

Seit der Einführung des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes stieg aber der Anteil verunsicherter Patienten durch eine bisher nicht gekannte Häufung von Präparatewechseln in relativ kurzer Zeit überproportional an, wie sich aus vielen Kommentaren niedergelassener Ärzte unseres Netzes entnehmen ließ. Gerade in der Initialphase hatten Krankenkassen ihre Versicherten über die neuen Bestimmungen mit Broschüren und Faltblättern informiert und auf mögliche Veränderungen hingewiesen. Zudem wurden erste Rabattverträge über Pressekonferenzen und in den Medien vorgestellt [21]. Der Erfolg dieser Aufklärungsmaßnahmen blieb aber offensichtlich hinter den Erwartungen zurück. Von 117 Patienten waren 106 (90,5 %) überwiegend durch persönliche Gespräche mit ihren Hausärzten und /oder Apothekern auf die Konsequenzen der Rabattverträge wie eventuelle Präparatewechsel der Dauermedikamente dadurch bedingte Kostenersparnis der Krankenkassen aber auch auf resultierende Zuzahlungsbefreiungen für Medikamente hingewiesen worden. Ein Teil der Patienten hatte zusätzlich schriftliche Informationen erhalten. Damit wird den Hausärzten und Apothekern bewusst oder unbewusst die Schlüsselrolle bei der Vermittlung und Transparentmachung eines solch komplexen Gesetzes wie das GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz, zugewiesen. Hausärzte beklagen sich zu Recht, dass ihnen bereits die Zeit fehlt, um die häufig umfangreichen medikamentösen Therapieschemata mit ihren chronisch kranken Patienten in verständlicher Form durchzusprechen [19]. Die ständige Substitution von Präparaten erweitert den Gesprächsbedarf mit Patienten noch, um eventuelle Einnahmefehler zu vermeiden und Nebenwirkungen von Präparaten zu erkennen. Apotheker oder Krankenkassenmitarbeiter werden Hausärzte bei dieser Aufgabe nicht entlasten, da sie die Krankheitsstadien der oft multimorbiden Patienten nicht einschätzen und damit auch keine Empfehlungen aussprechen können. Der dadurch erhöhte zeitliche Aufwand für Hausärzte wurde vom Gesetzgeber und den Krankenkassen nicht berücksichtigt, der Gesprächsbedarf vielleicht auch unterschätzt. Bei 101 Patienten (53,7 %), die in dieser Studie befragt wurden, war es in

den letzten 6 Monaten zu einer Präparateänderung der Dauermedikamente gekommen. Für viele der Patienten hatten sich damit die Medikamentenpackungen, der Medikamentenname aber auch die Tablettenform, -größe und -teilbarkeit geändert (Tab. 3). Diese doch gravierenden Änderungen verunsicherte die Hälfte der Patienten erheblich, und zudem fielen unangenehme Nebenwirkungen in Form von Unverträglichkeits- oder allergischen Reaktionen auf, deren Intensität sich allerdings mit dieser Studie nicht bestimmen ließ. Bekannt ist, dass Press- oder andere Hilfsstoffe in Tabletten, Kapseln etc. zu Allergien und weiteren Unverträglichkeitsreaktionen führen können [20]. So kann nicht vorausgesagt werden, ob identische, dosisäquivalente Wirkstoffe unterschiedlicher Präparate mit einer geänderten Zusammensetzung von Press- und anderen Hilfsstoffen wirklich dasselbe Wirkungs- aber vor allen Dingen auch dasselbe Nebenwirkungsspektrum bieten. Es kann keinem Hausarzt zugemutet werden, sämtliche dieser möglichen Nebenwirkungen nach einer Umstellung bei seinen Patienten richtig einzuschätzen, zumal die Substitution des Arzneimittels in der Apotheke erfolgt und damit vom Arzt zunächst einmal nicht kontrolliert werden kann. Ein anderes Problem stellt die mögliche Teilbarkeit von Tabletten dar. Untersuchungsergebnisse umfangreicher Studien belegen, dass in Deutschland ein Viertel aller Tabletten geteilt wird. Etwa 2 % der Tabletten werden geteilt, obwohl sie überhaupt nicht teilbar sind, eventuell wird durch eine unerlaubte Teilung sogar die Retardwirkung eines Medikamentes zerstört [14, 15]. Bei der Substitution eines Präparates ist nicht auszuschließen, dass eine vorher vorhandene Bruchrille bei dem ausgetauschten Arzneimittel nicht mehr vorhanden, damit Patienten möglicherweise auch nicht klar ist, ob dieses Medikament überhaupt geteilt werden darf [13]. Zudem unterscheiden sich auch unterschiedliche Tabletten mit Bruchkerbe häufig erheblich in ihren Teilungseigenschaften [13]. Nicht zu unterschätzen sind die rechtlichen Konsequenzen, falls ein ausgetauschtes Präparat für eine bestimmte Indikation keine Zulassung aufweisen kann. In einem solchen Fall würde es sich um eine Off-

Label-Verordnung handeln. Liegt die Zulassung für die Indikation nicht vor und kommt es zu einem Behandlungsfehler, gerät der verschreibende Arzt in Beweisnot. Das Haftungsrisiko würde sich in einem solchen Fall also erheblich erhöhen [5]. Probleme ergeben sich bei den Patienten, die ihre Medikamente nach einem Wechsel nicht mehr erkannten oder verwechselten. Da 13 dieser Patienten ihre Medikamente wochenweise richteten, schleicht sich hier zudem ein systematischer Fehler ein (q Abb. 1). Die meisten Probleme konnten zwar nach Rückfragen gelöst werden, wobei in dieser Studie nicht geklärt werden konnte, wie viel Zeit bis zur Lösung eines Problems vergangen war. Immerhin bei etwa jedem 10. Patienten dieser Studie zeichnete sich keine Lösung der aufgetretenen Probleme ab. Die Polymedikation chronisch kranker Patienten steigert die Problematik noch (q Abb. 2). Durch Neben- und Wechselwirkungen von Medikamenten entwickeln sich gerade bei älteren multimorbiden Patienten Folgekrankheiten mit teilweise fatalen Verläufen und erheblichen Folgekosten [2, 8, 22]. Durch ungewollte Einnahmefehler, bedingt durch Verwechslung oder Nichterkennen von substituierten Präparaten, könnte sich der Prozentsatz an Folgekomplikation bei multimorbiden Patienten nochmals erhöhen – mit weiteren zusätzlichen Kosten für Krankenkassen. Lösungsansätze für diese Problematik wurden in verschiedenen Arbeiten aufgezeigt. So könnten eine verbesserte Verschreibungssoftware, aber auch präzisere Packungsbeilagen unter Berücksichtigung der Pharmazentralnummer zur Identifizierung eines Wirkstoffes auf mögliche Risiken und fehlende Indikationen bei der nicht nur rabattvertragsbedingten Substitution eines Präparates hinweisen und damit das Setzen eines Aut-idem-Kreuzes erleichtern [13, 15, 16]. Eine episodenzugewandte Dokumentation von Medikamentenverwechslungen oder Einnahmefehlern mit daraus resultierenden Nebenwirkungen bei einer Präparatsubstitution könnten hinsichtlich systematischer oder zufälliger Fehler ausgewertet und die resultierenden Ergebnisse im Rahmen von Schulungen oder Fortbildungen vorgestellt werden, um mögliche weitere Verschreibungs- oder Einnahmefehler auf der Arzt-Patientenebene zu vermeiden. Hier könnte CONTENT, ein Forschungsnetzwerk zur kontinuierlichen Registrierung von Inanspruchnahme, Morbidität und Erkrankungsverläufen in der Hausarztpraxis, eine wertvolle Hilfestellung liefern. Mittels einer speziell entwickelten Software lassen sich Beratungsanlässe von Patienten als Episoden (Synonym: Behandlungsfall) über Quartalsgrenzen hinweg dokumentieren und mittels der „International Classification of Primary Care“, einer spezifisch hausärztliche Klassifikation, verschlüsseln. Wenn durch einen Präparatewechsel eine Nebenwirkung aufträte (z. B. durch einen Einnahmefehler), könnte der Code A85 „unerwünschte Wirkung eines Medikamentes“ verwendet wer-

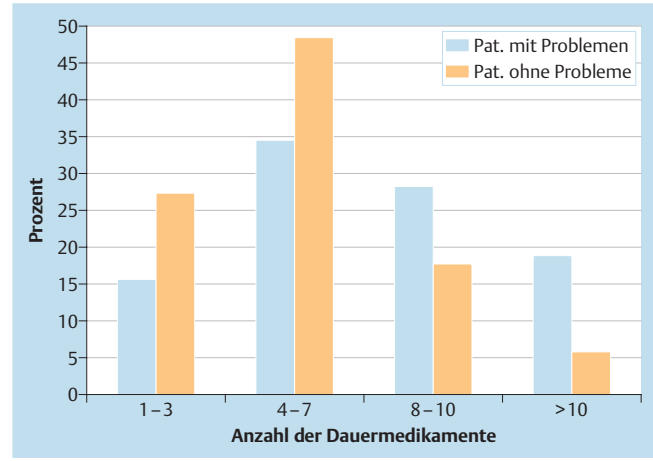


Abb. 2 Zahl der eingenommenen Dauermedikamente in Relation zu aufgetretenen Problemen.

den, um diesen Sachverhalt für den jeweiligen Behandlungsfall zu dokumentieren [10]. In jedem Fall ist bei der möglichen ständigen Veränderung eines Medikamentschemas durch Austausch von Präparaten eine kontinuierliche Patientenbetreuung nötig, die weit über den sporadischen Beratungsanlass einer Sprechstunde hinausgeht. Hier müssen Programme der verschiedenen Gesundheitsanbieter erarbeitet werden, die im Sinne der häufig überforderten Patienten Unterstützung und Begleitung anbieten [19]. Nur so kann die so häufig propagierte „Adherence“ (partnerschaftliche Kommunikation zwischen Arzt und Pflegepersonal auf der einen Seite und dem Patienten auf der anderen Seite) erreicht werden [7, 11].

● **Limitation**

Die Studie weist eine Reihe von Limitationen auf. So wurden nur Patienten aus Landarztpraxen befragt. Ob die Informiertheit über die Rabattverträgen im städtischen Gebiet anders ist, müsste nachgeprüft werden. Die Patientenzahl dieser Studie ist relativ klein. Die Ergebnisse lassen aber aufgrund der vorhandenen Literatur trotzdem eine realistische Einschätzung der aufgeführten Fragestellungen zu. Die Fragebögen wurden nicht anonym ausgefüllt. Patienten könnten somit eventuell erwünschte Antworten abgegeben haben. Schließlich ließen sich bei 6 Patienten die Probleme bei der Medikamenteneinnahme nicht klären.

