

Die Unterschiede in der Aufnahme der verschiedenen BoNTs könne man sich in mehrerer Hinsicht zunutze machen, erläuterte Rummel. Indem man im schwächer wirksamen BoNT/B die Synaptotagmin-II-Bindingsite modifiziere, könne man dessen Wirkstärke optimieren. Ähnliches gelte für Veränderungen an der Gangliosid-Bindungsstelle. Auch die Wirkdauer ließe sich verändern. Die steigende Zahl verschiedener BoNT-Subtypen stelle außerdem einen Pool von Molekülen mit mutmaßlich unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften dar.

Dass sich bakterielle Toxine angesichts ihrer teilweise tödlichen Wirkung auch als »Trojanische Pferde« beim Drug-Targeting einsetzen lassen, mag zunächst verwundern. Dabei nutze man die vesikulären Transportwege der Wirtszelle, ohne dass diese Schaden

nehme, erläuterte Professor Dr. Holger Barth, Ulm, unter anderem am Beispiel von BoNT. Dabei werde die die Toxizität verursachende Enzym-Domäne durch ein Cargo-Molekül ersetzt. Über die Bindungs-Domäne lassen sich gezielt bestimmte Zellen ansteuern, in denen dann das »Transportgut«, zum Beispiel ein Farbstoff oder das Tumorsuppressoren p53 abgeladen wird. Das Cargo-Molekül wurde dabei zunächst an Biotin und dieses wiederum an Streptavidin gekoppelt. Streptavidin seinerseits lässt sich mit BoNTs verbinden.

Mit einem C2-basierten Transportprotein ließen sich dabei Proteine (zum Beispiel Enzyme) ohne zytotoxische Nebenwirkungen in Zellen und Gewebe transportieren. Dabei wurde zumindest bisher keine ungewollte Beeinflussung von Zellfunktionen festgestellt. Allerdings erfolgt der Transport nicht zell-

typeselektiv. So fand sich das transportierte Molekül sowohl in Makrophagen wie auch in epithelialen Zellen. Einen spezifischen, effizienten und selektiven Transport in Monozyten beziehungsweise Makrophagen konnte mit einem C3-basierten Transportprotein erreicht werden – ebenfalls ohne Zytotoxizität und Interferenz mit den Makrophagen.

Zukünftig denkbar seien Transportsysteme, die über eine Bindung mit mehreren Cargo-Molekülen verschiedene Verbindungen gleichzeitig in eine Zielzelle transportierten, sagte Barth. Zu diesen gehörten beispielsweise Enzyme, kleine RNA-Stücke (siRNA) oder Kontrastmittel. Synergistisch wirkenden Substanzen könnten dann synchron und zelltyp-selektiv freigesetzt werden. So böten sich Ansatzpunkte für attraktive Tools zur Entwicklung neuer Arzneimittel. /

DPHG-JAHRESTAGUNG

Tag der Offizinpharmazie

Von Maria Pues, Freiburg / Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen zeigen zahlreiche gemeinsame Eigenschaften – aber auch viele Details, in denen sie sich unterscheiden.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und die gemeinsame Betreuung von Patienten durch Arzt und Apotheker standen im Mittelpunkt des ersten »Tages der Offizinpharmazie«, der mit 150 Teilnehmern als Postsymposium der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG) in Freiburg stattfand. Organisiert wurde er von der DPhG-Fachgruppe Allgemeinpharmazie gemeinsam mit der Landesapothekerkammer Baden-Württemberg.

Pathogenese, Klinik und Diagnostik

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) besitzen eine niedrige Inzidenz. Trotzdem sei die Zahl der Betroffenen hoch, erläuterte Professor Dr. Volker Groß, Amberg. Der Grund liege in der Chronizität der Erkrankungen,

die unter diesem Sammelbegriff zusammengefasst werden. Die häufigsten und bekanntesten Formen bilden Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Da-



neben gibt es die Colitis indeterminata, bei der keine eindeutige Entscheidung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gefällt werden kann. Sie macht etwa 10 Prozent der Fälle aus.

Beiden Erkrankungen liege eine genetische Disposition zugrunde, erläuterte Groß weiter. Diese könne aber die Zunahme der Inzidenz in den vergange-

nen Jahren nicht erklären. Daneben beobachtet man, dass CEDs häufiger bei Patienten mit anderen autoinflammatorischen oder Autoimmunerkrankungen wie Morbus Bechterew oder Psoriasis auftreten. Möglicherweise täusche aber auch eine verbesserte Diagnostik eine Zunahme zumindest teilweise vor, gab er zu bedenken. Inzwischen kennt man aber auch verschiedene Umweltfaktoren, die eine CED beeinflussen können. Negativ wirke sich zu viel Hygiene in der Kindheit aus, führte Groß aus. Rauchen verschlechtere einen M. Crohn, schütze aber vor C. ulcerosa. Letztere breche in manchen Fällen aus, wenn jemand mit dem Rauchen aufhöre. Niedrige Vitamin-D-Spiegel stellen einen weiteren Einflussfaktor dar. Depressionen und Angst verschlechtern den Krankheitsverlauf, stellten aber keine Krankheitsursache dar.

