

Im menschlichen Organismus werden vor allem drei klassische Kaskadensysteme durch die Aktivität von Proteasen gesteuert: das Komplement-System, das Kallikrein-Kinin- und das Koagulation-Fibrinolyse-System.

Unter physiologischen Bedingungen herrscht ein Gleichgewicht zwischen den Proteasen und ihren Antagonisten, den Proteinase-Inhibitoren. Wird das Gleichgewicht zwischen den Enzymen und ihren Inhibitoren gestört, kommt es zu pathologischen Prozessen wie: Verbrauchskoagulopathie, Hypofibrinolyse, Schock, Emphysem, rheumatoide Arthritis oder akutes Atemnot-Syndrom (ARDS). Durch entzündliche Prozesse oder extreme Stimulation der Kaskadensysteme werden die Inhibitoren verbraucht.

Im Vordergrund des Drug-Design: Enzymhemmer und Prostaglandine

Die Drug-Designer der biomedizinischen Forschung versuchen zur Zeit, verschiedenen angreifende natürliche Enzym-Inhibitoren zu konstruieren, die als Therapeutika genutzt werden könnten. Dies war Thema eines Fachpresseseminars der Bayer AG über „The Therapeutic Significance of Modified Endogenous Substances: Proteinase Inhibitors and Prostaglandins“ Anfang November 1987 in Paris.

Ein Problem bei der Herstellung von Inhibitoren ist ihre Kurzlebigkeit. Durch gentechnische Verfahren gelingt es jedoch, die Enzymhemmer entsprechend zu modifizieren. Prof. Harald Tschesche, Bielefeld: Auf

diese Weise lassen sich die Inhibitoren besser an das Zielmolekül anpassen. Die Enzymhemmung werde verbessert und die Inhibitoren gegen eine zu rasche Inaktivierung geschützt.

Prof. Ronald G. Crystal, Bethesda, USA, brachte ein aktuelles Beispiel für die klinische Anwendung eines Proteinase-Inhibitors in Paris zur Sprache: Seit einiger Zeit läßt sich beim Emphysem, das durch Alpha-1-Antitrypsinmangel bedingt ist, das fehlende α_1 -Antitrypsin substituieren. Es wird aus Serum gewonnen. Crystal urteilt nach den ersten erfolgreichen Kurzzeitversuchen, daß sich mit dieser Substitutionstherapie das kongenitale α_1 -Anti-

trypsinmangel-Emphysem möglicherweise verhindern läßt.

Auch die Prostaglandine stehen im Brennpunkt des Drug-Design. Ihre verschiedenartigen Wirkungen auf Gefäßtonus, Muskelkontraktion, Nierenfunktion und Hormonproduktion machen sie zu interessanten Forschungsobjekten. Häufig könne, so Prof. Elisabeth Granström, Stockholm, durch den Austausch eines einzigen Bausteins im Grundgerüst dieser Substanzklasse, eine völlig entgegengesetzte Wirkung erzielt werden. Zukunftsmusik: Auch die unerwünschten Wirkungen der Prostaglandine – etwa bei Ulkustherapeutika der Einfluß auf Darmmotilität und Uterusmuskulatur – möchte man durch Drug-Design eliminieren.

Dr. med. C. Herberhold

Solange die Ätiopathogenese der chronischen Polyarthritiden nicht aufgeklärt ist, solange behauptet die Goldtherapie ihren Platz“, faßte Prof. Manfred Schattenkirchner, München, die wechselvolle Geschichte der Goldtherapie zusammen. Sechzig Jahre Goldtherapie und die Übernahme der Goldpräparate Aureotan® (Aurothioglucose) und Taureron® (Natriumauriothiomalat) vom Firmenverbund der Byk Gulden, Konstanz, Anfang Oktober des vergangenen Jahres, waren Anlaß für die Tosse Pharmazeutika, eine Bilanz zu ziehen.

Die Prävalenz der chronischen Polyarthritiden (cP) liegt weltweit, wie Dr. med. Wolfgang Miehle, Bad Eibing, ausführte, zwischen 0,1 und

Vertretbares Risiko der Goldtherapie

1,5 Prozent. Frauen sind dreimal häufiger betroffen, bis zum 60. Lebensjahr steigt die Verteilung auf 5:1 an. Die nach dem 60. Lebensjahr beginnende Alters-cP zeigt eine Verteilung von 1:1. Der Verlauf einer cP läßt sich auch heute noch nicht mit Sicherheit prognostizieren.

An der Wirksamkeit einer parenteralen Goldtherapie, betonte Prof. Knut Grasedyck, Hamburg, besteht nach zahlreichen Studien kein Zweifel. Heute läßt sich von einer gewissen therapeutischen Sicherheit sprechen, da die möglichen Nebenwirkungen – insbesondere auf Haut, Schleimhäute, Nieren und Blutbildung, seltener auf Au-

gen und ZNS, Lunge, Leber und Magen-Darm-Trakt – ausreichend bekannt sind. Mit dem heute üblichen Dosierungsschema könne man, Kontraindikationen berücksichtigt, ein „vertretbares Risiko“ eingehen. Wichtig seien gute Aufklärung des Patienten und regelmäßige Kontrollen.

Die Ergebnisse der parenteralen Goldbehandlung sind, so Dr. med. Rolf Rau, Ratingen, um so besser, je früher die Therapie im Krankheitsverlauf eingesetzt und je konsequenter sie bei ausreichender Dosierung fortgesetzt wird. Die heute verwendeten Goldpräparate enthalten wasserlösliche organische komplexe Verbindungen des einwertigen Goldes, das über Schwefel an ein organisches oder anorganisches Trägermolekül gebunden ist. Die Dosierung richtet sich nach dem Goldgehalt. Zunächst wird als Test der Verträglichkeit für zwei Wochen einschleichend dosiert, dann nach einem festgelegten

Dosierungsschema bis zu einer Gesamtdosis von 1800 bis 2000 mg Goldsalz aufgesetzt. In der Dauertherapie werden in zweiwöchigen Abständen mindestens 50 mg Goldsalz injiziert. Vor jeder Injektion muß der Patient nach möglichen Nebenwirkungen (Hautjucken, etc.) befragt werden. Zunächst werden alle zwei Wochen Blutbild (Thrombozyten) und Urinstatus kontrolliert. Nach drei Monaten Therapie reicht die monatliche Kontrolle. Vierteljährlich werden alkalische Phosphatase, GPT und Kreatinin überprüft.

Alle Basistherapeutika der cP, führte Prof. Klaus Miehle, Wiesbaden, in seinem Schlußwort aus, bedürfen einer langen, konsequenten Anwendung, ehe überhaupt erst ein Therapieerfolg erwartet werden kann. Wird bei Erfolg dann abgesetzt, läßt sich oft schwer beurteilen, ob tatsächlich eine Vollremission erreicht wurde, oder „ob sie nur durch die depotartige Nachwirkung des Basistherapeutikums vorge-tauscht“ wird.

Dr. med. C. Herberhold

Hört, hört!

Fordern Sie jetzt Ihre kostenlose Probe-Kassette an!

»Ärzte sprechen zu Ärzten«
auf MEDIKASSET®



Bitte gleich schreiben oder anrufen!

Frau Inge Heller
MEDIKASSET-Redaktion
Schülke & Mayr GmbH
Heidbergstraße 100
2000 Norderstedt
040-52100 (0) 320