**Fazit**

Auch mehr als ein Jahr nach Inkrafttreten der Rabattvertragsregelung kennen viele Patienten die Inhalte der Vereinbarungen ihrer Krankenkasse mit Rabattpartnern nicht. Ein erheblicher Anteil von chronisch kranken Patienten ist durch die in den Rabattverträgen festgelegte Substitution von Präparaten verunsichert. Gravierende Probleme bei der Medikamenteneinnahme bis hin zur Verwechslung von Medikamenten können bei nahezu jedem 6. Patienten erwartet werden. Die Probleme las-

sen sich nach Rücksprache mit Hausärzten und Apothekern zu etwa 90 % lösen, sofern sie überhaupt auffallen. Die Folgekosten durch Verwechslung von Medikamenten oder von Einnahmefehlern können erheblich sein.

Danksagung: Ein Dank gilt den 14 Praxen des Ärztenetzes Weschnitztal und deren Medizinischen Fachangestellten, die sich an dieser Studie beteiligt haben. Im Einzelnen waren dies in alphabetischer Reihenfolge: Drs. Betzler – Kissel – Schönian, Birkenau; Dr. Degott, Rimbach; Drs. Geisler-Kühn, Fürth; Dr. Klein, Birkenau; Dr. Leutgeb, Fürth; Drs. Lippert- Pielsticker, Rimbach; Dr. Misol, Rimbach; Drs. Münzstork, Fürth; Dr.Rech, Mörlenbach; Dr. Schweizer, Birkenau; Dr. Weitzel, Mörlenbach; Dr. Winkler, Mörlenbach; Dr. Winterbauer, Birkenau.

Autorenerklärung: Die Autoren R. Leutgeb, C. Mahler, G. Laux, J. Szecsenyi und die Mitglieder des Ärztenetzes Weschnetz erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt betreibt).

R. Leutgeb<sup>1</sup>, C. Mahler<sup>1</sup>, G. Laux<sup>1</sup>, Ärztenetz Weschnetz<sup>2</sup>, J. Szecsenyi<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Heidelberg  
<sup>2</sup> Fachärzte für Allgemeinmedizin und hausärztliche Internisten der südhessischen Gemeinden Fürth, Rimbach, Mörlenbach und Birkenau

Korrespondenz

Dr. med. Rüdiger Leutgeb  
 Abt. Allgemeinmedizin u. Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Heidelberg  
 Siegfriedstraße 5  
 64658 Fürth  
 Tel. 06253/4011  
 Fax 06253/4014  
 eMail rleutgeb@t-online.de

Die Literatur zum Beitrag finden Sie im Internet unter [www.BDI.de](http://www.BDI.de) auf den Seiten von BDIaktuell. Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2008; 134: 181–186). Alle Rechte vorbehalten.

Tab. 3 In welchen der genannten Punkte haben sich ihre Dauermedikamente in den letzten 6 Monaten verändert? (n = 101) (Mehrfachnennungen waren möglich).

| Veränderungen            | n  | %    |
|--------------------------|----|------|
| Medikamentenpackungen    | 81 | 80,2 |
| Medikamentenname         | 65 | 64,4 |
| Tabletten(Kapseln)-Form  | 17 | 16,5 |
| Tabletten(Kapseln)-Größe | 12 | 12,2 |
| Tabletten(Kapseln)-Farbe | 18 | 17,6 |
| Tabletten-Teilbarkeit    | 6  | 6,4  |
| Sonstiges                | 2  | 2,1  |

Tab. 4 Klärung der aufgetretenen Probleme beim Richten von Dauermedikamenten oder bei der Einnahme von Medikamenten (n = 34) innerhalb der letzten 6 Monate (Mehrfachantworten waren möglich).

| Klärung der Probleme                          | n  | %    |
|---|----|------|
| Rückfragen durch Pat. in der Praxis, einmal   | 15 | 42,9 |
| Rückfragen durch Pat. in der Praxis, mehrfach | 10 | 28,6 |
| Rückfragen durch Pat. in der Apotheke         | 11 | 31,4 |
| Rückfragen durch Hilfsperson in der Praxis    | 4  | 11,4 |
| Rückfragen durch Hilfsperson in der Apotheke  | 3  | 8,6  |
| Problem konnte nicht gelöst werden            | 4  | 11,6 |

● **Konsequenz für Klinik und Praxis**

- ▶ Die Überprüfung des Kenntnisstandes der Patienten zu den Rabattverträgen ist erforderlich, um Patientenverunsicherung zu minimieren und Arzneimittelsicherheit zu fördern.
- ▶ Ein fortwährender Austausch zwischen den einzelnen Disziplinen des Gesundheitssystems ist wünschenswert, um mögliche Fehlerquellen in der Arzneimitteltherapie frühzeitig zu erkennen und Therapiefehler zu vermeiden.
- ▶ Ein regelmäßiger Medikamentencheck, der über den aktuellen Beratungsanlass einer Sprechstunde hinausgeht, ist zu empfehlen, um Patienten Hilfestellungen bei den auftretenden Fragen eines sich häufig verändernden Medikamentenplanes zu geben.

## Gastroenterologie

# Internistische Therapie der akuten Pankreatitis

Die akute Pankreatitis zählt zu den häufigsten gastroenterologischen Erkrankungen. Die Inzidenz liegt zwischen 10 – 79 pro 100 000 Einwohner; somit sind 1,2 % der klinischen Patienten betroffen [21]. In den letzten Jahren wurde eine steigende Inzidenz beobachtet. Klinische Symptome wie gürtelförmige Oberbauchbeschwerden und Erbrechen zusammen mit über das Dreifache der Norm erhöhten Serumspiegeln für Amylase oder Lipase führen zur Diagnose der akuten Pankreatitis. Bei einem Serumlipasewert unterhalb des Dreifachen der Norm sollte nach den revidierten Kriterien der Atlanta-Klassifikation von 1994 – deren Publikation für Ende diesen Jahres erwartet wird – ein Kontrastmittel-unterstütztes CT zur Diagnosesicherung durchgeführt werden.

Häufigste Ursache der Pankreatitis sind eine Cholelithiasis oder ein Alkoholabusus. In seltenen Fällen wird auch eine medikamentös induzierte Pankreatitis beschrieben (Tab. 1). Im klinischen Verlauf lassen sich für die akute Pankreatitis zwei Formen unterscheiden, deren Auftreten unabhängig von der Ätiologie der Erkrankung ist: die akute interstitiell-ödematöse Pankreatitis (75 – 85 %) mit einer Letalität unter 1 % und die akute hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis (15 – 25 %) mit einer Letalität zwischen 10 – 24 %. Beide Verlaufsformen können entweder zu einer Restitutio ad integrum führen oder in einer Defektheilung enden.

## Prädiktive Faktoren für den Verlauf

Um eine adäquate Therapie der akuten Pankreatitis zu gewährleisten, ist es notwendig, die Patienten stationär zu betreuen. Häufige Verlaufskontrollen des klinischen Befundes, der laborchemischen Verlaufsparemeter sowie der bildgebenden Befunde machen ein ambulantes Patienten-Management nahezu unmöglich. Zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Kranken-

haus ist es meist schwierig, zwischen der Mehrzahl der Patienten mit leichtem und unkompliziertem Verlauf (etwa 80 %) und denjenigen Patienten mit einem schweren, durch zahlreiche Organkomplikationen belasteten Verlauf (etwa 20 %) zu unterscheiden. Neben der klinischen Untersuchung durch einen erfahrenen Arzt ließen sich in der Vergangenheit verschiedene Parameter zur Beurteilung der Prognose identifizieren: Bei Patienten mit drei oder mehr Hinweisen auf Organkomplikationen im Ranson- oder Imrie-Score, oder bei klinischem Vorliegen einer extrapancreatischen Komplikation (z. B. respiratorische oder Niereninsuffizienz) [23, 32] oder bei Nachweis von Pankreasnekrosen im Kontrastmittel-verstärkten CT kann meist von einem komplizierten Verlauf ausgegangen werden. Auch ein bis auf 130 mg/l erhöhtes C-reaktives Peptid in den ersten 48 Stunden nach Schmerzbeginn ohne Anhalt für einen anderen infektiösen Fokus kann frühzeitig auf einen komplizierten Verlauf hinweisen [9]. Aufgrund neuerer retrospektiver Studien wird auch einem hohen Hämatokrit Bedeutung bei der Beurteilung des Schweregrads

bei akuter Pankreatitis zugemessen: Ein Aufnahme-Hämatokrit von > 44 % oder ein fehlender Abfall in den ersten 24 h der Therapie sagten mit einer Sicherheit von 96 % eine nekrotisierende Pankreatitis und mit einer Sicherheit von 97 % ein Organversagen voraus [8, 27]. Gan und Romagnuolo [19] bestätigten den hohen prognostischen Vorhersagewert eines über 50 % erhöhten Hämatokrit. Einen weiteren Parameter zur Diskriminierung des klinischen Verlaufs der akuten Pankreatitis stellt das Procalcitonin, ein etablierter Sepsismarker, dar. Durch alternatives Splicing des Propeptid des Calcitonin wird vermehrt „calcitonin-related-peptide“ gebildet. Dies führt zu einer Vasodilatation der Gefäße mit Austritt von Flüssigkeit in den Extravasalraum. Die nachfolgende Hypovolämie ist ursächlich an der Entwicklung eines Multiorganversagens beteiligt. Induziert wird die Bildung von „calcitonin-related-peptide“ durch erniedrigte Serum-Calciumspiegel oder Bakteriämie. Kontrovers diskutiert wird, ob ein erhöhter Procalcitoninspiegel sowohl für die Vorhersage einer infizierten Nekrose als auch für die Schwere des Verlaufs einen hohen positiven prädiktiven Wert hat. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2005 beurteilt die Wertigkeit von Procalcitonin eher kritisch [43], während einer multinationalen Studie [38] zufolge ein Procalcitonin > 3,8 ng/ml ab dem 3. Tag nach Beschwerdebeginn mit einer Sensitivität von 79 % und einer Spezifität von 93 % einen komplizierten Verlauf vorhersagen kann. Ob die Bestimmung des Procalcitonin als Prognosemarker der klinischen Einschätzung und der Überwachung des Organversagens überlegen ist, muss zum heutigen Zeitpunkt als eher zweifelhaft beurteilt werden.

## kurzgefasst

Als Parameter von hoher prognostischer Bedeutung für die Vorhersage des Schweregrades der akuten Pankreatitis gelten heute das C-reaktive Protein, der Hämatokrit sowie ein persistierendes Organversagen.

## Volumen- und Elektrolytsubstitution

Die entscheidende therapeutische Maßnahme bei der Behandlung der akuten Pankreatitis (und ebenso der häufigste Behandlungsfehler, wenn sie nicht erfolgt) ist die ausreichende Substitution des Flüssigkeitsverlustes.

Patienten mit akuter Pankreatitis sequestrieren erhebliche Flüssigkeitsmengen vor allem ins Retroperitoneum, bei Vorliegen eines Ileus ins Darmlumen, in die Pleurahöhle und in die freie Bauchhöhle (pankreatogener Aszites). Im Normalfall kann ein Flüssigkeitsbedarf von mindestens 3 – 4 l pro Tag angenommen werden, allerdings müssen in manchen Fällen mehr als 10 Liter in 24 h substituiert werden. Eine Kontrolle des Flüssigkeitsbedarfs und der Substitution über den zentralvenösen Druck, die stündliche Urinausscheidung (0,5 ml/kg Körpergewicht/h) und die tägliche Bestimmung des Hämatokrits sind in jedem Fall erforderlich. Als Richtwert für die Senkung des Hämatokrits durch ausreichende Flüssigkeitssubstitution gilt ein Wert unter 35 %. Der zentralvenöse Druck sollte auf Werte um 8 – 12 cm H<sub>2</sub>O angehoben werden. Ein nicht ausreichender Ersatz des Flüssigkeitsverlustes hat eine Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet zur Folge. Hieraus kann eine Minderperfusion des Pankreas resultieren, was wiederum zur Progression der akuten Pankreatitis beitragen würde. Manche Zentren sind deshalb dazu übergegangen, anstelle von Elektrolyten kolloidale Lösungen (Dextran) zur Flüssigkeitssubstitution einzusetzen, unter der Vorstellung, dass damit die pankreatische Mikrozirkulation verbessert wird. Ob dieses Therapieprinzip der reinen Elektrolyt- und Flüssigkeitssubstitution überlegen ist, wird zur Zeit in einer klinischen Studie untersucht. Die Leitlinien zur Behandlung der akuten Pankreatitis empfehlen neben der Flüssigkeitssubstitution eine Sauerstoffgabe mit dem Ziel einer peripheren O<sub>2</sub>-Sättigung von > 95 %, was präventiv auf die Entwicklung eines sekundären Organversagens wirken soll [1].

## kurzgefasst

Die entscheidende therapeutische Maßnahme bei der Behandlung der akuten Pankreatitis (und ebenso der häufigste Behandlungsfehler, wenn sie nicht erfolgt) ist die ausreichende Substitution des Flüssigkeitsverlustes.

## Nahrungskarenz oder enterale Ernährung?

Nahrungskarenz hat einen positiven Einfluss auf den Verlauf des paralytischen Ileus, der als Folge einer akuten Pankreatitis auftreten kann. Zudem empfinden viele Patienten die Nahrungskarenz als Erleichterung für ihre Übelkeit, ihr Erbrechen und ihre Schmerzen. Auf den klinischen Verlauf oder die Prognose der akuten Pankreatitis selbst hat die Nahrungskarenz nach neueren Studien keinen positiven Einfluss. Vor allem die Vorstellung, dass durch Nahrungskarenz die Bauchspeicheldrüse „ruhiggestellt“ werden muss, gilt heute als obsolet. Sowohl in experimentellen als auch in klinischen Studien wurde überzeugend belegt, dass im Verlauf einer Pankreatitis die exokrine Sekretion blockiert ist und dass somit eine Hemmung der Sekretion als therapeutisches Prinzip sinnlos ist. Eine

therapeutische Aufhebung der Sekretionsblockade bei der Pankreatitis wäre, zumindest aus pathophysiologischen Überlegungen, ein vielversprechenderer Behandlungsansatz.

In zahlreichen prospektiv randomisierten klinischen Studien (Metaanalyse in [30]) konnte inzwischen gezeigt werden, dass eine enterale Ernährung der parenteralen Ernährung bei akuter Pankreatitis überlegen ist. Die Gründe hierfür liegen nicht nur in den Kosten der parenteralen Ernährung (sechsmal so teuer wie die enterale Sondenernährung), sondern vor allem in ihren Komplikationen. Neben der zusätzlichen Infektionsquelle durch den zentralvenösen Katheter kommt es bei ausschließlich parenteraler Ernährung innerhalb weniger Tage zu einer Zottenatrophie im Darm, die eine bakterielle Translokation in die umliegenden parenchymatösen Organe erlaubt. Bei nekrotisierender Pankreatitis siedeln sich die translozierten Bakterien bevorzugt in der Pankreasnekrose an und können eine der gefürchtetsten Komplikationen der Pankreatitis – die infizierte Nekrose oder den Pankreasabszess – verursachen. Eine enterale Sondenernährung, die über eine tiefliegende Dünndarmsonde oder (nach neuesten Studien) mit gleicher Effektivität auch über eine Magensonde verabreicht wird, wirkt der Translokation entgegen und hat sich als Alternative zur parenteralen Ernährung bewährt [13, 22]. – Unter der internationalen Studienregistrierungsnummer ISCRTN12838218 rekrutiert zur Zeit eine randomisierte Studie multizentrisch Patienten mit dem Ziel, den Effekt der enteralen Ernährung auf die Darmbarrierestörung zu untersuchen.

Nicht bei allen Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis ist ein vollständiger Kalorienersatz über eine enterale Ernährungssonde möglich und eine intravenöse Substitution zur Verhinderung der Katabolie ist gelegentlich begleitend erforderlich. Dennoch sollten zusätzlich enterale Kalorien zur Verhinderung der Zottenatrophie im Darm verabreicht werden. Alle Zweifler an diesem Paradigmenwechsel in der Behandlung der akuten Pankreatitis, und davon gibt es noch zu viele, seien darauf hingewiesen, dass in keiner der Studien zur enteralen Ernährung bei akuter Pankreatitis ein klinisch relevanter Nachteil dieser Behandlungsmethode beschrieben wurde. Hingegen konnte durch Imrie et al. [22] gezeigt werden, dass die Rate an pulmonalen Komplikationen durch die enterale Ernährung signifikant reduziert wird.

## kurzgefasst

Eine enterale Ernährung ist der parenteralen Ernährung bei akuter Pankreatitis überlegen.

## Magensonde oder orale Kost?

Die Platzierung einer drainierenden Magensonde ist nur zur Prophylaxe und Therapie eines paralytischen Ileus indiziert. Demgegenüber ist die Vorstellung, die Bauchspeicheldrüse durch Absaugen des Magensaftes

Tab. 1 Medikamentöse Ursachen einer akuten Pankreatitis. Daten kumuliert aus [2, 15, 26, 47].

| Medikamente                 | Fälle (n) | Re-Exposition (n) |
|-----------------------------|-----------|-------------------|
| Didanosin                   | 883       | 9                 |
| Asparaginase                | 177       | 2                 |
| Azathioprin                 | 101       | 22                |
| Valproat                    | 80        | 11                |
| Fünfwertige Antimone*       | 80        | 14                |
| Pentamidin                  | 79        | 2                 |
| Mercaptopurin               | 69        | 10                |
| Mesalamin/Olsalazin         | 74        | 17                |
| Östrogene                   | 42        | 11                |
| Opiate                      | 42        | 5                 |
| Tetracyclin                 | 34        | 2                 |
| Cytarabin                   | 26        | 4                 |
| Steroide                    | 25        | 1                 |
| Sulfmethaxazol/Trimethoprim | 24        | 1                 |
| Sulfasalazin                | 23        | 5                 |
| Furosemid                   | 21        | 3                 |
| Sulindac                    | 21        | 8                 |
| Lamivudin                   | 19        | 1                 |
| Octreotid                   | 16        | 4                 |
| Acetaminophen               | 13        | 1                 |
| Phenformin                  | 13        | 1                 |
| Interferon-α2b              | 13        | 3                 |
| Enalapril                   | 12        | 2                 |
| Hydrochlorothiazid          | 12        | 1                 |
| Cisplatin                   | 11        | 1                 |
| Erythromycin                | 11        | 1                 |
| Cimetidin                   | 1         | 1                 |
| Methyldopa                  | 2         | 2                 |
| Metronidazol                | 1         | 1                 |
| Oxyphenbutazon              | 1         | 1                 |
| Simvastatin                 | 1         | 1                 |

\*Leishmaniose-Therapie

ruhig zu stellen, aus den oben genannten Gründen obsolet. Eine randomisierte Studie zur Evaluation der enteralen Ernährung über eine Magensonde im Vergleich zur enteralen Ernährung über eine Dünndarmsonde zeigte keine signifikanten Nachteile für die Ernährung über eine Magensonde. Daneben sei auf die Häufigkeit der Dislokation von endoskopisch gelegten naso-jejunalen Sonden hingewiesen. Beim oralen Kostenaufbau, der bei schmerzfreien Patienten möglichst frühzeitig erfolgen sollte, kann mit leicht verdaulicher Kost begonnen werden. Lévy et al. [29] konnten in einer multizentrischen Kohorten-Studie über ein Wiederauftreten der Beschwerden bei akuter Pankreatitis zeigen, dass etwa 20 % der Patienten im Rahmen des Kostenaufbaus ein Rezidiv erleiden und dass die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv vom Ausmaß der Nekrose, das heißt dem Schweregrad der Pankreatitis abhängt. Eine Metaanalyse, die alle drei der hierzu publizierten Studien einschließt (274 Patienten), bestätigt dieses Ergebnis [36]. Der Wert sogenannter Pankreasdiäten oder der abgestuften Pankreaschonkost ist nicht nur völlig unbewiesen – sie sind auch bei normal entwickeltem Geschmacksempfinden kaum genießbar. Eckerwall et al. [14] schlagen vor, bei leichter Pankreatitis keine Nahrungskarenz anzuordnen. Dies führte in ihrer Studie zur einer Reduktion der Krankenhausverweildauer und einer schnelleren Rekonvaleszenz. Die ähnlich ausgerichtete NUTRIPANC-Studie rekrutiert zur Zeit multizentrisch unter Leitung der Leipziger Gastroenterologie Patienten mit leichter Pankreatitis, um den idealen Zeitpunkt für den oralen Kostenaufbau zu untersuchen.

#### kurzgefasst

Die Evaluation der enteralen Ernährung über eine Magensonde im Vergleich zur enteralen Ernährung über eine Dünndarmsonde zeigte keine signifikanten Nachteile für die Ernährung über eine Magensonde. Der Wert sogenannter Pankreasdiäten oder der abgestuften Pankreaschonkost ist nicht nur völlig unbewiesen – sie sind auch bei normal entwickeltem Geschmacksempfinden kaum genießbar.

#### Analgetikatherapie

Patienten mit akuter Pankreatitis leiden oft unter stärksten viszeralen Schmerzen. Deshalb ist eine ausreichende Analgesie eines der wichtigsten und oft dringlichsten Behandlungsziele. Die einst nur im deutschsprachigen Raum verbreitete Dauerinfusion des Lokalanästhetikums Procainhydrochlorid (Novocain, 2 g/24 h) zur Schmerzbehandlung bei der Pankreatitis ist weder durch Studien noch durch Fallberichte belegt. In einer klinischen Studie aus der Universitätsklinik Magdeburg wurde gezeigt, dass die Novocaininfusion für die Schmerzbehandlung bei akuter Pankreatitis wirkungslos ist und den Bedarf an zusätzlich zu gebenden Opiatanalgetika sogar noch erhöht

[24, 28]. Das Argument, dass Procain in vitro ein potenter Inhibitor der Phospholipase A2 ist, scheint nach mehreren negativen Studien zur Behandlung der Pankreatitis mit Breitspektrum-Protease-Inhibitoren nicht schlagkräftig. Auch das Argument einer möglichen Kontraktion der Duodenalpapille durch Morphine und damit einer zusätzlichen Abflussbehinderung der Pankreassekretion ist nach heutigem Wissensstand obsolet. Im angelsächsischen Sprachraum wird überwiegend und mit gutem Erfolg Morphium zur Behandlung starker Schmerzen bei akuter Pankreatitis eingesetzt. Das in Deutschland aus betäubungsrechtlichen Gründen sehr gerne verordnete Tramadol (Tramal) führt nach persönlicher Erfahrung der Autoren bei Patienten mit akuter Pankreatitis häufiger zu Übelkeit und Erbrechen, so dass andere Opiatanalgetika eher zu verordnen sind.

Einige Zentren haben inzwischen gute Ergebnisse mit der thorakalen Periduralanalgesie (PDA) erzielt. Diese führt nicht nur zur raschen Schmerzfremheit der Patienten, sondern verhindert oder therapiert zusätzlich einen paralytischen Ileus. Voraussetzung für den Einsatz der PDA ist, dass der Patient weder analgo-sediert ist noch eine manifeste Gerinnungsstörung vorliegt.

#### kurzgefasst

Oberstes Ziel der Behandlung der akuten Pankreatitis ist die Schmerzfremheit des Patienten. Dies kann sowohl durch peripher wirksame Analgetika aber vor allem auch durch Opiate und seine Analoga erreicht werden.

#### Antibiotikatherapie

Die Einstellung zur Behandlung der akuten Pankreatitis mit Antibiotika hat sich in den letzten Jahren mehrfach gewandelt. In neueren Studien wurde überzeugend gezeigt, dass eine generelle Antibiotikaprophylaxe keine Vorteile bietet und nur zur Selektion resistenter Erreger beiträgt. Demgegenüber profitieren Patienten mit nachgewiesener infizierter Pankreasnekrose erheblich von einer Antibiotikabehandlung. Die letzte Metaanalyse zur prophylaktischen Antibiotikagabe, die auch die Daten der neuesten Meropenem-Studie von Dellinger et al. [11] einschließt und damit 7 Studien mit insgesamt 467 Patienten in der Analyse berücksichtigt, fand keinen Unterschied für die Rate an infizierten Nekrosen [3, 50]. Auch die Gesamtmortalität war in der Antibiotika-Therapiegruppe nicht signifikant reduziert.

Bei Verdacht auf eine infizierte Pankreasnekrose (25 – 72 % der Nekrosen sind je nach Intervall der Erkrankung infiziert) oder auf einen Pankreasabszess muss in jedem Fall antibiotisch behandelt werden. Zur Sicherung des klinischen Verdachtes und zur bakteriologischen Untersuchung und Resistenzbestimmung sollte eine (meist sonographisch gezielte) Feinnadelpunktion erfolgen. Besondere Bedeutung kommt der Auswahl des Antibiotikums zu. Neben dem Resistenzver-

halten der Erreger müssen ausreichende Gewebekonzentrationen des Antibiotikums im Pankreas selbst erreicht werden können. Dies ist bei Aminoglykosiden zum Beispiel nicht gewährleistet, während sich sowohl Carbapeneme als auch die Kombination von Chinolonen mit Metronidazol bewährt haben [4]. Bei septischem Krankheitsverlauf müssen neben der infizierten Nekrose auch eine Cholangitis, Peritonitis oder Pneumonie als Ursache berücksichtigt werden und eine entsprechende Kulturgewinnung sollte erfolgen [5, 20]. Der in der Praxis häufig erforderliche Einsatz breiter wirksamer Antibiotika kann eine Pilzbesiedlung der Pankreasnekrose begünstigen. Eine Studie an operativ gewonnenem Nekrosematerial wies in 20 % der Fälle eine Pilzbesiedlung bei gleichzeitigem positivem Nachweis im Blut auf [17]. Es bestand somit eine therapiepflichtige Pilzsepsis. Randomisierte Studien zur Auswahl des am besten geeigneten Antimykotikums bei infizierter Pankreasnekrose liegen bisher nicht vor. Dies gilt ebenso für die Untersuchung der Gewebegängigkeit der einzelnen Wirkstoffe.

#### kurzgefasst

Eine generelle Antibiotikaprophylaxe ist nicht indiziert. In jedem Fall behandelt werden muss bei Verdacht auf eine infizierte Pankreasnekrose oder einen Pankreasabszess.

#### Behandlung mit Probiotika

Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die eine Reihe von positiven Effekten auf die Gesundheit haben sollen. Olah et al. haben in den letzten Jahren zwei randomisierte kontrollierte Studien zur Prophylaxe einer infizierten Nekrose bei Patienten mit akuter Pankreatitis durchgeführt. Beide Studien belegten, dass der Einsatz von Probiotika die Inzidenz infektiöser Komplikationen vermindert [35]. Um so mehr Aufsehen haben die Ergebnisse der erst im Februar dieses Jahres im Lancet veröffentlichten PROPA-TRIA-Studie der niederländischen Pankreatitis-Studiengruppe erregt. In einer doppelt verblindeten placebo-kontrollierten Studie an 298 Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis belegten die Autoren, dass die Probiotikagabe (Ecologic 641: Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus salivarius, Lactococcus lactis, Bifidobacterium bifidum und Bifidobacterium lactis) nicht zu einer signifikanten Abnahme der infektiösen Komplikationen, sondern zu einer signifikanten Zunahme der Mortalität, überwiegend verursacht durch Darmnekrosen in der Verumgruppe, führte [6, 40]. Die Gabe von Probiotika zur Therapie der akuten Pankreatitis sollte somit unbedingt unterbleiben, bis weitere Studien die Hintergründe dieses Befundes klären.

#### kurzgefasst

Die Gabe von Probiotika zur Therapie der akuten Pankreatitis muss in weiteren Studien geprüft werden.

#### Endoskopische Papillotomie

Bei den bildgebenden Verfahren zur Diagnose der akuten Pankreatitis spielt die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) keine Rolle. Ihre herausragende Bedeutung liegt in der Möglichkeit, den wichtigsten auslösenden Faktor der akuten Pankreatitis, die Abflussstörung des Pankreassekretes, zu diagnostizieren und gleichzeitig zu beseitigen. In den allermeisten Fällen handelt es sich hierbei um Gallenwegskonkremente, aber auch Parasiten und anatomische Passagehindernisse können eine Pankreatitis verursachen. Es gilt heute als erwiesen, dass die Entfernung eines impaktierten Gallengangssteines mittels endoskopischer Papillotomie einen eindeutig positiven Effekt auf den klinischen Verlauf der schweren akuten Pankreatitis hat, auch wenn dieser Effekt zumindest teilweise der Behebung oder Verhinderung der oft begleitenden Cholangitis zuzuschreiben ist. Somit ist bei schwerer, biliärer Pankreatitis (im Gegensatz zur alkoholinduzierten Form) die Indikation zur endoskopisch-retrograden Cholangiographie (ERC) gegeben. Hierbei können für den Nachweis der biliären Genese sowohl laborchemische als auch bildgebende Verfahren herangezogen werden. Üblicherweise werden Gallensteine oder Sludge in der Gallenblase sowie die Mikrolithiasis, die für einen Großteil der früher als idiopathisch bezeichneten Pankreatitisepisoden verantwortlich sind, sonographisch dargestellt. Nach heutiger Auffassung muss davon ausgegangen werden, dass für die Diagnose einer biliären Pankreatitis und als Grundlage für die Entscheidung zur ERC der Nachweis von Konkrementen in der Gallenblase ausreichend und ein Nachweis von Konkrementen im Gallengang nicht erforderlich ist. Die Sensitivität zum Nachweis von intraduktalen Konkrementen im Ductus choledochus mittels transabdomineller Sonographie ist zum einen technisch oft durch Darmgasüberlagerung limitiert, zum anderen aber auch vom Untersucher abhängig. Die Darstellung des Pankreasganges im Rahmen der Endoskopie wird in der akuten Pankreatitis vermieden, hat aber, falls sie versehentlich erfolgt, keinen negativen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung. Wo die Möglichkeit zur Endosonographie der Gallenwege und der Papille gegeben ist, lässt sich hierdurch die Zahl nicht indizierter ERCs und die Sensitivität für den Nachweis impaktierter Gallenwegskonkremente deutlich steigern.

Bei Nachweis von Konkrementen oder Sludge im Ductus choledochus oder vor der Papille ist die Indikation zur endoskopischen Papillotomie eindeutig. Trotz einer Komplikationsrate von 6 – 9 % ist der positive Effekt einer zügigen (möglichst in den ersten 72 h nach Schmerzbeginn) Papillotomie und Steinextraktion für die Prognose einer schweren Pankreatitis als so hoch anzusehen, dass man selbst bei nicht eindeutigem Steinnachweis heute papillotomieren würde. Ist der auslösende Gallenstein bereits in den

Darm abgegangen und lassen sich die Gallenwege sicher steinfrei darstellen, besteht dagegen keine Indikation zur Notfallpapillotomie [16, 18, 33]. Zwar liegt üblicherweise nach dem Steinabgang noch eine relative Stenose im Bereich des Sphincters vor, diese rechtfertigt aber nach heutiger Erkenntnis keine therapeutische Papillotomie. Nach einer deutschen Multizenterstudie profitieren von einer notfallmäßigen ERC nur Patienten mit eindeutiger Cholestase (Bilirubin im Serum > 5 mg/dl) [18]. Die Anzahl an ERCs, die für einen Behandlungserfolg durchgeführt werden müssen (number needed to treat: NNT), wird auf 26 geschätzt [44]. Die biliäre Mikrolithiasis wird in den letzten Jahren zunehmend als Ursache für rezidivierende idiopathische Pankreatitiden angesehen. In 52,4 % der Patienten mit akuter Pankreatitis unklarer Ätiologie und unauffälligem transabdominellem Ultraschallbefund wurde endosonographisch eine Mikrolithiasis diagnostiziert [45]. Die britischen Leitlinien [1] empfehlen bei allen Patienten mit akuter Pankreatitis, sonographisch nachweisbaren Gallensteinen und einem Plasmabilirubin von > 5 mg/dl sowie laborchemisch erhöhten Entzündungszeichen, möglichst innerhalb der ersten 72 h nach Schmerzbeginn eine ERC durchzuführen. Die endoskopische Papillotomie ist bei schwerer Pankreatitis biliärer Genese immer indiziert (EBM B). Bei Patienten mit den Zeichen einer Cholangitis sollte der Galleabfluss durch die Einlage einer Gallengangsdrainage sichergestellt werden (EBM A). Alle Patienten mit einer biliären Pankreatitis sollten zeitnah nach Ausheilen der Pankreatitis cholezystektomiert werden, da das Risiko für ein Rezidiv bei 30 % liegt. Einschränkend muss ergänzt werden, dass bei Patienten mit hohem Operationsrisiko für eine Cholezystektomie die Rezidivrate für eine biliäre Pankreatitis nach erfolgreicher Papillotomie über eine mediane Beobachtungszeit von 51 Monaten nur bei 2,2 % liegt [12, 25, 46, 48].

#### kurzgefasst

Bei allen Patienten mit einer akuten Pankreatitis, sonographisch nachweisbaren Gallensteinen und einem Plasmabilirubin von > 5 mg/dl sowie laborchemisch erhöhten Entzündungszeichen sollte möglichst innerhalb der ersten 72 h nach Schmerzbeginn eine ERC durchgeführt werden.

#### Endoskopisches und operatives Vorgehen bei nekrotisierender Pankreatitis

Ein operatives Vorgehen bei akuter nekrotisierender Pankreatitis ist nur bei nachgewiesener infizierter Nekrose und nicht bei einer sterilen Nekrose indiziert. Im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte hat sich das therapeutische Konzept von einem aggressiven operativen Vorgehen hin zu einem konservativen interventionellen Management gewandelt. Ursprünglich wurde die Indikation zur Nekrosektomie bei Auftreten eines Multiorgan-

versagen gestellt. Dieses Vorgehen war mit einer Letalität von 65 % verbunden, was den Nutzen des operativen Vorgehens in dieser Situation in Frage stellt. Noch im Jahr 2003 belief sich die Letalität bei offener Nekrosectomie auf 47 % [34]. Die offene Nekrosectomie sollte deshalb wo immer möglich vermieden werden, da das operative Trauma ein schwer beherrschbares SIRS induziert [10]. Eine Studie von Mier et al. [31] aus dem Jahr 1997 belegt, dass ein operatives Vorgehen innerhalb von 2 Wochen nach Krankheitsbeginn mit einer signifikant höheren Mortalität behaftet ist. Wenn eine offene Nekrosectomie nicht vermeidbar ist, sollte sie durch konservative Maßnahmen wie Drainageanlage und resistenzgerechte Antibiose bis zur 3. oder 4. Krankheitswoche hinausgezögert werden. Ein kombiniert konservatives und interventionelles Vorgehen ist auch bei infizierter Nekrose dem operativen Verfahren gleichwertig [39]. Eine Reihe von Studien haben in den letzten Jahren gezeigt, dass minimal invasive Therapieverfahren wie die perkutane Drainageanlage oder eine laparoskopisch assistierte Nekrosectomie vielversprechende Ergebnisse liefern.

Autorenklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

J. Mayerle<sup>1</sup>, C.-D. Heidecke<sup>2</sup>, M. Kraft<sup>1</sup>, M. M. Lerch<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin A, Universitätsklinikum Greifswald

<sup>2</sup> Chirurgische Klinik, Abt. für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Greifswald

Korrespondenz  
Prof. Dr. Markus M. Lerch  
Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A  
Universitätsklinikum Greifswald  
Friedrich-Loeffler-Str. 23A  
17475 Greifswald  
Tel. 03834/86-7230  
Fax 03834/86-7234  
eMail lerch@uni-greifswald.de

Die Literatur zum Beitrag „Internistische Therapie der akuten Pankreatitis“ finden Sie im Internet unter [www.BDI.de](http://www.BDI.de) auf den Seiten von BDI aktuell. Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 1911–1916).

Der Beitrag „Akutes Nierenversagen beim Cyclic-Vomiting-Syndrom“ ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 79–80). Alle Rechte vorbehalten.

bei 81,2 % und die Anzahl der Eingriffe bei im Median 2,3 [37, 41, 42]. Insgesamt birgt dieses Verfahren bei richtiger Indikationsstellung und frühestens 2 bis 3 Wochen nach Krankheitsbeginn einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz und wird auch in unserer Klinik inzwischen zunehmend routinemäßig eingesetzt.

#### kurzgefasst

Ein kombiniert konservatives und interventionelles Vorgehen ist auch bei infizierter Nekrose dem operativen Verfahren gleichwertig. Eine Reihe von Studien haben in den letzten Jahren gezeigt, dass minimal invasive Therapieverfahren wie die perkutane Drainageanlage oder eine laparoskopisch assistierte Nekrosectomie vielversprechende Ergebnisse liefern.

Autorenklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

J. Mayerle<sup>1</sup>, C.-D. Heidecke<sup>2</sup>, M. Kraft<sup>1</sup>, M. M. Lerch<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin A, Universitätsklinikum Greifswald

<sup>2</sup> Chirurgische Klinik, Abt. für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Greifswald

#### Korrespondenz

Prof. Dr. Markus M. Lerch  
Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A  
Universitätsklinikum Greifswald  
Friedrich-Loeffler-Str. 23A  
17475 Greifswald  
Tel. 03834/86-7230  
Fax 03834/86-7234  
eMail lerch@uni-greifswald.de

Die Literatur zum Beitrag „Internistische Therapie der akuten Pankreatitis“ finden Sie im Internet unter [www.BDI.de](http://www.BDI.de) auf den Seiten von BDI aktuell. Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 1911–1916).

Der Beitrag „Akutes Nierenversagen beim Cyclic-Vomiting-Syndrom“ ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 79–80). Alle Rechte vorbehalten.

## Akutes Nierenversagen beim Cyclic-Vomiting-Syndrom

Das Cyclic-Vomiting-Syndrom, eine Unterform der Migräne, kann eine Ursache des rezidivierenden Erbrechens sein. Rezidivierendes Erbrechen kann aufgrund eines massiven Flüssigkeitsverlustes zu einem akuten Nierenversagen führen.

#### Anamnese

Der 29-jährige Patient wurde stationär eingewiesen wegen seit 2 Tagen bestehender Übelkeit mit mehrmals täglich heftigem Erbrechen. Eine Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme war nicht mehr möglich. Der Patient litt bereits seit 7 Jahren unter rezidivierenden Episoden von Erbrechen. Eine umfangreiche Diagnostik hatte keinen wegweisenden Befund erbracht. Nach 2–4 Tagen besserte sich die Symptomatik jeweils spontan. Antiemetika oder Triptane hatten keinen Effekt gezeigt. An Vorerkrankungen waren eine Neurodermitis, ein allergisches Asthma bronchiale, eine Refluxösophagitis und eine Hiatushernie bekannt. Nierenerkrankungen waren bisher nicht aufgetreten. Der Patient berichtete über einen Gewichtsverlust von 4 kg innerhalb der letzten 2 Tage. Der Stuhlgang war unauffällig, seit dem Vortag bestand eine Anurie. Fieber wurde verneint, jedoch kam es in der Zeit vor der Einweisung häufig zu Nachtschweiß. Ferner wurde ein Nikotinabusus von circa 10 „Pack-Years“ und gelegentlicher Alkoholgenuß angegeben. Des Weiteren war eine Allergie auf Tierhaare und Blütenpollen vorbekannt. An regelmäßiger Medikation wurde täglich Salbutamol eingenommen. Der Patient studierte Betriebswirtschaft und war ledig. Eine Familienanamnese konnte nicht erhoben werden, da der Patient keinen Kontakt zu seinen leiblichen Eltern pflegte.

#### ● Körperlicher Untersuchungsbefund

Wacher, voll orientierter Patient in reduziertem Allgemein- und schlankem Ernährungszustand (Gewicht 56 kg, Größe 175 cm). Es bestanden normale Vitalparameter und ein unauffälliger körperlicher Untersuchungsbefund. Der neurologische Status war ebenfalls unauffällig.

#### ● Weitere Untersuchungen

Laborchemisch zeigten sich pathologische Werte der Leukozyten 19,6/nl [Referenzbereich (RB) 4,0–10/nl], des Natriums 128 mmol/l [RB 135–145 mmol/l], des Kaliums 5,3 mmol/l [RB 3,5–4,6 mmol/l], des Harnstoffs 112 mg/dl [RB 20–40 mg/dl], des Kreatinins 5,48 mg/dl [RB 0,84–1,25 mg/dl] mit erniedrigter errechneter glomerulärer Filtrationsrate von 13,2 ml/min (nach MDRD-Formel) und der Kreatinkinase 330 U/l [RB < 60 U/l]. Die üblichen Routineparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Gerinnungsparameter, Transaminasen, Lipase, C-reaktives Peptid) lagen im Normbereich. Der Urinstatus war bis auf eine mäßige Glukosurie sowie leicht positivem Hämoglobin- und Ketonnachweis unauffällig, Urinsediment ohne pathologischen Befund. Eine Nierenultraschalluntersuchung zeigte keine Auffälligkeiten, insbesondere keinen Aufstau.

#### ● Therapie und Verlauf

Die Verdachtsdiagnose bei Aufnahme lautete akutes anurisches Nierenversagen. Bislang war keine Nierenerkrankung vorbekannt. Das Kreatinin im Serum wurde mit 5,48 mg/dl bestimmt. Eine postrenale Ursache konnte sonografisch ausgeschlossen werden. Die Urinuntersuchung ergab keinen Hinweis auf eine renale Genese. Es handelte sich somit um ein prärenales Nierenversagen bei Exsikkose. Unter Infusionstherapie normalisierte sich die Nierenfunktion rasch. Die Übelkeit und das Erbrechen sistierten nach weiteren 2 Tagen spontan und die initiale Leukozytose normalisierte sich im Verlauf. Ein Anhalt für einen neurologischen Fokus gab es nicht. Der konsiliarisch hinzugezogene Neurologe diagnostizierte ein „Cyclic-Vomiting-Syndrom“ (CVS). Nach 6 Tagen konnte der Patient beschwerdefrei entlassen werden. Es wurde eine Prophylaxe mit Lamotrigin empfohlen.

#### Diskussion

Das CVS besteht aus wiederkehrender Übelkeit mit Erbrechen, das Stunden bis wenige Tage andauern kann mit symptomfreien Intervallen von Wochen bis Monaten. Betroffen sind zumeist Kinder, seltener Erwachsene [2]. Die Pathogenese ist nicht vollständig geklärt. Wie bei der Migräne werden Störungen der Funktion von Ionenkanälen, aber auch Mutationen der mitochondrialen DNA diskutiert [4]. Entsprechend ist das CVS in der Klassifikation der „International Headache Society“ als Unterform der Migräne aufgeführt. Die Diagnose erfolgt durch Ausschluss anderer Ursachen. Hierzu gehören Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Infektionen, zerebrale Läsionen, Intoxikationen, metabolische Dysregulationen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen [2, 3, 4]. Es werden 2 Formen des CVS unterschieden, das Migräne-assoziierte und das unabhängig von Migränepflichtschmerzen auftretende. Für Patienten mit Migräne-assoziiertem CVS bestehen bessere Therapieoptionen bei Einsatz von Antimigränetherapeutika [2]. Man kann im Allgemeinen 3 Stadien des CVS beobachten. Zum einen die Prodromalphase, die meist sehr kurz ist oder auch fehlen kann. Sie ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Übelkeit, des Weiteren kann es zu Tachykardie und Kältschweißigkeit kommen. In der nachfolgenden Akutphase steht das Erbrechen im Vordergrund. In der Nachphase erholen sich dann die Körperfunktionen bevor ein erneuter Zyklus beginnt oder die Episode beendet ist. [6]. Als Prophylaktikum in den symptomfreien Intervallen sind alle Migräneprophylaktika insbesondere solche mit antikonvulsivem Profil zu empfehlen, auch wurden

positive Erfahrungen mit Cyproheptadin berichtet [1, 2, 5]. In der Prodromalphase kann eine antiemetische, angstlösende und analgetische Therapie mit z. B. Ondansetron, Lorazepam oder Alprazolam sowie Ibuprofen oder Oxycodon eingesetzt werden. In der Akutphase ist eine symptomatisch orientierte Behandlung erforderlich, unter anderem zur Vermeidung einer Dehydratation, eines akuten Nierenversagens oder einer Elektrolytentgleisung. Neben Volumensubstitution können in der Akutphase auch Protonenpumpenhemmer und H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker eingesetzt werden. Des Weiteren kann eine intravenöse Therapie von Anxiolytika und Antiemetika durchgeführt werden. Falls hiermit kein Erfolg erzielt werden kann, bleibt noch die Gabe von Sedativa [2, 6].

#### ● Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Bei Auftreten von rezidivierender Übelkeit und Erbrechen sollte nach Ausschluss anderer Ursachen auch an das seltenere CVS gedacht werden.
- ▶ Häufiger sind Kinder betroffen, jedoch auch Jugendliche und Erwachsene können an einem CVS leiden.
- ▶ Das CVS kann durch Flüssigkeitsverlust bis zum akuten Nierenversagen führen.
- ▶ In der akuten Phase ist eine Volumensubstitution notwendig, ergänzend können Protonenpumpenhemmer, H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker, Anxiolytika und Antiemetika eingesetzt werden.
- ▶ Als Prophylaxe in symptomfreien Intervallen haben sich Migräneprophylaktika bewährt.

Autorenklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Beitrag eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

B. Moyer<sup>1</sup>, I. Mayer-Kadner<sup>1</sup>, B. Schulze<sup>1</sup>, F. Erbuth<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik IV,

<sup>2</sup> Neurologische Klinik, Klinikum Nürnberg

#### Korrespondenz

Brigitte Moyer  
Klinikum Nürnberg Süd, Med IV  
Breslauerstr. 201, 90471 Nürnberg  
Tel. 0911/3985766  
eMail mail@brigitte-roth.de

#### ● Literatur

- 1 Chepyala P, Svoboda RP, Olden KW. Treatment of cyclic vomiting syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10 (4): 273–282
- 2 Fleisher DR et al. Cyclic Vomiting Syndrome in 41 adults: the illness, the patients, and problems of management. *BMC Medicine* 2005; 3: 20–
- 3 Li BU. Cyclic Vomiting: The pattern and syndrome paradigm. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 1995; 21: 6–10
- 4 Li BU, Balint JP. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. *dv Pediatr* 2000; 47: 117–60
- 5 Talley NJ. Functional nausea and vomiting. *Aust Fam Physican* 2007; 36 (9): 694–697
- 6 Lindley KJ, Andrews PL. Pathogenesis and Treatment of Cyclic Vomiting. *Cyclic Vomiting: The pattern and syndrome paradigm. J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2005; 41: 38–40

#### ● Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Bei der unkomplizierten ödematös-interstiellen Pankreatitis liegt die Sterblichkeit unter 1 %, bei der hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis bei 10–24 %.
- ▶ Frühe prognostische Faktoren zur Beurteilung des klinischen Verlaufs sind drei oder mehr Hinweise auf Organkomplikationen oder der Nachweis von Pankreasnekrosen im kontrastmittel-verstärkten CT. Auch ein bis auf 130 mg/l erhöhtes CRP oder eine Hämokonzentration (erhöhter Hämatokrit) kann frühzeitig auf einen komplizierten Verlauf hinweisen.
- ▶ Entscheidende therapeutische Maßnahme ist die ausreichende Substitution des Flüssigkeitsverlustes. Oberstes Ziel ist ferner eine suffiziente analgetische Therapie.
- ▶ Eine antibiotische Therapie sollte Patienten mit nachgewiesener infizierter Nekrose vorbehalten sein.
- ▶ Eine enterale Ernährung bei Patienten mit akuter Pankreatitis ist der parenteralen Ernährung überlegen.

Gastroenterologie – Hepatologie

# Chronische Hepatitis B: Vergleich zweier Schemata

Aktuell sind 7 Medikamente zur Behandlung einer chronischen Hepatitis B zugelassen. Darunter Interferone und Nukleos(t)id-Analoga, die auch in der HIV-Therapie erfolgreich eingesetzt werden. Sie hemmen die DNA-Polymerase der Viren. Effizienz und Sicherheit des Nukleotidanalogs Tenofovir wurde jetzt mit dem etablierten Medikament Adefovir verglichen.

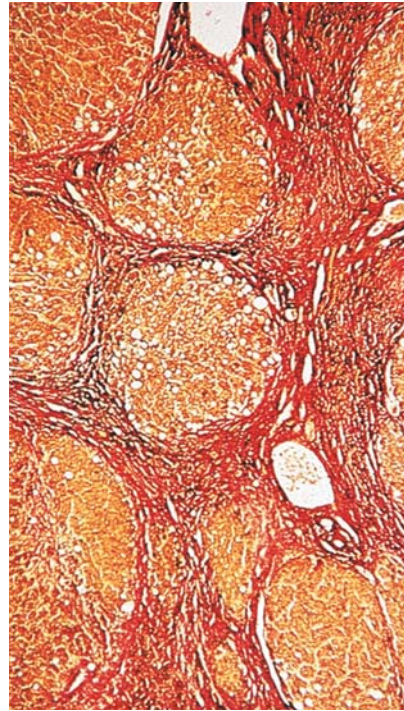
*New Engl J Med 2008; 359: 2442–2455*

In zwei parallel durchgeführten Studien behandelten P. Marcellin et al. Patienten mit einer chronischen Hepatitis-B-Infektion, die entweder Hepatitis-B-e-Antigen-positiv (Studie 103: 272 Patienten) oder negativ waren (Studie 102: 375 Patienten). Sie mussten erhöhte Transaminasen haben und eine nachweisbare Viruslast. Im Schnitt waren die HBeAg-negativen Patienten 10 Jahre jünger (34 vs. 44 Jahre). In beiden Gruppen wurden auch Patienten aufgenommen, die mit Interferon, Lamivudin oder Emtricitabine vorbehandelt worden waren. Die Behandlung dauerte 48 Wochen. Eine Leberbiopsie wurde vor Aufnahme in die Studie sowie 1x innerhalb der letzten 4 Wochen durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie war eine Reduktion der Viruslast auf unter 400 Kopien/ml sowie eine histologische Verbesserung, gemessen mit der Knodell-Necroinflammations-Skala. Den primären Endpunkt erreichten in der Tenofovir-Gruppe signifikant mehr Patienten: 71% vs. 49% bei den HBeAg-negativen Patienten und 67%

vs. 12% bei den HBeAg-positiven. Die Unterschieden erklären sich durch die Reduktion der Viruslast, denn die histologischen Verbesserungen waren in beiden Behandlungsarmen gleich. Betrachtet man nur die Reduktion der Viruslast, resultieren folgende Zahlen: 93% vs. 63% bei den HBeAg-negativen Patienten und 76% vs. 13% bei den positiven. In der Tenofovir-Gruppe wurde auch häufiger eine Normalisierung der Alaninamino-Transferase erreicht (68% vs. 54%) sowie ein Verlust des Hepatitis-surface-Antigens (3% vs. 0%). Eine Resistenzentwicklung wurde unter Tenofovir nicht nachgewiesen. Patienten, bei denen sich unter Lamivudin-Therapie Resistenzen entwickelt hatten, profitierten in gleicher Weise von Tenofovir.

● **Fazit**

Die antivirale Therapie mit dem Nukleotid-Analogen Tenofovir führt in einem höheren Maße zu einer Reduktion der Hepatitis-B-Viruslast als eine Therapie mit Adefovir, so die Autoren. Außerdem erreichten mehr Patienten normale Werte der Alanin-



Bei chronischer Hepatitis-B-Virusinfektion ist Tenofovir hinsichtlich der antiviralen Wirksamkeit Adefovir überlegen. Die Abbildung zeigt einen abgeschlossenen knotigen Umbau mit Pseudotubuli bei einer Leberzirrhose infolge einer Hepatitis B. (Bild: Gastroenterologie. Hrsg. J. Riemann et al. Georg Thieme Verlag KG 2008)

namino-Transferase. Bei wenigen Patienten wurde eine Serokonversion beobachtet. Patienten mit Resistenzentwicklung unter Lamivudin profitierten in gleicher Weise wie Patienten ohne vorherige Therapie.

● **Kommentar zur Studie**

C.L. Lai und M.F. Yoen sehen die Ergebnisse der Studie positiv. Bei weniger renaler Toxizität erreichte Tenofovir eine deutlich höhere Reduktion der Viruslast als Adefovir. Gerade die Viruslast stelle aber einen wichtigen Marker für die Langzeitprognose der Patienten dar hinsichtlich Entstehung einer Zirrhose oder des hepatozellulären Karzinoms. Darüber hinaus sei das gute Ansprechen bei den Patienten bemerkenswert, bei denen sich unter Lamivudin Resistenzen entwickelt hätten. Sollte im weiteren Verlauf die Resistenzentwicklung unter Tenofovir so gering bleiben, wäre es für die Erstlinien- und Dauertherapie sehr geeignet.

*New Engl J Med 2008; 359: 2488–2491*

Dr. med. Christoph Feldmann

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 2136, sowie Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 175). Alle Rechte vorbehalten.

Hämatologie – Pharmakotherapie

# Akuter Schlaganfall: Lyse nach 3 Stunden noch effektiv

Die einzig verfügbare Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls besteht aktuell in der systemischen intravenösen Lyse mit Alteplase. Maximal 3 Stunden nach Symptombeginn darf damit begonnen werden. W. Hacke et al. untersuchten nun ob auch die Patienten von einer Lyse profitieren, bei denen der Symptombeginn bis zu 4,5 Stunden zurückliegt. *N Engl J Med 2008; 359: 1317–1329*

Dazu analysierten sie in der ECASS-III-Studie (European Cooperative Acute Stroke Study) zwischen 2003 und 2007 die Daten von 821 Patienten. Sie hatten einen akuten ischämischen Schlaganfall erlitten und ihr Symptombeginn lag zwischen 3 und 4,5 h zurück. Sie erhielten nach Abschluss einer intrakraniellen Blutung durch CT oder MRT randomisiert eine intravenöse Lyse oder Placebo. Die Lyse wurde mit 0,9 mg Alteplase pro kg Körpergewicht, maximal jedoch 90 mg, über eine Stunde durchgeführt, nach Bolusgabe von 10 %. Primärer Endpunkt der Studie war die klinische Beeinträchtigung nach 90 Tagen, gemessen mit dem „Rankin-Score“. Sekundärer Endpunkt war eine Kombination aus 90-Tages-Mortalität, intrakranieller Blutung, symptomatischer intrakranieller Blutung und Hirnödemen.

Hinsichtlich des primären Endpunkts wurde nach 90 Tagen bei den lysierten Patienten 219 (52,4 %) ein günstigeres Ergebnis im „Rankin-Score“

festgestellt. Sie hatten sich also vollständig von dem Schlaganfall erholt. In der Placebogruppe waren dies 182 (45,2%). Dies entspricht einer signifikanten absoluten Verbesserung von 7,2 Prozentpunkten. In der Lysegruppe traten jedoch auch mit 27 % mehr intrakranielle Blutungen auf als in der Placebogruppe mit 17,6 %. Zu symptomatischen intrakraniellen Blutungen kam es bei 2,4 % bzw. 0,3 %. Alle Blutungen traten zwischen 22 und 36 h nach Therapiebeginn auf. Die Mortalität unterschied sich mit 7,7 % und 8,4 % in beiden Gruppen nicht.

● **Fazit**

Auch zwischen 3 und 4,5 Stunden nach Symptombeginn profitieren Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall von der systemischen intravenösen Lysetherapie mit Alteplase. Dennoch bleibt der frühe Therapiebeginn entscheidend, so die Autoren.

Dr. med. Christoph Feldmann

## Impressum

BDI aktuell wird vom Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. herausgegeben und erscheint im Georg Thieme Verlag KG. Die Zeitung erscheint monatlich mit Doppelnummer im August/September. BDI-Mitglieder erhalten BDI aktuell im Rahmen ihres BDI-Mitgliedsbeitrags.

**Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V.** • www.BDI.de • Schöne Aussicht 5, 65193 Wiesbaden • Tel.: 0611/181 33-0 • Fax: 0611/181 33-50 • E-Mail: info@BDI.de • Präsident: Dr. med. Wolfgang Wesiack • Geschäftsführer: RA Helge Rühl

**Georg Thieme Verlag KG** Stuttgart New York • www.thieme.de • Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart • Tel.: 0711/8931-0, Fax: 0711/8931-235 • E-Mail: BDI-aktuell@thieme.de

**Redaktion:**

Chefredakteur: Dr. med. Hans-Friedrich Spies (HFS), V.i.S.d.P. • Redaktion (Mantelteil): Dr. med. Stefanie Conrads (SC) • Layout-Entwurf (Mantelteil): Michael Zimmermann • Layoutentwurf und Redaktion (Kongresse & Services) sowie Herstellung und Layout: Andrea Hartmann • Druck: Vogel Druck und Medienservice GmbH, Leibnizstraße 5, 97204 Höchberg

**Weitere Mitarbeiter und Autoren dieser Ausgabe:** Klaus Schmidt (KS) sowie die namentlich unter den Artikeln genannten Autorinnen und Autoren

**Anzeigenverwaltung/-leitung:** Manfred Marggraf, pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Tel.: 0711/8931-464, Fax: 0711/8931-470, E-Mail: manfred.marggraf@pharmedia.de • Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 6.

**Kleinanzeigen** schicken Sie bitte an die BDI-Geschäftsstelle (Adresse s.o.) oder an GAltenburg@bdi.de

**Wichtiger Hinweis:** Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass die Autoren und der Verlag große Sorgfalt daran verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitung entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitung abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Geschützte Warennamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

**Copyright:** Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

**IA-MED** Mitglied der Arbeitsgemeinschaft LA-MED Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen e. V.

Mitglied der Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e. V.

– Anzeige –

**Notfall-Defibrillator**  
 AED + Monitoring Kombisystem  
 statt 4460 € nur **1499 €** + MWST.  
 Tel. 0800-111 0 511 tägl. 8-22h  
 www.herzmedica.de

Anzeige 109x188

## HIV: Der Impfstoff wird kommen – aber wann?

Die ersten Versuche einen Impfstoff gegen HIV zu entwickeln begannen kurz nach der Entdeckung des Erregers der Immunschwäche AIDS im Jahr 1983. Ein Vierteljahrhundert ist mittlerweile vergangen, doch der Erfolg bleibt aus. Die Entwicklung eines HIV-Impfstoffes stellt die Immunologen weltweit immer noch vor ungeahnte Herausforderungen.

Nach mittlerweile über 50 Fehlversuchen bei der Entwicklung eines wirksamen Impfstoffes gegen das „Human immunodeficiency virus“ (HIV) ist für Dr. Joachim Denner, Sprecher der Projektgruppe „Neuartige Erreger“ am Robert-Koch-Institut in Berlin, eines klar: „Einen klassischen Impfstoff gegen HIV, der so ähnlich wie die Grippe-impfung vor der Infektion schützt, wird es in absehbarer Zeit wohl nicht geben.“ Das hat mehrere Gründe, darunter eine für die Impfstoffentwicklung sehr ungünstige Besonderheit des Virus: „Es ändert permanent seine Oberflächenstruktur.“ Ein Effekt, den man zwar auch vom Grippevirus her kennt, doch hier gibt es einen prinzipiellen Unterschied: „Das Grippevirus mutiert von Zeit zu Zeit zu einem neuen Stamm mit neuen Oberflächeneigenschaften. Dieser Virusstamm ist dann aber an sich konstant und kann durch Antikörper angegangen werden. HIV dagegen mutiert permanent von Generation zu Generation. Antikörper gegen das Oberflächenprotein verlieren deshalb sofort ihre Wirkung“, erklärt Dr. Denner.



Dr. J. Denner

Obwohl es wünschenswert wäre, mit dem Impfstoff die Infektion zu verhindern, hält der Berliner Immunologe auch ein anderes Ziel für erstrebenswert: „Was dagegen möglich sein wird ist, dass eine HIV-Infektion zwar stattfindet, die Krankheit aber durch die Impfung nicht mehr ausbricht oder nur noch vermindert. Die geringe Viruslast in einem solchen Fall würde auch die Übertragung auf Nicht-Infizierte verringern.“ Die Natur hat bereits vorgemacht, dass eine solche Form der Immunität tatsächlich möglich ist. Man schätzt, dass circa 1 % der mit HIV Infizierten auf natürlichem Wege bereits eine solche Immunität besitzen. Bei diesen Infizierten lässt sich über Jahre oder Jahrzehnte das Virus im Blut nachweisen, die Krankheit dagegen bricht nicht aus. Deshalb spricht man von einer „stummen“ Infektion. Der immunologische Mechanismus, der dieser

natürlichen Immunität zugrunde liegt, ist aber leider bis heute unverstanden.

### ● Noch immer kein klares Impfkonzzept

Die Entwicklung des Impfstoffs gegen die Immunschwächekrankheit kommt nur zögerlich voran. Selbst über grundlegende Probleme besteht in der Fachwelt noch keine Klarheit. „Im Moment wissen wir immer noch nicht, ob die humorale Immunantwort, sprich die Antikörperbildung, oder die zelluläre Abwehr, sprich die Sensibilisierung zytotoxischer T-Zellen gegen den HIV, oder beides der Angriffspunkt einer erfolgreichen Impfung sein werden“, so Dr. Denner.

Ein ernüchternder Befund, der angesichts der weltweit steigenden Infektionsraten mit HIV wenig Zuversicht zulässt. Weltweit sind bisher ca. 25 Millionen Menschen an HIV gestorben. In Schwellenländern wie etwa Südafrika oder Namibia hat das Ausmaß der HIV-Infektion existenziell bedrohliche Ausmaße erreicht. Eine Entwicklung, die nur durch eine effektive Impfung zu stoppen wäre. Doch bei der Suche nach dem Impfstoff reiht sich Misserfolg an Misserfolg.

Bei keiner einzigen klinischen Impfstudie gelang es bisher, die Infektionsraten nachweisbar zu senken. „Offenbar ist das Immunsystem doch komplexer, als wir uns das dachten und das Virus findet immer neue Wege, um dem Immunsystem auszuweichen. Hinzu kommt, dass HIV wichtige Zellen des Immunsystems direkt infiziert“, so die Einschätzung des RKI-Experten Dr. Denner. „Wir haben bei der Entwicklung einer HIV-Immunsierung eine zusätzliche Hürde, weil uns kein brauchbares Tiermodell zur Verfügung steht.“ Das Virus befällt zwar auch Schimpansen, führt aber bei diesen zu keiner echten AIDS-Erkrankung.

### ● Spektakulärer Rückschlag

Wie alle Impfstoffe muss auch ein Impfstoff gegen HIV unmittelbar in sehr aufwendigen und extrem teuren klinischen Studien getestet werden. Dadurch erhöht sich natürlich auch das finanzielle Risiko für Firmen, die in diese Forschung investieren. Rückschläge werden dann sehr teuer. Das musste unlängst auch die Firma Merck erfahren, die mit einem gentechnischen Impfstoff einen spektakulären Rückschlag erlitt. Man hatte ein Adenovirus als Genfahre benutzt, um eine zelluläre Immunität gegen HIV auszulösen.

Dabei nutzten die Forscher dieses „Erkältungsvirus“ das gentechnisch mit einigen Fragmenten des HIV beladen wurde (MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef). Aus Voruntersuchungen wusste man, dass so eine realistische Chance bestand, die zelluläre Abwehr gegen HIV zu sensibilisieren. Das Studiendesign entsprach höchsten Qualitätsstandards, da die Phase-II-Studie doppelblind und placebo-kontrolliert an mehreren Zentren durchgeführt wurde. Alle Teilnehmer waren am Beginn der Studie HIV-negativ. Allerdings bestand aufgrund ihres Sexualverhaltens ein erhöhtes Infektionsrisiko. Die Autoren prüften, ob sich durch die Impfung die Infektionsraten ändern würden und untersuchten, wie bei einer Infektion die Viruslast verläuft. Ein solches Studiendesign ist zwar ethisch nicht unproblematisch, aber anders kann die Wirksamkeit eines Impfstoffs letztlich nicht ermittelt werden. Eine positive Wirkung des Impfstoffes wurde nicht beobachtet, ganz im Gegenteil: Wegen eines unerwarteten Befundes musste die Studie sogar vorzeitig abgebrochen werden. Im Vergleich mit der Placebogruppe hatten die Geimpften kein vermindertes, sondern sogar ein erhöhtes Infektionsrisiko für HIV. Diese Differenz war allerdings nur sehr gering. Die Impfung konnte auch die HI-Viruslast nach einer Infektion nicht günstig beeinflussen. Zusätzlich hinterlässt diese gescheiterte Studie neue offene Fragen. Bei der Datenanalyse zeigte sich nämlich, dass besonders Probanden mit hohen Antikörpertitern gegen das Adenovirus, also den Impfvektor, diese paradoxe Reaktion aufwiesen. Der Grund dieses Phänomens ist völlig unklar. Doch gerade das Scheitern aller Impfstudien macht für Dr. Denner deutlich, „dass wir bis heute noch nicht endgültig verstanden haben, wie eine Infektion mit HIV eigentlich vonstatten geht und wie das Virus das Immunsystem beeinflusst“.

### ● Erste Impferfolge gegen andere Retroviren

Trotz allem bleibt Dr. Denner aber zuversichtlich: „Die Impfung wird kommen, das ist nur eine Frage der Zeit.“ Retroviren wie das HIV sind zwar schwierige Impfstoffziele, doch es gibt durchaus Beispiele für sehr effektive Impfungen gegen diesen Virustyp. Gegen den Erreger der Katzenleukämie, ebenfalls ein Retrovirus, gibt es eine sehr effektive, bereits kommerziell erhältliche Impfung. Der Auslöser der Katzenseuche, ein Subtyp A des felines Leukämievirus, führt bei den Tieren auch zu einer Immunsuppression. Dies belegt für Dr. Denner, dass „eine Impfung im Prinzip auch gegen HIV geht“. Die Entwicklung eines Impfstoffs gelang hier, weil Retroviren eine spezielle „Achillesferse“ aufweisen: Ihre Oberflächenstruktur bleibt an einigen Stellen erstaunlich konstant. Diese Struktur, die „hochkonservierte Domäne im transmembranen Hüllprotein“, ist eine Art Spezifikum der Retrovirusgruppe. Ein

gentechnisch hergestelltes transmembranen Hüllprotein kann als Impfstoff dienen. Bei der Katze gelang so eine effektive Impfprophylaxe gegen das Retrovirus, das die Leukämie auslöst. Das Spannende daran ist, dass diese Domäne in fast identischer Form bei allen Retroviren, also auch dem HIV, vorkommt und dass Antikörper gegen diese Domäne im transmembranen Hüllprotein von HIV, die bei einigen HIV-Infizierten gefunden wurden, die meisten HIV-Stämme neutralisieren. Dr. Denner und sein Team am RKI versuchen nun, den Erfolg der Impfung gegen das Katzenleukämievirus auf das HIV zu übertragen. Doch der entscheidende Schritt, der beim Katzenleukämievirus gelang, macht bei HIV extreme Probleme: „Alle Versuche, diese Virusbestandteile gentechnisch zu reproduzieren, sind bisher gescheitert. Dabei ist nicht so sehr das Protein selbst das Problem. Kritisch ist höchstwahrscheinlich die exakte räumliche Anordnung des Proteins, also die Art, wie es gefaltet ist. Gelingt dies nicht ganz exakt, dann löst das rekombinante (oder gentechnisch hergestellte) Protein keine Impfantwort aus, die die Infektion verhindern kann.“ Seit über zehn Jahren wird weltweit in den Labors versucht, gentechnisch eine exakte Kopie dieses Hüllproteins zu erstellen. Bisher leider ohne Erfolg.

### ● Neue klinische Studien mit DNA-Fragmenten

Doch die „hochkonservierte Domäne“ ist bei weiterem nicht der einzige Ansatz zur Entwicklung eines HIV-Impfstoffs, der aktuell verfolgt wird. So startet in England gerade eine klinische Phase-I-Studie mit einem modifizierten Windpockenvirus, das einige DNA-Bestandteile des HI-Virus enthält. Man hofft damit die zelluläre Abwehr gegen HIV zu stimulieren. Einen ähnlichen Ansatz verfolgt man bei einer klinischen Phase-IIa-Studie mit einer Impfung nach dem Prime-Boost-Schema. Die 225 Probanden erhalten im ersten Durchgang der Impfung („Priming“) nicht-infektiöse DNA-Fragmente des HIV injiziert. Beim zweiten Durchgang („Boosterung“) erhalten sie dann die gleichen nichtinfektiösen HIV-DNA-Fragmente integriert in ein inaktiviertes Windpockenvirus. Dieser Ansatz soll die zelluläre Abwehr gegen HIV stimulieren und den Verlauf einer Infektion abmildern. Auch wenn heute noch niemand weiß, wie der zukünftige HIV-Impfstoff aussieht, ist eines schon klar: Ein solcher Impfstoff könnte, wenn er rein kommerziell entwickelt wird, sehr teuer werden. Der Preis einer Dosis könnte bei circa 500 € liegen. Das zeigt das Beispiel des neu eingeführten Impfstoffs gegen das humane Papillomvirus (HPV), das die Ursache von Gebärmutterkrebs ist. Solche Kosten sind von Ländern in Afrika nicht zu leisten. Deshalb gibt es bei der Entwicklung des Impfstoffes gegen HIV nicht nur immunologische, sondern auch finanzielle Pro-

bleme: „Die Entwicklung des HIV-Impfstoffes muss im Wesentlichen durch öffentliche Fördermittel vorangebracht werden. Die Industrie ist auf diesem Gebiet naturgemäß zögerlich, da die finanziellen Risiken bei der Entwicklung eines HIV-Impfstoffes immens hoch und gleichzeitig die Erfolgchancen für die Firmen, am Ende den Impfstoff in der Hand zu haben, relativ gering sind. Und dort, wo der Impfstoff am dringendsten gebraucht wird, in den unterentwickelten Ländern, ist kein Geld für die Impfung vorhanden. Deshalb kommt der öffentlichen Hand bei der Entwicklung eines HIV-Impfstoffes eine besondere Verantwortung zu“, meint Dr. Denner.

### ● Die USA investieren am meisten in die Entwicklung

Die finanzielle Hauptlast dieser öffentlichen Forschung tragen zurzeit die USA. Denner schätzt dass „etwa 85 % der weltweit eingesetzten öffentlichen Fördermittel von den USA bereitgestellt werden. Das vor kurzem gegründete Impfstoff-Zentrum am National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) der National Institutes of Health der USA leistet hier hervorragende Arbeit“, so Denner. Er wünscht sich einen größeren Beitrag der Europäer bei der HIV-Forschung. Hier werde zu kurzfristig gedacht, denn „man muss sich darüber im Klaren sein, dass jeder Euro den man in einen Impfstoff steckt, die effektivste Form von Entwicklungshilfe für die betroffenen ärmeren Länder darstellt, die man sich im Moment denken kann“. Auch wenn die Voraussetzungen für die Entwicklung eines HIV-Impfstoffes denkbar schwierig sind, ist sich Dr. Denner relativ sicher, dass es im Grunde nur eine Frage der Zeit ist, bis der Impfstoff kommt. Die immunologischen Kenntnisse sind, auch aufgrund der bisher frustrierten Suche nach dem Impfstoff immer weiter fortgeschritten. Mit jedem Rückschlag hat das Virus auch immer mehr seiner Geheimnisse preisgegeben. Jetzt muss man im Grunde nur noch Geduld haben und einfach weiter forschen. „Wir müssen jetzt einfach ein paar gute Ideen umsetzen“, so das Fazit von Dr. Denner.

Dr. med. Horst Gross

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 178-179). Alle Rechte vorbehalten.



Diesen Beitrag hören:  
[www.thieme.de/dmw](http://www.thieme.de/dmw)