Bei einer CED kommt es zur Aktivierung des mukosalen Immunsystems – allerdings in unterschiedlicher Ausprägung. Während es sich bei M. Crohn um Defekte in der angeborenen Immunität handelt, ist für eine C. ulcerosa eine defekte Schleimproduktion charakteristisch. Beide zeigen nicht nur unterschiedliche Befallsmuster, sondern können sich auch in ihrer Symptomatik unterscheiden. Zwar stehe bei beiden Durchfall im Vordergrund, berichtete

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Zahl der Betroffenen in Deutschland	circa 150 000	circa 168 000
Prävalenz	120–200/ 100 000 Einwohner	160–250/ 100 000 Einwohner
Inzidenz	5,2–8,6	3,0–3,9
Altersgipfel	Jugendliche und junge Erwachsene, meist zwischen 15 und 25 Jahren	

Tabelle: Epidemiologie

Groß. Bei M. Crohn komme es aber vorwiegend zu wässrigen Stühlen und Bauchschmerzen, bei C. ulcerosa hingegen zu blutigen Stühlen. Auch andere Organe können durch die chronische Entzündung im Darm in Mitleidenschaft gezogen werden. So zeigten manche CED-Patienten auch Entzündungen der Gelenke oder der Haut, der Augen oder von Leber und Galle. Von den möglichen Komplikationen einer CED soll hier nur auf das erhöhte Colonkarzinom-Risiko hingewiesen werden.

Therapie der CED

Während lange Jahre eine Beherrschung der Symptome im Vordergrund gestanden habe, gelten heute »mucosal healing« und »deep remission« unabhängig von subjektiven Beschwerden als Therapieziele, also eine klinische und endoskopische Remission, erläuterte Professor Dr. Wolfgang Kreisel, Freiburg. Dabei gelte es, die Entzündungsreaktion unter Kontrolle zu bekommen. Ob es sinnvoller ist, zunächst mit einer moderaten Therapie zu starten, um das Risiko von Nebenwirkungen gering zu halten, und diese dann zu intensivieren (»step-up«), oder ob sich ein aggressiveres Vorgehen mit einer frühen Gabe von TNF- α -Hemmern (»top-down«) besser eignet, lasse sich – anders als beispielsweise bei der

rheumatoiden Arthritis – nicht allgemein beantworten, sagte Kreisel.

Für die Behandlung mit Corticosteroiden, aber auch mit Aminosalicylaten stehen je nach Befallsmuster verschiedene Arzneiformen zur Verfügung. So gibt es neben normal-freisetzenden peroral anzuwendenden Arzneiformen solche mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung, aber auch Klysmen, Schäume oder Suppositorien für eine lokale Therapie.

Immunsuppressiva kommen sowohl in der Induktions- als auch in der Langzeittherapie zum Einsatz. Möglicherweise könne durch sie der Krankheitsverlauf beeinflusst werden, sofern sie frühzeitig eingesetzt werden. Häufig gelingt es, den Bedarf an Corticosteroiden sowie die Notwendigkeit einer Operation zu reduzieren. Auch auf das erhöhte Kolonkarzinom-Risiko können sich Immunsuppressiva positiv auswirken.

Eine frühe kombinierte Immunsuppression inklusive Gabe eines TNF-Hemmers führt Studien zufolge schneller zu einer Remission als eine klassische Therapie. Nach einigen Monaten glichen sich die Unterschiede allerdings aus, und auch die klassische Therapie zeigt den gewünschten Effekt.

Noch im Zulassungsverfahren befindet sich Vedolizumab. Der Integrin-

ARZNEIMITTEL BEI CED (AUSWAHL)

- systemische Corticosteroide: Prednisolon, 6-Methyl-Prednisolon
- topische Corticosteroide: Budesonid, Betamethason
- Aminosalicylate: Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin
- Immunsuppressiva: Methotrexat, Azathioprin, Ciclosporin A/Tacrolimus
- Antibiotika: Metronidazol, Ciprofloxazin
- TNF-Hemmer: Infliximab, Adalimumab, Certolizumab
- (Integrin-Antagonisten: Natalizumab, Vedolizumab)
- Probiotika: E. coli Nissle



Starke Abwehrkräfte



Zink + Selen-Kapseln

- Für ein besonders **starkes Immunsystem**.
 - Für optimalen **Zellschutz**.
 - Ideale **Vitalstoffkombination** zur Aufrechterhaltung der Abwehrkräfte.
- Ohne Gluten, ohne Lactose.**

40 Kapseln PZN: 07709629 • 100 Kapseln PZN: 07709635

Astrid Twardy GmbH
D - 85774 Unterföhring

www.twardy.de





Kammerpräsident Dr. Günther Hanke, Professor Dr. Wolfgang Kreisel, Professor Dr. Irmgard Merfort, Professor Dr. Volker Groß, Professor Dr. Marion Schaefer und Dr. Michael Hannig (von links)

Foto: LAK

Antagonist blockiert darmspezifisches $\alpha 4\beta 7$ -Integrin. In einer multizentrischen Phase-III-Studie wurde die Wirkung von Vedolizumab auf die Remissions-Induktion und den -Erhalt geprüft. Dabei zeigte sich, dass der Wirkstoff bei vielen Patienten mit C. Ulcerosa zu einer steroidfreien Remission und einem mucosal healing geführt hat.

Nach weiteren Therapiemöglichkeiten wird geforscht. Kreisel zitierte eine Studie aus dem vergangenen Jahr, wonach Lecithin eine Art Schutzschicht über der Mucosa bilden könnte. Wurminfektionen mit dem Schweinepeitschenwurm (*Trichura suis*) durch Verabreichung von Wurmeiern, sollen das fehlgeleitete Immunsystem »umpolen«. Nur wenig Erfahrung habe man mit fäkalen Mikrobiota-Transplantationen, sogenannten »Stuhltransplantationen«. Diese sei bisher bei nur 41 Patienten durchgeführt worden. Immerhin: Die Erfolge erscheinen vielversprechend.

Arzt und Apotheker im Team

Chronisch kranke Patienten profitieren von einer intensiveren Betreuung. Das klingt wie eine Selbstverständlichkeit und lässt sich im Einzelfall häufig auch

eindrucksvoll demonstrieren, sei aber dennoch durch Studiendaten nur schlecht belegt, berichtete Professor Dr. Marion Schaefer, Berlin. Zwar beobachte man im ersten halben Jahr Vorteile von DMP-Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe. Der Vorsprung verliere sich aber. Dies erschwere die Durchsetzung von DMPs ebenso wie die Diskussion über eine Honorierung des Aufwands. Für die Krankenkassen gibt es diese bereits. Sie erhalten vom GKV-Spitzenverband pro DMP-Patient in diesem Jahr 147,84 Euro für Dokumentations- und Koordinierungsleistungen (2009: 180 Euro).

Vor allem für fünf Indikationen gibt es DMPs: Diabetes mellitus Typ I und II, Brustkrebs, koronare Herzkrankheit (KHK), Asthma bronchiale und COPD. Weitere seien in Vorbereitung, so Schaefer. Über ihren Start gebe es aber noch keine Entscheidung. Welche Form der Unterstützung Patienten benötigten, unterscheide sich je nach Erkrankung teilweise erheblich, erläuterte sie. Bei der Betreuung von Asthmatikern stehe ein Medikations-Management im Vordergrund, beim Typ-2-Diabetes eher Lebensstiländerungen. Über sieben

Millionen Patienten nähmen derzeit an den insgesamt über 10 000 Programmen teil. Ein Manko der Programme: Apotheker kommen darin formal bisher überhaupt nicht vor. Einzig die hausärztliche Leitlinie »Multimedikation« empfehle eine enge Kooperation mit einer Stammapotheke.

Dabei gebe es zahlreiche Möglichkeiten der Beteiligung von Apothekern, so Schaefer: angefangen bei Präventionsmaßnahmen über die Identifikation von Risikopatienten bis hin zum Medikationsmanagement. Schaefer kritisierte, dass man bei diesem nur noch auf den Medikationsplan setze – Medikationshistorie und -profil, bei dem die Medikation ATC-sortiert über sechs Monate übersichtlich dargestellt werde, könnten aber schnell Informationen liefern, zum Beispiel über Doppelverordnungen, Interaktionen oder Fehlverordnungen.

Sinnvolles Disease-Management setze eine kooperative, sektorenübergreifende Betreuung voraus, fasste Schaefer zusammen. Ein effektives Medikationsmanagement durch Apotheker sei zeitgemäß und erforderlich; die Honorierung bedürfe dringend einer Klärung. /