wasserdampfstrom sowie bei Bedarf Lidocain-Spray geeignet.

Nach Abheilung bleiben keine Narben zurück. Es tritt auch keine dauerhafte Photosensibilisierung auf. Da sich bei den Behandelten bereits Präkanzerosen entwickelt hatten, ist hochwertiger Sonnenschutz (lichtdichte Kleidung, Sonnencreme mit Lichtschutzfaktor > 30) dringend zu empfehlen.

Für die Therapie mit Metvix® wird eine spezielle *Rotlicht-Lampe* (Aktilite®) mit einer Wellenlänge von 634 nm und einer Lichtdosis von 37 J/cm² empfohlen. Sie gibt keine thermische Infrarotstrahlung ab und kann maximal eine Fläche von 9 x 19 cm beleuchten. Andere Lampen können bei geeigneter Wellenlänge (570–670 nm) und homogener Bestrahlung mit der definierten Energiedichte ebenfalls verwendet werden.

Die *Kosten* der Therapie werden von den gesetzlichen Krankenkassen *nicht* getragen. Eine Tube mit 2 g Creme kostet 324,80 €, es kann damit ein Hautareal von etwa 25 cm² behandelt werden.

Die Therapie ist auch bei Morbus Bowen und Hauterkrankungen wie Psoriasis oder Akne Erfolg versprechend, es gibt jedoch keine größeren Studien.

Methyl-5-aminolävulinsäure wird auch zur *Fluoreszenz-Diagnose* eingesetzt: Unter Schwarzlicht fluoreszieren to-

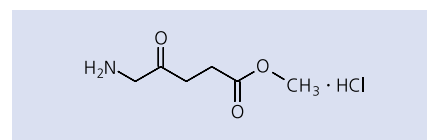


Abb. 1. Methyl-5-aminolävulinsäure

pisch behandelte neoplastische Gewebe, da das selektiv angereicherte PP IX einen Teil der Energie als Fluoreszenz emittiert. Umgebendes gesundes Gewebe sowie nicht neoplastische Hautveränderungen fluoreszieren nicht, sodass Neoplasmen identifiziert und ihre Ausdehnung bestimmt werden kann. Ein *malignes Melanom* kann nicht detektiert werden und spricht nicht auf photodynamische Therapie mit MAOP an.

Quelle

Prof. Dr. Thomas Ruzicka, Düsseldorf, Priv.-Doz. Dr. Holger Petering, Hannover, Priv.-Doz. Dr. Clemens Fritsch, Düsseldorf, Einführungsfachpressekonferenz „PDT mit Metvix® und Aktilite®: Präzisions-Therapie bei aktinischen Keratosen und Basalzellkarzinom“, veranstaltet von Galderma, München, 7. Februar 2003.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

In-vitro-Untersuchung

Postantifungaler Effekt hilfreich?

Für das neue Echinocandin Caspofungin gibt es bisher keinen validierten In-vitro-Test, der es erlaubt, die klinische Wirksamkeit vorherzusagen. Daher wurde untersucht, ob der postantifungale Effekt als In-vitro-Parameter sinnvoll sein könnte. Die Untersuchungen mit *Candida albicans* ergaben bislang jedoch, dass diese Werte sehr stark schwanken und daher kaum für die Vorhersage klinischer Wirkungen geeignet sind, bevor nicht in weiteren Studien möglicherweise bessere Bedingungen gefunden werden können.

Quelle

Geiss HK, Dilger S. The post-antifungal effect of Caspofungin. 42. ICAAC, San Diego, 28. September 2002.

sh

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Stabile Angina pectoris

Bewegungstherapie wirksamer und billiger als Stent

Ob Koronarpatienten mit stabiler Angina pectoris immer interventionell behandelt werden sollen, steht zur Diskussion. In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei diesen Patienten eine intensive Bewegungstherapie billiger und für den klinischen Verlauf und die Komplikationsrate vorteilhafter ist als die interventionelle Therapie.

Die interventionelle Therapie bei Koronarpatienten mit stabiler Angina pectoris ist weit verbreitet, obwohl bisher keine eindeutigen Studienergebnisse dafür vorliegen, dass durch eine solche Therapie die Prognose quoad vitam günstig beeinflusst werden kann. Unbestritten ist, dass durch eine intensive Bewegungstherapie myokardiale Perfusion und Belastungskapazität verbessert werden können.

Im Rahmen einer klinischen Studie wurde bei 101 Patienten mit einer stabilen Angina pectoris ein konservatives Vorgehen mit intensivem Bewegungstraining mit der interventionellen Therapie, das heißt PTCA (perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie) einschließlich Stent-Implantation verglichen. Die medikamentöse Standardtherapie war in beiden Behandlungsgruppen gleich. Die Bewegungstherapie bestand aus zehn Minuten fahrradergometrischem Training, das vier- bis sechsmal täglich durchgeführt wurde. Endpunkt der Studie war ein größeres ischämisches Ereignis innerhalb eines Jahres, nämlich Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, zerebrovaskulärer Insult, Notwendigkeit einer Notfallmäßigen

Revaskularisation bei instabiler Angina pectoris und die stationäre Aufnahme wegen Zunahme der Angina-pectoris-Symptomatik.

Interessanterweise konnte der klinische Status durch beide Therapiestrategien in gleicher Weise günstig beeinflusst werden. Bezüglich des ereignisfreien Überlebens fand sich jedoch ein signifikanter Vorteil zugunsten der intensiven Bewegungstherapie (88 % in der Bewegungs-Gruppe vs. 70 % in der Stent-Gruppe, $p < 0,05$).

Im Rahmen der Studie wurden auch die Kosten der beiden Behandlungskonzepte verglichen. Während in der Stent-Gruppe 5818 \$ anfielen, waren es in der konservativ behandelten Gruppe nur 3632 \$. Insgesamt mussten für die Verbesserung der Symptome um eine Klasse für die Bewegungstherapie 3434 \$, und in der Patienten-Gruppe mit Stent 6657 \$ aufgewendet werden.

Quelle

Sven Möbius-Winkler. A randomized comparison of coronary stent placement and exercise training in the treatment of coronary artery disease. Poster 75. Jahrestagung der American Heart Association, Chicago, 17. November 2002.

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
 Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
 Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
 Prof. Dr. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz
 Prof. Dr. Dr. Gerhard Thews †

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich),
 Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
 Alexandra Hennemann, Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
 Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-2 42

Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (0 83 95) 9 28-28, Fax (0 83 95) 76 44. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (0 52 41) 23 46 88-1, Fax (0 52 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 21 vom 1. 1. 2003

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-3 53/3 52/3 57, Telefax (07 11) 25 82-2 90

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“: jährlich € 39,60, sFr 63,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 26,40, sFr 42,20. Einzelheft 7 €, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Textteil: Dr. Susanne Heinzl, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.



© 2003 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

Karl Weinbrenner & Söhne GmbH & Co, Druckerei und Verlag, Fasanenweg 18, 70771 Leinfelden-Echterdingen

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart