

# Pharmakologische Aspekte

*M. Melter, S. Buderus*

## **47.1 Immunsuppression – 778**

- 47.1.1 Kortikosteroide – 778
- 47.1.2 Purinantagonisten – 779
- 47.1.3 Immunophilinbindende Moleküle – 780
- 47.1.4 Antikörper – 781
- 47.1.5 Andere Therapeutika: FTY720 – 783

## **47.2 Antibiotika – 783**

- 47.2.1 Bakterielle Gastroenteritis – 783
- 47.2.2 Helicobacter-pylori-Gastritis/-Ulkus – 785
- 47.2.3 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen – 785
- 47.2.4 Intraabdominale bakterielle Infektionen – 785
- 47.2.5 Prophylaktische Antibiotikatherapie – 785
- 47.2.6 Nitazoxanid als Beispiel für ein neues  
Therapeutikum gegen Protozoen – 786

## **47.3 Prokinetika – 786**

- 47.3.1 Indikationen und Definition – 786
- 47.3.2 Antidopaminerge Prokinetika: Metoclopramid und Domperidon – 786
- 47.3.3 Cisaprid – 787
- 47.3.4 Erythromycin – 787
- 47.3.5 Serotonergika: Alosetron, Tegaserod und Prucaloprid – 788

## **Literatur – 789**

## 47.1 Immunsuppression

M. Melter

Ziel einer klinischen Immunsuppression ist die Reduktion bzw. Unterdrückung einer unerwünschten Immunantwort. Generell ist mit einer erhöhten Infektanfälligkeit und langfristig mit dem Auftreten von Malignomen (vor allem Lymphomen) zu rechnen. Ein „ideales“ Immunsuppressivum würde ausschließlich den „Zielpathomechanismus“ inhibieren, z. B. die Inaktivierung nur jener Lymphozytenklone, die im Rahmen einer Allotransplantation eine Spezifität gegen Spenderantigene besitzen, während andere Klone unbeeinträchtigt blieben. Bei den meisten Immunsuppressiva handelt es sich um „Critical-dose-Pharmaka“ mit relativ schmalen therapeutischen Fenstern. Bei der Behandlung von Kindern kommt hinzu, dass diese i. Allg. einen „aktiveren Stoffwechsel“ aufweisen, so dass u. a. auch deshalb die meisten Substanzen anders (in der Regel schneller) metabolisiert werden. Daher können pharmakologische Daten, die bei Erwachsenen erhoben werden, nicht auf Kinder übertragen werden. Darüber hinaus ist gerade bei Immunsuppressiva eine kindgerechte, möglichst gut und präzise individuell dosierbare orale Applikationsmöglichkeit (z. B. liquide Verabreichungsform) unverzichtbar.

### 47.1.1 Kortikosteroide

Kortikosteroide waren die ersten Therapeutika zur Kontrolle von Abstoßungsreaktionen nach Transplantation. Sie sind seit Langem und immer noch wichtiger Bestandteil vieler immunsuppressiver Therapiekonzepte. Kortikosteroide besitzen zahlreiche **antiinflammatorische und immunsuppressive Effekte**. Sie beeinflussen über die Bindung spezifischer zytoplasmatischer Rezeptoren die Gentranskriptionsrate für zentrale, immunregulatorische Proteine wie Interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) mit resultierender Suppression der Makrophagenfunktion und konsekutiver T-Zell-Aktivierung. Sie inhibieren auch die IL-2-Synthese, hemmen damit die T-Zell-Proliferation und reduzieren die IL-2-Rezeptorbindungsfähigkeit. Andererseits stimulieren sie die Synthese des inhibierenden Zytokins „transforming growth factor  $\beta$ “ (TGF- $\beta$ ), was in einem „antiinflammatorisch“ geprägten T-Helfer-Zell-2-artigen Zytokinprofil resultiert. Über die Inhibition der Expression von interferonabhängigen Adhäsionsmolekülen (einschließlich MHC-Klasse-II-Moleküle) bewirken Kortikosteroide darüber hinaus die Alteration von Leukozytenverkehr und -transmigration sowie eine Induktion der Lymphozytenapoptose.

Die Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden ist mit zahlreichen unerwünschten Wirkungen assoziiert:

- Katabolie,
- diabetogene Wirkung,
- typische Fazies,
- Wundheilungsstörungen,
- Katarakt,
- intestinale Blutungen,

- Steroidakne,
- arterielle Hypertension und
- Steroidpsychose.

Im Rahmen der Behandlung mit Kortikosteroiden ist weiterhin deren **mineralokortikoide Wirkung** zu berücksichtigen. Der Schwellenwert für die Entwicklung des sog. Cushing-Syndroms ist individuell variabel, wird aber bei einer Äquivalenzdosis von täglich ca. 6 mg Prednison/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) postuliert.

Eine „Steroidphobie“ scheint aber unbegründet, und in neueren Studien fand sich, dass eine tägliche Prednisolontherapie (3–[6] mg/m<sup>2</sup> KOF) bei Kindern und Jugendlichen mit Autoimmunhepatitis deren prospektive Endgröße (entsprechend der elterlichen Körpergröße) nicht negativ beeinflusst (Samaroo et al. 2006; Mieli-Vergani et al. 2005). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass bei Autoimmunhepatitis eine **alternierende** (nur jeden zweiten Tag) im Gegensatz zu einer täglichen Steroidverabreichung mit einer **höheren Rezidivrate** assoziiert ist (Gregorio et al. 1997), so dass niedrige tägliche Steroiddosen effektiver ein Rezidiv verhindern können und damit seltener Pulstherapien notwendig machen, was langfristig mit geringeren Nebenwirkungen assoziiert ist (Gregorio et al. 1997).

Die Dosierung von Kortikosteroiden hängt von Präparat und Indikation ab. Im Allgemeinen wird eine Pulstherapie mit bis zu 300 mg Prednison/m<sup>2</sup> KOF/Tag (max. 500 mg/Tag) durchgeführt. Eine Remissionsinduktion wird oft mit 2 mg Prednison/kg KG/Tag (max. 60–80 mg/Tag) initiiert.

### Budesonid

Die Wirkung von Kortikosteroiden wird über prinzipiell in allen Körperzellen exprimierte Kortikoidsteroidrezeptoren vermittelt. Um unerwünschte systemische Wirkungen zu begrenzen, wurden Präparate mit hoher Affinität zu lokalen (z. B. intestinalen) Kortikoidsteroidrezeptoren und überwiegend hepatischer First-pass-Metabolisierung entwickelt. Budesonid steht derzeit zur oralen Applikation in zwei Formulierungen zur Verfügung. Mit sog. kontrollierter ilealer (Entocort) oder pH-abhängiger Freisetzung (Freisetzung bei einem pH-Wert  $\geq 5,5$ ; Budenofalk). Für Budesonid (3-mal 3 mg/Tag; 2-mal 3 mg/Tag) fand sich bei adultem M. Crohn eine gegenüber Placebo und Mesalazin überlegene, gegenüber konventionellen Kortikosteroiden aber unterlegene Effektivität in der Primärtherapie von Patienten mit aktiver ilealer, ileozökaler oder rechtskolischer Erkrankung (Seow et al. 2008). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei pädiatrischem M. Crohn publiziert (Escher 2004). In Studien, die die Effektivität von oral eingenommenem Budesonid (2-mal 3 mg/Tag oder 1-mal 3 mg/Tag) bezüglich der Reduktion von Rezidiven in der „Erhaltungstherapie“ eines nichtaktiven adulten M. Crohn evaluiert haben, fand sich keine sichere Effektivität (Benchimol et al. 2009). Ebenso konnte auch keine ausreichend gute Effektivität oral verabreichtem Budesonid bei adulter Colitis ulcerosa nachgewiesen werden, vielmehr fand sich eine Überlegenheit von Mesalazin bei dieser Indikation (Sherlock et al. 2010).

Ungeklärt ist die Bedeutung einer lokalen rektalen Verabreichung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). In der diesbezüglich bisher größten prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie konnten wir zeigen, dass eine orale Budesonidtherapie (3-mal 3 mg/Tag, 2-mal 3 mg/Tag) in Kombination mit Azathioprin bei primärtherapierten Autoimmunhepatitispatienten ohne Leberzirrhose (einschließlich Kindern und Jugendlichen ab dem 10. Lebensjahr) eine Remission induziert und aufrechterhält, dabei aber mit einer deutlich niedrigeren Rate an steroidtypischen unerwünschten Wirkungen assoziiert ist als konventionelle Kortikosteroide (Manns et al. 2010). Auch bei postinfantiler Riesenzellhepatitis mit Autoimmunhepatitis und Autoimmunthrombozytopenie wurde Budesonid schon erfolgreich langfristig eingesetzt (Grothues et al. 2010).

### 47.1.2 Purinantagonisten

Das Purinanalogue **Azathioprin** wirkt erst nach seiner Metabolisation zu **6-Mercaptopurin**. Purinanaloga inhibieren die Proliferation von sich teilenden Zellen durch die Synthesehemmung von Purinnukleotiden über den Einbau aktiver Metabolite in die DNS. Ihre immunsuppressive Wirkung beruht auf der Inhibition der Ausreifung immaturer Vorgänger-(Precursor-)Zellen und der weiteren Proliferation stimulierter, maturer T-Zellen. Die Zytokinsynthese bereits aktivierter T-Zellen bleibt hiervon unberührt, was zusammen mit einer Reduktion der Anzahl zirkulierender natürlicher Killer-Zellen für den schleichenden Wirkungsbeginn von Purinanaloga ursächlich sein könnte.

Die genetisch determinierte Aktivität von **Thiopurinmethyltransferase (TPMT)** spielt eine zentrale Rolle im Metabolismus der Purinanaloga. Bei homozygoter inaktivierender Mutation (Häufigkeit ca. 1 : 300) werden Purinanaloga meist nicht toleriert und schwere Leukopenien und andere Nebenwirkungen beobachtet. Heterozygote Personen (ca. 10 % der Bevölkerung) sprechen dagegen generell besonders gut auf Purinanaloga an, entwickeln oft eine milde Leukopenie und bedürfen meist nur einer Dosisreduktion. Andererseits ist eine Leukopenie für den Therapieerfolg nicht obligat, und es lassen sich nicht alle Nebenwirkungen durch den TPMT-Status erklären.

Auf Grund von Nebenwirkungen muss die Therapie bei ca. 10 % der Patienten beendet werden. Es kommt häufig zu Übelkeit und Erbrechen, zu einer idiosynkratisch induzierten Pankreatitis (7 %), Haarausfall (20 %) und Transaminasenerhöhung (10 %). Schwere cholestatische Hepatopathien, schwere Infektionen, Anämien und allergische Symptome sind dagegen selten. Sehr rar ist eine Venenverschlusskrankung („veno-occlusive-disease“) der Leber. Purinanaloga sind potenziell teratogen, karzinogen und erzeugen in hoher Dosierung eine Oligo- und Azoospermie. Klinische Studien haben eine gute Verträglichkeit belegt und zeigen können, dass das tatsächliche Malignomrisiko bei der Langzeittherapie deutlich überschätzt wird (Connell et al. 1994). Auch fand sich in der klinischen Anwendung kein Hinweis

auf teratogene Wirkungen von Azathioprin beim Menschen (Heneghan et al. 2001). Azathioprin weist im Vergleich zu 6-Mercaptopurin ein vorteilhafteres Wirkprofil auf, was sich durch die günstigeren pharmakologischen Eigenschaften und die erst lokale Metabolisierung zu 6-Mercaptopurin (s. oben) erklären lässt.

In Abhängigkeit von der Indikation und der individuellen TPMT-Aktivität wird Azathioprin üblicherweise in einer täglichen Einzeldosis von 1–3 mg/kg KG, 6-Mercaptopurin in einer Dosierung von 1–2,5 mg/kg KG verabreicht. Dabei sollte die Therapie einschleichend, z. B. mit einer primären Dosis von 0,5 mg/kg KG/Tag, begonnen werden. Die Neutropenie ist ein sensibler Marker der Purinanalogo-toxizität. Therapeutisch sollte dabei die Gesamtleukozytenzahl 3000/μl, die Neutrophilenzahl 1000/μl nicht unterschreiten.

**Mycophenolatmofetil (MMF, Cellcept)** wird nach oraler Resorption schnell in Mycophenolsäure (MPS) metabolisiert und inhibiert via selektiver Hemmung des Enzyms Inosinmonophosphat-Dehydrogenase die De-novo-Purin-Synthese. In der Folge kommt es zu einer Arretierung der DNS-Replikation. Die selektive Hemmung von Lymphozyten (T- und B-Zellen) beruht darauf, dass diese – im Gegensatz zu anderen Zellen – nicht auf den alternativen Weg der Nukleotidbildung zurückgreifen können und somit in ihrer Proliferation auf eine De-novo-Purin-Synthese angewiesen sind. Darüber hinaus reduziert MMF die lymphozytäre Expression von Adhäsionsmolekülen, was in einer geringeren Lymphozytenbindungsfähigkeit an aktivierte Endothelzellen resultiert.

MMF zeigt dabei eine synergistische Wirkung mit Calcineurininhibitoren und Kortikosteroiden. Es wird erfolgreich nach Organtransplantation, jüngst auch bei Autoimmunhepatitis, autoimmuner sklerosierender Cholangitis und Riesenzellhepatitis in Assoziation mit autoimmunhämolytischer Anämie eingesetzt (Grothues et al. 2003; Richardson et al. 2000). Im Gegensatz dazu ist der therapeutische Effekt in der Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen umstritten (Mieli-Vergani et al. 2005; Neurath et al. 1999; Fellermann et al. 2000).

Wesentliche Nebenwirkungen sind – vor allem bei jungen Kindern – Diarrhö und Übelkeit, sowie eine Leukopenie. Die intestinalen Störungen lassen sich durch ein langsames (über ca. 7 Tage) „Einschleichen“ der Dosis minimieren. In Abhängigkeit von der Indikation und immunsuppressiven Komedikation wird MMF in einer Dosierung von 2-mal 300–600 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag (max. 2-mal 1 g/Tag) verabreicht. Blutspiegelmessungen sind möglich, ihre Bedeutung in der Steuerung der Therapie jedoch noch ungeklärt. Pharmakokinetische Studien haben eine sehr große interindividuelle Variabilität der MPS-Parameter gezeigt, und indizieren damit den Bedarf an klinischen Studien (Brown et al. 2002; Tredger et al. 2004). Es ist darüber hinaus zu bedenken, dass Ciclosporin A, hohe Tacrolimuskonzentrationen, orale Antibiotika, Antacida und letztendlich auch Cholestyramin die MPS-Konzentration vermindern, während Acyclovir und Gancyclovir diese erhöhen (Brown et al. 2002; Tredger et al. 2004; Aw et al. 2003).

### 47.1.3 Immunophilinbindende Moleküle

#### Calcineurininhibitoren

Die Calcineurininhibitoren binden an ubiquitäre, zytoplasmatische T-Zell-Proteine, sog. **Immunophiline**, deren natürliche Funktion wenig verstanden ist. **Ciclosporin A** bindet an Cyclophilin, **Tacrolimus** (FK506) an FK506-Bindungsprotein (FKBP). Es konnte gezeigt werden, dass Immunophiline im Komplex mit Calcineurininhibitoren an die Kalziumphosphatase **Calcineurin** binden und dadurch deren Funktion hemmen. Konsekutiv wird die Translokation des exklusiv in T-Zellen exprimierten „nuclear factor of activated T cells“ (NFAT) in den Zellkern blockiert und die Gentranskription von Zytokinen gehemmt, die für die Zellproliferation notwendig sind (**IL-2**, Interferon  $\alpha$  etc.). Das erklärt die spezifische Wirkung von Calcineurininhibitoren auf T-Zellen.

Calcineurininhibitoren werden intestinal und hepatozytär fast ausschließlich über den Zytochrom-P<sub>450</sub>-Komplex (überwiegend 3A4) metabolisiert, was bei Kindern aufgrund eines „aktiveren“ Zytochrom-P<sub>450</sub>-Oxidase-Systems deutlich schneller als bei Erwachsenen erfolgt. Ciclosporin A ist in hohem Maße lipophil und in der Absorption von der intestinalen Präsenz von Gallensäuren abhängig. Seit den 1990er Jahren steht Ciclosporin A in einer Mikroemulsionsformulierung (Sandimmun Optoral [OPTO]) zur Verfügung, die eine verbesserte Bioverfügbarkeit und geringere Abhängigkeit von der intestinalen Präsenz von Gallensäuren aufweist. In der klinischen Anwendung hat sich gezeigt, dass gerade nach pädiatrischer Lebertransplantation die Behandlung mit Calcineurininhibitoren durch eine breite inter- und intraindividuelle Variabilität gekennzeichnet ist.

Nach pädiatrischer Lebertransplantation wählen wir eine Ciclosporin-A-Startdosis von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF als 4-stündige Infusion alle 12 h. Da die i.v.-Ciclosporin-A-Lösung Cremophor enthält, besteht die Gefahr einer allergischen Reaktion, weshalb vorab ein H<sub>1</sub>-Blocker verabreicht werden sollte. Bei der Umstellung auf die orale Präparation (OPTO) sollte primär knapp die 3-fache Dosis verabreicht werden. Falls der Beginn der Therapie oral erfolgen soll, verwenden wir als Startdosis 150 mg/m<sup>2</sup> KOF OPTO alle 12 h.

Da für Calcineurininhibitoren sowohl eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehungen als vor allem auch Parameter fehlen, die die Effektivität der IS einzuschätzen vermögen, sind für eine adäquate Steuerung der individuellen Immunsuppression pharmakologische Parameter essenziell. Unter diesen ist die **Calcineurininhibitorengesamtexposition**, gemessen als Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve („area under the curve“, AUC), wohl am engsten mit der Effektivität und Toxizität korreliert, für Routineuntersuchungen aber ungeeignet (Lindholm u. Kahan 1993). Zurzeit werden zur Ciclosporin-A-Steuerung routinemäßig Einzelzeitblutbestimmungen, üblicherweise der Blutspiegel (C-0), herangezogen. Allerdings ist der maximale Ciclosporin-A-Blutspiegel, der in den meisten Studien 2 h nach der morgendlichen Ciclosporin-A-Einnahme (C-2) verifiziert wurde, am besten mit der Ciclosporin-A-AUC korreliert (Melter et al. 1996). So scheint auch die Steuerung der Ciclosporin-A-Immunsuppression anhand des

C-2-Wertes mit einer Senkung der Inzidenz und des Schweregrades akuter Abstoßungen und renaler Funktionsstörungen assoziiert zu sein (Barama et al. 2000; Ley et al. 2000).

Da diese Studien alle mit OPTO durchgeführt wurden, lassen sie keine Rückschlüsse auf andere Ciclosporin-A-Galeniken zu, die deshalb bei pädiatrischen Patienten auch nicht verwendet werden sollten. Die **Ciclosporin-A-Konzentration** wird derzeit standardmäßig mittels spezifischer Analyseverfahren (z. B. Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie, LC-MS) im Plasma gemessen. In einzelnen Fällen, z. B. bei Verdacht auf Varianz des Zytochrom-P<sub>450</sub>-Metabolismus und konsekutiv erhöhter Nebenwirkungsrate, kann es sinnvoll sein, neben der „Ciclosporin-A-Muttersubstanz“ auch Spiegel wesentlicher Ciclosporin-A-Metaboliten zu bestimmen.

**Tacrolimus** (Prograf) weist im Vergleich zu Ciclosporin-A eine ca. 100-fach höhere In-vitro- und 10-fach höhere In-vivo-Inhibition der T-Zell-Antwort auf. Wenngleich seine Resorption weniger von der intestinalen Präsenz von Galle abhängig ist, unterliegt auch seine Bioverfügbarkeit – besonders nach pädiatrischer Lebertransplantation – erheblichen inter- und intraindividuellen Schwankungen (Melter et al. 1996). Im Gegensatz zu Ciclosporin A wird für Tacrolimus keine Suspension zur oralen Darreichung angeboten. Damit ist eine individuelle, fein abgestimmte Dosierung dieses hochpotenten Immunsuppressivums deutlich eingeschränkt, was dessen Verwendung insbesondere bei Säuglingen und kleinen Kindern erheblich begrenzt.

**Nach pädiatrischer Lebertransplantation** wählen wir eine orale Startdosis von 0,05–0,1 mg/kg KG alle 12 h. Auf eine i.v. Verabreichung sollte auf Grund der hohen Nebenwirkungsrate gänzlich verzichtet werden.

Derzeit wird auch die **Tacrolimusdosierung** klinisch anhand des Blutspiegels gesteuert. Hierfür stehen Immunoassays und hochspezialisierte massenspektrometrische Verfahren (z. B. LC-MS) zur Verfügung. Es sollten möglichst Massenspektrometrieverfahren gewählt werden, da bei Verwendung von Immunoassays Kreuzreaktionen zwischen „Tacrolimus-Muttersubstanz“ und einigen ihrer Metabolite beobachtet werden, wodurch falsch-hohe Tacrolimuskonzentrationen entstehen können (Oellerich 2008). Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Tacrolimus beträgt bei Kindern nur ca. 50 % derjenigen von Erwachsenen, was einer 2- bis 4-fach beschleunigten Clearance-Rate entspricht (McDiarmid et al. 1993; McDiarmid 1998). Dementsprechend benötigen Kinder höhere Tacrolimusdosen, um vergleichbare Tacrolimusblutspiegel zu erzielen. Große vergleichende Studien nach pädiatrischer Lebertransplantation haben zwischen Ciclosporin A und Tacrolimus bezüglich des Patienten- und Transplantatüberlebens keine Unterschiede evaluieren können (Kelly et al. 2004; McDiarmid et al. 1995). Während mit Tacrolimus – im Gegensatz zu Ciclosporin A – eine akute Abstoßung behandelt (und nicht nur verhindert) werden kann, hat sich eine Effektivität bei chronischen Abstoßungsreaktionen nicht bestätigt.

Das **Nebenwirkungsspektrum** ist bei beiden Calcineurininhibitoren vergleichbar und umfasst im Einzelnen besonders die Nephro- und Neurotoxizität, Hyperlipidämie,

arterielle Hypertonie, diabetogene Potenz und intestinale Störungen. Bei Ciclosporin A finden sich darüber hinaus Hirsutismus und Gingivahyperplasie, die durch eine konsequente Zahnpflege reduziert werden kann. Eine hypertrophe Kardiomyopathie fand sich in Assoziation zu Tacrolimus bei Kindern nach Darm- und/oder Lebertransplantation (Atkinson et al. 1995). Während Ciclosporin A mit einem höheren Blutlipidspiegel assoziiert zu sein scheint, weist Tacrolimus eine höhere diabetogene Potenz auf (McDiarmid et al. 1995; Melter u. Rodeck 1998). In der klinischen Praxis ist die Therapie mit Tacrolimus bei Kindern durch die höhere Rate an Diarrhöen und neurologischen Störungen (einschließlich pontine Myelinolyse) kompliziert (McDiarmid et al. 1995; Melter u. Rodeck 1998) und sollte insbesondere bei der Kombination mit MMF kritisch bedacht werden. In diesem Zusammenhang ist besonders bei Säuglingen auch auf eine metabolische Acidose mit oft deutlicher Erniedrigung des Standardbicarbonats und Hyperkaliämie (z. T. ohne messbare Nierenfunktionseinschränkung) als Hinweis auf eine tacrolimusassoziierte Toxizität hinzuweisen (Melter u. Rodeck 1998). Die regelmäßige Bestimmung des Blut-Säure-Basen-Status und der Elektrolytwerte ist eine verlässliche und hilfreiche Methode in der Steuerung der Therapie (Melter u. Rodeck 1998). Wahrscheinlich als Ausdruck der intensiveren Immunsuppression wird auch unter primärer Tacrolimustherapie im Vergleich zu Ciclosporin A eine höhere Inzidenz an schwerwiegenden Infektionen (z. B. Pneumocystis jirovecii; Melter u. Rodeck 1998), vor allem aber eine bedenklich hohe Inzidenz (bis 15 % vs. 2–3 % unter Ciclosporin A) an (Epstein-Barr-Virus-assoziierten) posttransplantationslymphoproliferativen Erkrankungen („post-transplant lymphoproliferative diseases“; PTL) beobachtet (Cacciarelli et al. 2001; Jack et al. 2003; Cox et al. 1995; Younes et al. 2000; Soltys et al. 2007). Es wurde postuliert und ist wahrscheinlich, dass Calcineurininhibitoren eine hemmende Wirkung auf eine Toleranzentwicklung haben, was zukünftig einen Einfluss auf die immunsuppressive Strategie nach Transplantationen (zumindest und vor allem bei Säuglingen) haben könnte. Darüber hinaus erscheint aufgrund der hemmenden Wirkung von Calcineurininhibitoren auch auf regulatorische T-Zellen ( $T_{reg}$ ) eine Therapie autoimmuner Erkrankungen (z. B. Autoimmunhepatitis) mit Calcineurininhibitoren als problematisch und zweifelhaft (Longhi et al. 2004).

### mTOR-Hemmer

Rapamycin (Sirolimus; Rapamune) ist ein Makrolidantibiotikum, das an FKBP bindet und diesbezüglich mit Tacrolimus konkurriert. Rapamycin bindet im Komplex mit FKBP aber nicht an Calcineurin (und ist somit auch kein Calcineurininhibitor), sondern an ein als „mammalian target of rapamycin“ (mTOR) bezeichnetes Protein, dessen pathomechanistische Bedeutung weitestgehend unbekannt ist. Der immunsuppressive Effekt von Rapamycin basiert wesentlich auf der **Blockade der IL-2-gesteuerten T-Zell-Proliferation**, weshalb eine kombinierte Immunsuppression mit Calcineurininhibitoren (Hemmung der IL-2-Synthese) aufgrund des Synergismus in der Inhibition einer T-Zell-Antwort besonders effektiv

erscheint. Nach pädiatrischer Lebertransplantation ist Rapamycin bisher nicht zugelassen. Dennoch wird es vor allem bei schwerwiegenden calcineurininhibitorassoziierten unerwünschten Wirkungen (Nephrotoxizität, PTL, Abstoßung, Kardiopathie etc.) als „Rescue-Therapie“ eingesetzt (Sindhi et al. 2005). Das synthetische Analogon von Rapamycin, Everolimus (Certican), ist zurzeit für die pädiatrische Lebertransplantation ebenfalls noch nicht zugelassen; bisher wurden nur Einzelfälle und kleine Fallserien beschrieben (Nielsen et al. 2011). Aktuell werden hierzu allerdings Studien durchgeführt.

Aufgrund des unterschiedlichen Pathomechanismus ist auch das **Nebenwirkungsprofil** von Rapamycin und Calcineurininhibitoren verschieden. Dabei ist eine Hyperlipidämie eine wesentliche Nebenwirkung von Rapamycin, während Nephro- und Neurotoxizität allenfalls ein untergeordnetes Problem darstellen. Darüber hinaus werden Thrombo- und Leukozytopenie als wichtigste dosisassoziierte unerwünschte Wirkung beobachtet. Allerdings wird bei kombinierter Rapamycin-Ciclosporin-A-Therapie eine veränderte Ciclosporin-A-Pharmakokinetik mit assoziierter Erhöhung des S-Kreatinins beobachtet. Eine tacrolimusinduzierte Kardiomyopathie scheint dagegen unter Rapamycin rückläufig (Pappas et al. 2000). Der vielleicht wesentlichste Aspekt einer Therapie mit Rapamycin ist sein antiproliferativer Effekt und damit eine mögliche Potenz der Prävention oder sogar „Modulation“ von Malignomen, was von besonderer Bedeutung in der Reinstitution oder Fortsetzung einer Immunsuppression bei Kindern mit PTL sein könnte. Bei dieser Indikation und bei relevanten Nierenfunktionseinschränkungen führen wir die Immunsuppression bei pädiatrischer Lebertransplantation mittels einer Dualtherapie (Rapamycin/Kortikosteroide) durch. In Anbetracht der antiproliferativen Wirkung von Rapamycin ist auch ein positiver Effekt bei chronisch sklerosierenden Prozessen denkbar.

Rapamycin wird einschleichend auf eine primäre Enddosis von 0,8 mg/m<sup>2</sup> KOF alle 12 h gesteigert. Neuere pharmakokinetische Daten sprechen dafür, dass zumindest im Langzeitverlauf auch bei Kindern und Jugendlichen eine Einzeldosis täglich ausreicht (Schubert et al. 2004). Da während der simultanen Verabreichung von Rapamycin und Ciclosporin A der Rapamycinspiegel ansteigt, sollte ein mindestens 4-stündiges Intervall zwischen Calcineurininhibitor- und Sirolimus-Einnahme eingehalten werden (Kaplan et al. 1998). Zur Spiegelmessung sollten nur Bestimmungen im Vollblut durchgeführt werden. Nach bisherigen Untersuchungen wird ein Bluttalspiegel von 5–15 ng/ml angestrebt.

### 47.1.4 Antikörper

Antikörper, die mit T-Zell-Oberflächen-Strukturen (z. B. CD3) interagieren, sind wichtige Substanzen in der primären Behandlung/Prävention von unerwünschten Immunreaktionen, z. B. bei **akuten Abstoßungen** nach Transplantation. Zunächst wurden polyklonale (Anti-Lymphozyten- und Anti-Thymozyten-Globulin), dann auch monoklonale Antikörper verwandt.

## Anti-Thymozyten-/ Anti-Lymphozyten-Globulin

Anti-Thymozyten-/Anti-Lymphozyten-Globuline enthalten eine Vielzahl von Antikörpern (gegen CD3, CD45 etc.) und wirken im Wesentlichen durch die Depletion, Funktions- und Proliferationshemmung zirkulierender T-Zellen. Klinisch kommt es hierdurch temporär zu einer ausgeprägten **Lymphopenie**. Im Rahmen der primären Verabreichung kommt es fast regelhaft zu anaphylaktoiden Reaktionen („cytokine release syndrome“, CRS). Vor der Verabreichung sollten daher Kortikosteroide, Antihistaminika und -pyretika verabreicht werden. Neben dem hohen Risiko der Entwicklung von opportunistischen Infektionen und Malignomen – besonders bei jungen Kindern – werden Serumkrankheit, Glomerulonephritis, Thrombo- und Neutropenie beobachtet.

Aufgrund der häufigen und schwerwiegenden **Nebenwirkungen** werden diese Präparate, mit wenigen Ausnahmen, bei pädiatrischer Lebertransplantation nicht mehr verwandt. Anti-Thymozyten-/Anti-Lymphozyten-Globulin wird in einer Dosis von 10–15 mg/kg KG/Tag über 4–6 h zentralvenös verabreicht.

### OKT3

Humane T-Zellen exprimieren einheitlich den Rezeptor CD3, für dessen Oberflächenexpression und Funktion eine enge Assoziation zum T-Zell-Rezeptor Voraussetzung ist. Der T-Zell-Rezeptor ist für die Erkennung von MHC-Antigen-Komplexen ursächlich und CD3 wirkt u. a. in der Übertragung des hierdurch initiierten Aktivierungssignals. OKT3 ist ein monoklonaler, muriner **Anti-CD3-Antikörper**, der wesentlich durch Depletion zirkulierender T-Zellen und Modulation bzw. Ablösung der CD3-Moleküle wirkt, wodurch die T-Zellen ihre immunologische Kompetenz verlieren. OKT3 wird nach pädiatrischer Lebertransplantation allenfalls noch bei unbeherrschbaren Abstoßungen eingesetzt. Dieses begründet sich vor allem in der erheblich erhöhten Inzidenz an PTLD und opportunistischen Infektionen. Darüber hinaus ist die Therapie mit OKT3 durch ein fast regelhaft ausgeprägtes, schweres CRS kompliziert. OKT3 wird als Bolus in einer Dosis von 10 mg/Tag (Erwachsene nur 5 mg/Tag) für 5 Tage i.v. verabreicht. Unter der Therapie mit OKT3 sollte die Zahl zirkulierender CD3<sup>+</sup>-T-Zellen (< 25 Zellen/mm<sup>3</sup> angestrebt) und der Anti-Maus-Antikörper-Titer überwacht werden.

### IL-2-Rezeptor-Antagonisten

Der IL-2 Rezeptor (IL2R) ist ein heterotrimärer Komplex, der sich aus zwei Untereinheiten, der  $\alpha$ -(CD25-) und  $\beta$ -(CD122-)/ $\gamma$ -(CD132-)Kette zusammensetzt. Ruhende und Memory-T-Zellen exprimieren lediglich geringe Mengen des  $\beta/\gamma$ -Komplexes, während nach Aktivierung beide Untereinheiten äquivalent in hohem Maße exprimiert werden. Durch die exklusive Expression dieses Rezeptors ausschließlich nach Aktivierung bietet er ein gutes Ziel für therapeutische Antagonisten. Die monoklonalen Anti-CD25-Antikörper, **Basiliximab** (Simulect) und **Daclizumab** (Zenapax) blockieren die Bindung von IL-2 mit der Konsequenz einer Proliferationshemmung, ohne die Aktivierung oder Zellzahl zu beein-

flussen. Basiliximab ist ein chimärer, humanisierter-muriner, Daclizumab ein humaner Antikörper. Während anaphylaktische und hypersensible Reaktionen prinzipiell möglich sind, erscheinen sie durch die spezifische CD25-Bindung nicht aufzutreten. Beide Antikörper weisen eine lange biologische Halbwertszeit mit Inhibition der T-Zell-Proliferation für ca. 4–6 Wochen auf.

Die Rate akuter Abstoßungen bei **pädiatrischer Lebertransplantation** scheint unter einer Basiliximab beeinhaltenden Immunsuppression im Vergleich zu einer Dualtherapie (Calcineurininhibitoren und Kortikosteroide) deutlich reduziert (Strassburg et al. 2002), so dass auch eine erhebliche Reduktion der Kortikosteroiddosis unter dem Schutz von Basiliximab sicher und effektiv ist. So konnte z. B. in einer großen deutschen multizentrischen Studie der pädiatrischen Lebertransplantationszentren gezeigt werden, dass unter dem Schutz von Basiliximab eine Reduktion der primären Steroiddosis auf ein Viertel effektiv und sicher ist (bisher unveröffentlichte Daten; Ganschow et al. 2007). Basiliximab wird daher bei pädiatrischer Lebertransplantation in den meisten deutschen pädiatrischen Lebertransplantationszentren inzwischen als Standardinduktionstherapie verwandt. Hierzu wird es in einer Dosis von je 10 mg (KG <35 kg) oder 20 mg (KG  $\geq$  35 kg) als i.v.-Bolus wenige Stunden und am 4. Tag nach pädiatrischer Lebertransplantation verabreicht (Kovarik et al. 2002). Für Daclizumab wird in der Regel ebenfalls ein Dual-Dosis-Regime (1 mg/kg KG am OP-Tag; 0,5 mg/kg KG am Tag 4 nach pädiatrischer Lebertransplantation) empfohlen. Die Daten zu Daclizumab sind bei pädiatrischer Lebertransplantation begrenzt.

### Campath-1H

Campath-1H (Alemtuzumab) ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper gegen CD52, ein Antigen, das auf allen muren T- und einigen B-Zellen exprimiert wird. Der Pathomechanismus dieses Antikörpers ist unbekannt. Er führt in Anwesenheit von Komplement zur Lyse und konsekutiv lang anhaltenden Depletion von CD52<sup>+</sup>-Zellen. Erste Studien zeigen, dass Campath-1H zur Prävention und Therapie von akuten Abstoßungen nach Organtransplantationen geeignet ist und zu einer Erhöhung des Überlebens nach Lebertransplantation beiträgt.

### Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper

**Infliximab** (Remicade) ist ein chimärer, monoklonaler Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper. Seine antiinflammatorische Wirkung beruht auf der Blockade und Neutralisation der biologischen TNF- $\alpha$ -Aktivität sowie einer überwiegend lokalen (?) proapoptotischen Induktion von aktivierten Lympho- und Monozyten (Van den Brande et al. 2003; Luger et al. 2001). Bei aktivem M. Crohn mit Fistelbildung und/oder schwer entzündlichem Verlauf ist eine Infliximab-Therapie in der Remissionsinduktion hoch wirksam (Cezard et al. 2003; Hyams et al. 2007). Erste Ergebnisse deuten auch auf einen möglichen positiven Effekt bei pädiatrischer Crohn-Pouchitis hin (Kooros u. Katz 2004). Im nationalen dänischen Register fand sich aber, dass es nur bei knapp einem

Drittel (29 %) der pädiatrischen Patienten mit M. Crohn nach Infliximab-Induktionstherapie zu einer Remissionsverlängerung kam, während gut 40 % eine Remission ausschließlich unter Infliximab-Dauertherapie aufwiesen und ebenfalls ca. ein Drittel der Patienten (29 %) als Therapieversager zu verstehen sind (Wewer et al. 2006). Insgesamt kommt es bei der Mehrzahl der Patienten (>90 %) innerhalb von nur 12 Monaten zu einem Rückfall, weshalb z. T. eine umstrittene Erhaltungstherapie – die in ihrer Form (Dauer, Häufigkeit, Dosis) undefiniert ist – empfohlen wird (de Ridder et al. 2004). Wenn eine Dauertherapie durchgeführt wird, dann sollte alle 8 Wochen eine Dosis von 5 mg/kg KG verabreicht werden (Hyams et al. 2007). Unter einer solchen kommt es aber bei bis zu 50 % der pädiatrischen Patienten zu einem Infliximab-Wirkungsverlust (de Ridder et al. 2004). Erste, jedoch kleine und retrospektive Studien deuten an, dass Infliximab eventuell auch bei der Therapie der pädiatrischen Colitis ulcerosa einen Platz haben könnte (Mamula et al. 2002; Eidelwein et al. 2005). Allerdings bleibt die Bedeutung von Infliximab bei pädiatrischer Colitis ulcerosa letztendlich ebenso wie bei extraintestinalen Manifestationen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen weitestgehend undefiniert (Herfarth et al. 2002; Kaufmann et al. 2005).

Bis zu knapp 15 % der kindlichen Patienten weisen unter Infliximab unmittelbar Symptome eines CRS auf, die insbesondere bei wiederholten Therapien nach längerer Pause zu beobachten sind (de Ridder et al. 2004; Jacobstein et al. 2005; Friesen et al. 2004). Ursächlich hierfür könnten die bei der Mehrzahl der langzeitbehandelten Patienten beobachteten und eventuell für ein Therapieversagen ursächlichen Anti-Infliximab-Antikörper („human antichimeric antibodies“, HACA) sein (Baert et al. 2003). Die Entstehung dieser Antikörper kann durch eine gleichzeitige Verabreichung von Immunsuppressiva (Azathioprin, Kortikosteroide etc.) deutlich reduziert werden (Farrell et al. 2003). Besonders problematisch sind die auf eine bakterielle Sepsis zurückzuführenden Todesfälle in Zusammenhang mit der Infliximab-Therapie (de Ridder et al. 2004). Aufgrund des Risikos der Exazerbation einer Tuberkulose muss daher der Therapie mit Infliximab eine entsprechende Diagnostik vorausgehen. Darüber hinaus sollte bei Patienten mit akuten Infektionskrankheiten oder Abszessen auf Infliximab verzichtet werden. Bisher nur bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen – ganz überwiegend männlichen Geschlechts – wurden immer fatal verlaufende, hepato-splenische  $\gamma\delta$ -T-Zell-Lymphome (HSTCL) beobachtet (Wei et al. 2005; Rosh et al. 2007; Drini et al. 2008). Die Berichte von HSTCL in Zusammenhang mit TNF- $\alpha$ -Therapie halten an und nehmen zu (FDA 2011). In den meisten Zentren hat sich eine Infusionstherapie mit je 5 mg/kg KG zu den Zeiten 0, 2 und 6 Wochen etabliert.

Auch für den humanen monoklonalen Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper **Adalimumab** (Humira) wurde bei moderatem bis schwerem adultem M. Crohn eine Effektivität in der Induktion und Erhaltung einer „klinischen“ Remission belegt (Hanauer et al. 2006; Colombel et al. 2007; Sandborn et al. 2007b). Bei pädiatrischem M. Crohn liegen Einzelfallbeschreibungen und Analysen kleiner Fallserien vor, die eine vergleichbare Effektivität

wie bei Erwachsenen bei allerdings relativ hoher Rate an unerwünschten Wirkungen (>55 %) vermuten lassen (Noe u. Pfefferkorn 2008; Wyneski et al. 2008). Auch für Adalimumab sind HSTCL-Fälle beschrieben worden. Nicht zuletzt deshalb sollten der Patient und dessen Erziehungsberechtigte grundsätzlich vor Beginn einer Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antikörpern ausführlich über mögliche (schwere) unerwünschte Wirkungen aufgeklärt werden und eine entsprechende Einverständniserklärung unterzeichnen.


Die TNF- $\alpha$ -Blocker Etanercept (Enbrel) und Certolizumab Pegol (Cimzia) haben sich bei mäßig bis schwerem adultem M. Crohn als ineffektiv herausgestellt (Sandborn et al. 2001, 2007a).

### 47.1.5 Andere Therapeutika: FTY720

FTY720 wird durch Modifikation eines immunsuppressiven Metaboliten (ISP-1) des Askosporons *Isaria sinclairii* synthetisiert. Es induziert den Zelltod offensichtlich wesentlich über die intrazelluläre Aktivierung des lymphozytären Hauptapoptose-Pathomechanismus (Suzuki 1999) und bewirkt in vivo eine ausgeprägte und lang anhaltende periphere **Lymphopenie**. Die Beobachtung, dass diese wesentlich auf der lymphozytären Zielsuche („Homing“) aus der Zirkulation in die Lymphknoten und Peyer-Plaques beruht, begründet die (umstrittene) Hypothese, dass der immunsuppressive Mechanismus von FTY720 entscheidend von der Sequestration zirkulierender, reifer Lymphozyten abhängt (Chiba et al. 1998). In tierexperimentellen Transplantationsmodellen fand sich eine deutliche Überlebensverlängerung unter FTY720, ohne Hinweise auf Nebenwirkungen (Suzuki et al. 1996).

## 47.2 Antibiotika

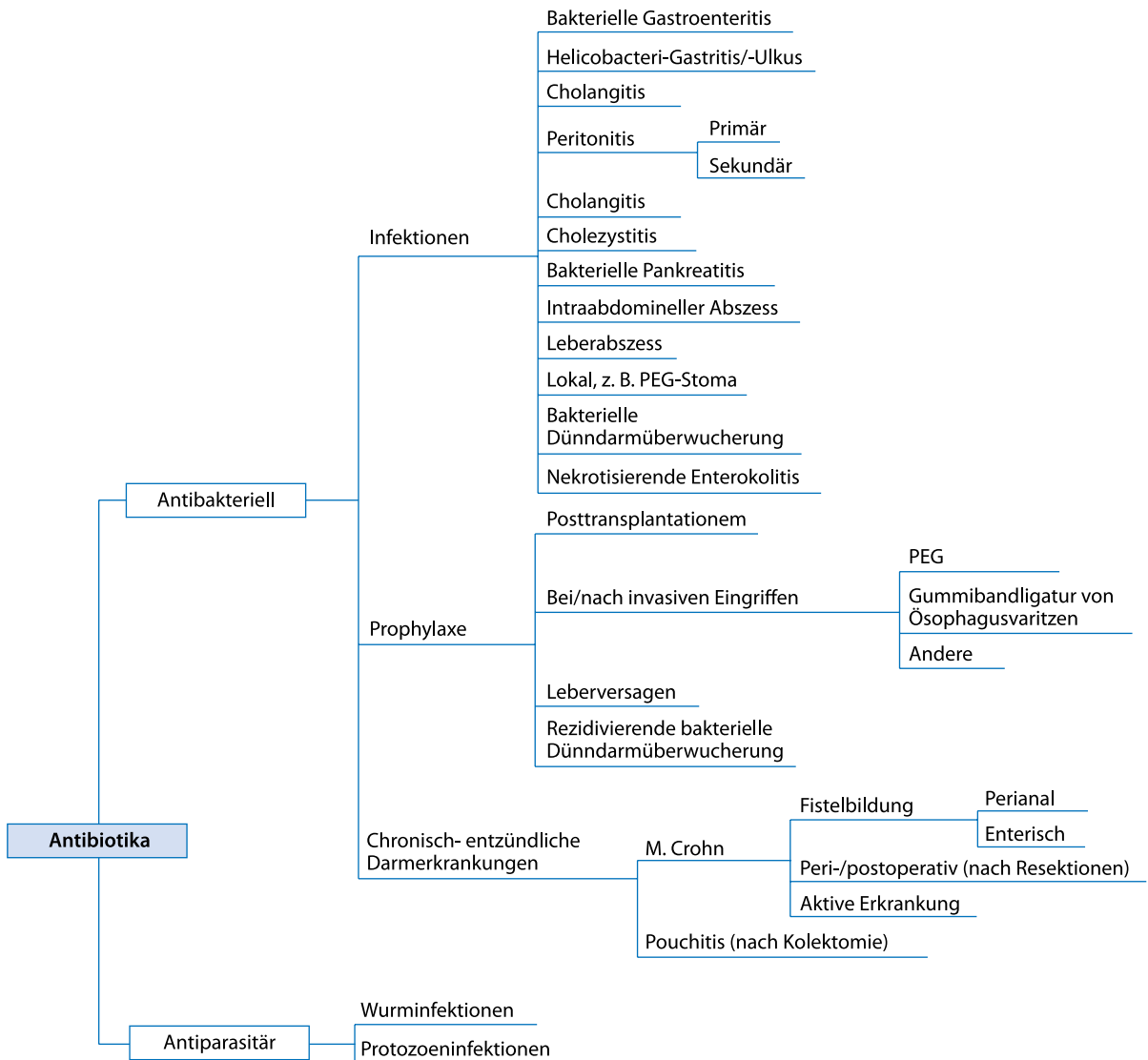
### *S. Buderus*

Antibiotika werden bei gastrointestinalen (bakteriell, parasitär) Infektionen, prophylaktisch nach Transplantationen oder invasiven Eingriffen oder als „adjuvante“ Therapie z. B. in der Therapie des M. Crohn verwendet. Hier sind der Wirkmechanismus und der Stellenwert der antibiotischen Therapie jedoch bisher nicht völlig geklärt. Auf die Darstellung antiviraler und antifungaler Medikamente, die je nach Nomenklatur auch unter Antibiotika oder Antiinfektiva subsumiert werden, wird in dieser kurzen Darstellung verzichtet. Eine Übersicht über die Indikationen zur Verwendung von Antibiotika in der Gastroenterologie gibt  Abb. 47.1.

### 47.2.1 Bakterielle Gastroenteritis

Die Indikationen zur antibiotischen Behandlung der bakteriellen Gastroenteritis sind abhängig vom Erreger. Typische behandlungsbedürftige Erreger sind:

- Shigella (bakterielle Ruhr),
- Salmonella typhi (Typhus),



■ **Abb. 47.1** Indikationen zur Verwendung von Antibiotika in der Gastroenterologie. PEG perkutane endoskopische Gastrostomie

- Vibrio cholerae (Cholera),
- Clostridium difficile (pseudomembranöse Kolitis),

➤ **Bei Infektionen mit Campylobacter spp. oder Yersinien erscheint eine erfolversprechende Therapie nur sinnvoll, wenn diese früh, d. h. innerhalb von 24–48 h nach der Infektion erfolgt.**

Während bisher für Infektionen mit **Escherichia coli** (E. coli) in der Verlaufsform der sog. Traveller's-Diarrhö, die meist durch enterotoxinbildende E. coli (ETEC) verursacht wird, neben der Infektionsprophylaxe keine allgemein akzeptierte antibiotische Behandlungsrichtlinie existierte, so zeichnet sich durch das Antibiotikum Rifaximin hier wahrscheinlich eine Änderung ab (Diemert 2006; Dupont 2007; Gerard et al. 2005; Robins u. Wellington 2005). Dieses nicht absorbierbare

Rifamycinderivat weist eine Aktivität gegen grampositive und -negative Erreger auf und zeigt bisher ein sehr günstiges Nebenwirkungsspektrum. In einer Studie wurde beispielsweise die Durchfalldauer von 60 auf 32–33 h signifikant verkürzt (Steffen et al. 2003). Das Medikament ist für die Indikation „Reisediarrhö, verursacht durch nichtinvasive E. Coli“ ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen, in Österreich sogar bereits ab dem 3. Lebensjahr. Weitere Indikationsgebiete für diese Substanz werden bereits mit der bakteriellen Überwucherung, dem Reizdarmsyndrom, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen inklusive der Pouchitis und weiteren bereits diskutiert bzw. auch studiert (Gerard et al. 2005).

Weiterhin gilt, dass EHEC-Infektionen nicht antibiotisch behandelt werden sollten, um nicht das Risiko für die Entwicklung eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) zu erhöhen.



Eine tabellarische Übersicht über Antibiotika bei bakterieller Gastroenteritis gibt [Tab. 47.1](#).

### 47.2.2 Helicobacter-pylori-Gastritis/-Ulkus

Zur Standarderadikationstherapie, die als Triple-Therapie neben zwei Antibiotika auch einen Protonenpumpeninhibitor (PPI) enthält, gehören **Amoxicillin** (Dosis 50 mg/kg KG/Tag in 2 Einzeldosen, maximal 2-mal 1 g) und **Clarithromycin** (Dosis 20 mg/kg KG/Tag in 2 Einzeldosen, maximal 2-mal 500 mg) oder **Metronidazol** (Dosis 20 mg/kg KG/Tag in 2 Einzeldosen, maximal 2-mal 500 mg). Die Therapiedauer beträgt 7–14 Tage (Gold et al. 2000; Khurana et al. 2005; Schwarzer et al. 2011). Der Therapieerfolg hängt von der Compliance des Patienten sowie vom möglichen Vorhandensein von antimikrobiellen Resistenzen bei den Erregern ab. Es konnte gezeigt werden, dass in den letzten Jahren Clarithromycinresistenzen bei bis zu 28 % der isolierten Erreger vorlagen und bis zu 25 % bei Metronidazol (Crone et al. 2003). Bereits primär, jedoch spätestens bei einem Reeradikationsversuch sollte die Behandlung nach Antibiotogramm erfolgen. In einer aktuellen Studie wurde gezeigt, dass auch bei einer Doppelresistenz mit einer hochdosierten Therapie über 14 Tage Eradikationsraten um 70 % zu erreichen sind (Schwarzer et al. 2011). Als „Reserveantibiotika“ sind für Patienten ab 12 Jahre Bismuthverbindungen (z. B. Bismuthnitrat 3-mal 180 mg) und Tetrazyklin (Dosis 50 mg/kg KG/Tag in 2 Einzeldosen, maximal 2-mal 1 g) zu erwägen.

### 47.2.3 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Das pathophysiologische Konzept der Verwendung von Antibiotika bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist der Versuch der Modulation der intestinalen bakteriellen Flora und ihrer Wechselwirkung auf die lokalen inflammatorischen Prozesse. Die wenigen vorhandenen systematischen Daten beschreiben die Wirkung von **Metronidazol**, **Ciprofloxacin** oder die beider Medikamente gemeinsam auf die Entzündungsaktivität bei Patienten mit M. Crohn und leichter bis mittelschwer verlaufender Erkrankung (Isaacs u. Sartor 2004). Daneben zählen die Medikamente zur Standardtherapie des fistelbildenden M. Crohn. Wie oben bereits erwähnt, könnte in Zukunft Rifaximin einen festen Stellenwert in der Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen erlangen (Gerard et al. 2005; Isaacs u. Sartor 2004; Muniyappa et al. 2009). In der Therapie der Colitis ulcerosa werden Antibiotika normalerweise nicht eingesetzt. Bei kolektomierten Patienten kann jedoch im Verlauf als Komplikation eine Pouchitis auftreten, zu deren Behandlung u. a. gleichfalls Metronidazol und/oder Ciprofloxacin und auch Rifaximin verwendet werden (Shen u. Lashner 2005). Daneben sind Antibiotika sowohl bei M. Crohn als auch bei Colitis ulcerosa indiziert, wenn infektiöse Komplikationen durch Abszess- oder Fistel-

**Tab. 47.1** Antibiotika bei bakterieller Gastroenteritis

Erreger	Antibiotikum	Alternativ-antibiotikum
Shigella	Azithromycin	Ciprofloxacin
Campylobacter	Ciprofloxacin	Azithromycin
Clostridium difficile	Metronidazol	Vancomycin
Yersinia	Ciprofloxacin	Cefotaxim
Salmonella typhi	Ciprofloxacin	Cefotaxim
EPEC	Ciprofloxacin	Rifaximin

bildung oder bei schweren Verläufen durch Translokationssepsis entstehen.

### 47.2.4 Intraabdominale bakterielle Infektionen

Ein Erregernachweis mit Resistenztestung sollte wenn immer möglich versucht werden. Die **kalkulierte Therapie**, mit der die Behandlung begonnen wird, orientiert sich an dem im Darmlumen vorhandenen Keimspektrum. Üblicherweise werden ein Cephalosporin der 3. Generation (z. B. Cefotaxim, 100–200 mg/kg KG/Tag in 3–4 Einzeldosen) oder ein Ureidopenicillin (Mezlocillin, 200 mg/kg KG/d, oder Piperacillin, 300 mg/kg KG/Tag) verwendet. Häufig wird zusätzlich Metronidazol (20–30 mg/kg KG/Tag) angesetzt, um eine höhere Aktivität gegen Anaerobier zu erzielen. Bei septischen Verläufen sind zusätzlich Aminoglykoside indiziert. Alternativ oder bei mangelndem Ansprechen auf die primäre Therapie ist Meropenem (Dosis 60–120 mg/kg KG/Tag in 3–4 Einzeldosen) ein geeignetes Medikament mit einer guten Wirksamkeit gegen Enterobacteriaceae.

### 47.2.5 Prophylaktische Antibiotikatherapie

Der genaue Stellenwert der periinterventionellen antibiotischen Prophylaxe (z. B. bei PEG-Anlage) wird immer noch diskutiert, jedoch haben mehrere Metaanalysen (Jafri et al. 2007; Lipp u. Lusardi 2006; Sharma u. Howden 2000) und nachfolgend weitere randomisierte Studien gezeigt, dass die Rate der Infektion durch die einmalige Gabe eines Antibiotikums kurz vor dem Eingriff signifikant gesenkt werden kann. Verwendet werden dazu entweder Cefuroxim, Ceftriaxon oder auch Amoxiclavulansäure. Aus diesem Grunde wird die antibiotische Prophylaxe von der amerikanischen Gesellschaft für Gastroenterologie (AGA) im Jahr 2011 klar empfohlen (Itkin et al. 2011).

### 47.2.6 Nitazoxanid als Beispiel für ein neues Therapeutikum gegen Protozoen

Der Wirkungsmechanismus dieser mit dem Metronidazol verwandten Substanz beruht auf einer **Hemmung des anaeroben Energiestoffwechsels** (Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreduktase) der Parasiten (Parashar u. Arya 2005). Eine Zulassung der US-amerikanischen Food and Drug Administration (2002) und auch der indischen Arzneimittelbehörde (2004) besteht ab einem Alter von 12 Monaten zur Therapie von Infektionen mit *Giardia lamblia* und *Cryptosporidium parvum*. Es ist eine Suspension und auch eine Tablettenform erhältlich (Alinia). Die Dosis beträgt (jeweils 2-mal täglich über einen Zeitraum von 3 Tagen):

- 100 mg bis zum Alter von 3 Jahren,
- 200 mg bis zum Alter von 11 Jahren und
- 500 mg bei älteren Kindern.

Die **Erfolgsrate** bei Giardiasis beträgt 80–90 %, bei Cryptosporidiasis 50–90 %. Neben den zugelassenen Indikationen besteht auch antimikrobielle Aktivität gegen Helminthen, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Echinococcus granulosus* und *Helicobacter pylori*. Entsprechende Studien liegen z. T. bereits vor.

Das **Nebenwirkungsprofil** wird als sehr günstig beschrieben und umfasst leichte Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Bauchschmerzen, die sich in der Häufigkeit nicht signifikant von der Placebobehandlung unterscheiden. Es ist also zu hoffen, dass Nitazoxanid auch bald in Deutschland bzw. durch die EMA (European Medicines Agency, London) zugelassen werden wird.

## 47.3 Prokinetika

### *S. Buderus*

Eine normale gastrointestinale Motilität ist die „motorische“ Voraussetzung für gutes Funktionieren des Gastrointestinaltraktes. Das enterische Nervensystem (ENS) reguliert und kontrolliert die neuromuskulären Prozesse, die erforderlich sind, um Nahrung und Flüssigkeiten wie Getränke und intestinale Sekrete passiv durch die intestinalen Organe zu transportieren (Chicella et al. 2005; Wood et al. 1999). Mit dem ZNS und dem autonomen Nervensystem (Sympathikus und Parasympathikus) bestehen Interaktionen (die sog. „gut-brain axis“), grundsätzlich ist das ENS aber in der Lage, auch isoliert vom ZNS wesentliche Funktionen aufrecht zu erhalten.

### 47.3.1 Indikationen und Definition

Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist eine häufige Motilitätsstörung (Vandenplas et al. 2009), von großer klinischer Bedeutung sind auch die Obstipation und die Manifestationsformen des sog. Reizdarmsyndroms. Eine Intensivtherapie

und auch postoperative Situationen sind häufige Ursachen von temporären Motilitätsstörungen. Patienten nach darmresezierenden Eingriffen (z. B. nach nekrotisierender Enterokolitis oder Volvulus) können je nach Ausmaß der Resektion und der Anatomie der verbleibenden Darmanteile von chronischen Motilitätsstörungen betroffen sein. Isolierte Störungen speziell der Motilität des Magens und des antroduodenalen Übergangs treten bei pädiatrischen Patienten selten auf, sondern vor allem bei Diabetikern im Verlauf der Grunderkrankung. Die chronisch intestinale Pseudoobstruktion (CIPO) ist eine seltene, ätiologisch bisher nicht geklärte, schwere Motilitätsstörung, die variabel den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen kann.

Prokinetika sind Medikamente, deren Einsatz dem Zweck dient, die gestörte Motilität und damit die Funktion wieder zu normalisieren und das klinische Beschwerdebild zu therapieren. Obwohl die entsprechenden Krankheitsbilder insgesamt häufig auftreten, sind derzeit nur wenige Medikamente erhältlich. Die therapeutischen Effekte sind oft nicht sehr überzeugend, ausreichende Daten bezogen auf pädiatrische Patienten existieren nur wenige. Die Wirkung wird vermittelt über die Stimulation oder Blockade spezifischer Rezeptoren im ENS. Pharmakologisch relevant sind aktuell Dopamin-, Motilin- und Serotoninrezeptoren (alternativ als 5-Hydroxytryptamin-[5-HT]-Rezeptoren bezeichnet). Prokinetika werden typischerweise 15–30 min vor der Mahlzeit eingenommen bzw. verabreicht, um die gewünschte Stimulation der gastrointestinalen Motilität zu induzieren.

### 47.3.2 Antidopaminerge Prokinetika: Metoclopramid und Domperidon

Beide Substanzen wirken über die **Blockade des Dopamin<sub>2</sub>- (D<sub>2</sub>-)Rezeptors**, der im Gastrointestinaltrakt sowohl neuronal als muskulär lokalisiert ist (Tonini et al. 2004). Sie wirken insbesondere auf die antroduodenale Motilität, verkürzen die Magenentleerungszeit und erhöhen den Druck im unteren Ösophagus.

Gemeinsame **Indikationen** sind daher sowohl die gastroösophageale Refluxkrankheit als auch Magenentleerungsstörungen (American Gastroenterological Association 2004; Pritchard et al. 2005; Rudolph et al. 2001; Tonini et al. 2004; Vandenplas et al. 2000). Während Domperidon fast ausschließlich an periphere enterische Rezeptoren bindet, kann Metoclopramid auch die Blut-Hirn-Schranke passieren und mit zentralen D<sub>2</sub>-Rezeptoren interagieren. Die antiemetische Wirkung beider Substanzen, die auch zur Therapie von Übelkeit und Erbrechen verwendet werden, beruht auf der Stimulation von D<sub>2</sub>-Rezeptoren in der Area postrema, einer Hirnstammregion, in der die als Blut-Hirn-Schranke als „porös“ bezeichnet wird (Tonini et al. 2004).

Metoclopramid hat über die D<sub>2</sub>-Rezeptor-Blockade hinaus auch noch eine antagonistische Aktivität auf 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren und eine agonistische Aktivität auf 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoren (s. unten).

Während bei Metoclopramid mit einer hohen Zahl (bis zu 30 % der Patienten) von **zentralnervösen Nebenwirkungen**

ausgegangen werden muss, sind diese bei Domperidon aufgrund der überwiegend peripheren Wirkung (s. oben) deutlich geringer und beschränken sich meist auf eine **Erhöhung des Prolaktinspiegels**, der sekundär zu Gynäkomastie bzw. Galaktorrhö und Amenorrhö führen kann. Für Metoclopramid typische Nebenwirkungen sind neben Müdigkeit und Schwindel **extrapyramidale Bewegungsstörungen** (tardive Dyskinesien und Parkinson-ähnliche Symptome). Auch nach Absetzen des Medikaments können diese noch über einen längeren Zeitraum anhalten, was für die Patienten sehr belastend sein kann.

Metoclopramid kann p.o. (Lösung oder Tabletten) oder i.v. verabreicht werden. Die Dosis wird mit 0,1–0,3 mg/kg KG/Tag 3-mal täglich vor den Mahlzeiten und ggf. mit einer 4. Gabe zur Nacht angegeben (10 mg Einzeldosis bei Erwachsenen).

- **Unter einem Alter von 2 Jahren ist das Medikament derzeit offiziell nicht zugelassen, für das Alter zwischen 2 und 14 Jahren soll eine strenge Indikationsstellung erfolgen.**

Domperidon ist als Suspension bzw. Tabletten zur oralen Einnahme erhältlich. Die Dosis beträgt 0,2–0,4 mg/kg KG pro Dosis, wie beim Metoclopramid 3- bis 4-mal täglich, bei Erwachsenen beträgt die Einzeldosis 10 bis max. 20 mg.

- **Eine Zulassung besteht erst ab dem 12. Lebensjahr, bei Verwendung unter dieser Altersgrenze müssen die Eltern darauf gesondert hingewiesen werden.**

Metoclopramid und Domperidon sind derzeit in Deutschland die einzigen beiden Medikamente mit (bei Kindern eingeschränkter) Zulassung zur prokinetischen Therapie. Bezogen auf die zahlenmäßig relevanteste Indikation zu ihrem Einsatz, dem gastroösophagealen Reflux, besteht anhand der publizierten Studien kein überzeugender Wirksamkeitsnachweis (Pritchard et al. 2005; Rudolph et al. 2001; Vandenplas et al. 2000).

### 47.3.3 Cisaprid

Auch wenn das Medikament aufgrund von Arzneimittelnebenwirkungen vom Markt genommen wurde und nicht mehr erhältlich ist, erfolgt die Darstellung hier, da wichtige Aspekte möglicher prokinetischer Medikamente und ihres potenziellen Nebenwirkungsspektrums gut beschrieben werden können.

Cisaprid wirkt durch eine postganglionäre **5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor-Stimulation** durch eine vermehrte Freisetzung von Acetylcholin im Plexus myentericus prokinetisch (De Ponti 2004; Shulman et al. 1999; Vandenplas et al. 2000).

Seit Juli 2000 ruht die Zulassung dieser auch in der Pädiatrie mit mehreren Studien untersuchten Substanz in Deutschland ebenso wie in den USA und zahlreichen anderen Ländern.

**Indikationsgebiete** waren insbesondere die Behandlung der leichten bis mittelschweren gastroösophagealen Refluxkrankheit, postoperativer und anderer komplexer Motilitäts-

störungen, des distalen intestinalen Obstruktionssyndroms bei Patienten mit zystischer Fibrose, und in hohen Dosen auch der Obstipation (American Gastroenterological Association 2004; Rudolph et al. 2001; Shulman et al. 1999; Vandenplas et al. 2000).

Der Grund für die Maßnahme der Arzneimittelbehörden liegt in der Tatsache, dass aufgrund der Verstoffwechslung der Substanz über das Zytochrom-P<sub>450</sub>-System sowie der auch bestehenden Eigenschaft eines Klasse-III-Antiarrhythmikums (Kaliumkanalblocker) potenziell schwerwiegende **kardiale Nebenwirkungen** auftreten könnten (z. B. Torsade-de-pointes-Tachykardien). Insbesondere ein vorbestehendes Long-QT-Syndrom oder die gleichzeitige Einnahme von Substanzen, die auch über Zytochrom P<sub>450</sub> verstoffwechselt werden (Makrolidantibiotika, Antihistaminika, Azolantimykotika) erhöhen das Risiko für das Auftreten der beschriebenen möglichen Nebenwirkungen.

Cisaprid wurde vor dem Ruhen der Zulassung international sehr häufig eingesetzt (bis 1998 geschätzte 140 Mio. Therapiezyklen), bei korrekter Dosierung und Beachtung der Kontraindikation hinsichtlich Arzneimittelwechselwirkungen war das Medikament sicher. Da bis dato Cisaprid das für pädiatrische Patienten am besten untersuchte Prokinetikum und zumindest dem Metoclopramid und dem Domperidon in der Wirksamkeit überlegen ist, hatten sich sowohl die europäischen als auch die nordamerikanischen pädiatrisch-gastroenterologischen Expertengremien dafür ausgesprochen, die Substanz mit entsprechender Aufklärung und Sicherheitshinweisen weiter verfügbar zu halten (Shulman et al. 1999; Vandenplas et al. 2000).

Mehrere groß angelegte internationale Wiederzulassungsstudien, die sowohl für den Wirksamkeits- als auch für den Sicherheitsnachweis von der EMEA (European Medicines Agency) und der US-amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) gefordert worden waren, wurden kurz vor ihrem Start ohne Angabe von spezifischen Gründen durch die Herstellerfirma gestoppt, so dass Cisaprid derzeit nicht mehr eingesetzt werden kann.

### 47.3.4 Erythromycin

Das aus 22 Aminosäuren bestehende Peptid **Motilin** wird durch enterochromaffine Zellen des Dünndarms im Fastenzustand zyklisch freigesetzt. Seine Bindung an den spezifischen Rezeptor, der in enterischen Neuronen des Duodenums und des Kolons exprimiert wird (Feighner et al. 1999), löst interdigestive, antroduodenale Kontraktionen der Phase III aus und führt zur Magenentleerung und zu einer Stimulation der Motilität des oberen Dünndarms. Der Druck im unteren Ösophagusphinkter wird erhöht, ebenso kommt es zu Kontraktionen der Gallenblase.

Auch das strukturell nicht mit dem Motilin verwandte Makrolidantibiotikum Erythromycin wirkt über eine **Stimulation des Motilinrezeptors** prokinetisch (American Gastroenterological Association 2004; Curry et al. 2001, 2004; Dhir u. Richter 2004).

Dass insbesondere die **prokinetische Wirkung auf den Magen** im Sinne der Beschleunigung und Verbesserung der Magenentleerung klinisch relevant und gut messbar ist, zeigen der Einsatz von Erythromycin bei der Kapselendoskopie (Leung et al. 2005) bzw. vor/bei Endoskopien bei akuten Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes (Frossard et al. 2002). Die Einnahme von Erythromycin verkürzte bei Kapselendoskopien die Magenpassage im Mittel von 70 auf 17 min, bei unveränderter Dünndarmpassagezeit. Die Verwendung bei akuten Blutungssituationen verbesserte die Untersuchungsbedingungen und -zeit signifikant, ein „blutfreier“ Magen fand sich bei 82 % der behandelten Patienten und nur bei 33 % der Kontrollpatienten. Ein vergleichbar messbar positiver Effekt auf die Kolonmotilität durch Erythromycin wurde bisher nicht nachgewiesen.

Pädiatrische Studien bezüglich der Anwendung von Erythromycin wurden bei Früh- und Neugeborenen und Säuglingen zur Verbesserung der Nahrungsverträglichkeit bzw. Beschleunigung des Nahrungsaufbaus durchgeführt (Curry et al. 2001, 2004; Ng u. Shah 2008; Patole et al. 2005). Die Dosisbereiche schwankten dabei jeweils zwischen sog. prokinetischen Dosen (1–3 mg/kg KG/Dosis, 3- bis 4-mal/Tag) und „antibiotischen“ Dosen von bis zu 15 mg/kg KG alle 8 h, die Applikation erfolgte entweder p.o. oder i.v. Aufgrund der Heterogenität sowohl der Patienten als auch der Dosis kommen die jüngsten Metaanalysen (Ng u. Shah 2008; Patole et al. 2005) zur **Verwendung in der Neonatologie** zu einer zurückhaltenden Beurteilung des Einsatzes in dieser Phase, da keine gesicherten Daten und keine klare Nutzen-Risiko-Analyse vorliegen.

Wenige, meist unkontrollierte Daten sind hinsichtlich der Therapie **postoperativer Motilitätsstörungen** bei Kindern publiziert worden. Die einzige kontrollierte und randomisierte Studie (Curry et al. 2004) an 62 Säuglingen (32 Verum-, 30 Kontrollpatienten), die aufgrund einer Gastroschisis operiert wurden, ergab für 4-mal 3 mg/kg KG keine Beschleunigung des postoperativen Nahrungsaufbaus (primärer Messparameter: Erreichen von 150 ml Nahrung/kg KG/24 h). Dies steht in Gegensatz zu den zuvor veröffentlichten positiven, kleinen Fallserien (Übersicht bei Curry et al. 2001) und zu Studien an Erwachsenen, bei denen Erythromycin die postoperative Magenmotilität günstig beeinflusst. Bei erwachsenen Patienten mit Gastroparese konnte aktuell gezeigt werden, dass niedrig dosiertes Erythromycin p.o. (50–100 mg, 3-mal/Tag) eine hohe frühe Erfolgsrate hat (83 %) und dass bei einer Langzeitbehandlung von im Mittel 11 Monaten zwei Drittel der Patienten eine Besserung erfuhren (Dhir u. Richter 2004).

Zu den aus der Verwendung als Antibiotikum gut bekannten **Nebenwirkungen** des Erythromycins gehören Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, die gut durch die Motilinrezeptorinteraktion zu erklären sind. Daneben wurde bei Neugeborenen als Komplikation der Erythromycingabe in antibiotischer Dosis die Entwicklung einer hypertrophen Pylorusstenose beobachtet. Darüber hinaus sind einige Fälle von unreifen Frühgeborenen beschrieben worden, bei denen es in Folge einer antibiotischen i.v.-Therapie mit Erythromycin zu schweren Arrhythmien mit Todesfolge gekommen ist

(Übersicht: Curry et al. 2001). Als seltene Nebenwirkungen werden eine medikamenteninduzierte Hepatitis oder auch Anaphylaxie angegeben. Kritisch erscheint der Punkt der möglichen Induktion von antibiotischen Resistenzen durch die Verabreichung von Erythromycin in „subantibiotischer“ Dosis und ggf. auch über längere Zeit.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bei eingeschränkter Datenlage Erythromycin in einer Dosis von 1–3 mg/kg KG pro Einzeldosis, i.v. oder p.o., eine Option für eine effektive prokinetische Therapie mit dem Ziel der Beeinflussung der antroduodenalen Motilität darstellt. Weitere, insbesondere pädiatrische Studien sind erforderlich, ein Motilinagonist ohne antibiotische Wirkung wäre wünschenswert.

### 47.3.5 Serotonergika: Alosetron, Tegaserod und Prucaloprid

In den enterochromaffinen Zellen der intestinalen Mukosa befinden sich ca. 90 % des im Körper vorhandenen **Serotonins** (alternativ auch als 5-Hydroxytryptamin bzw. 5-HT bezeichnet; De Ponti 2004). Es wirkt im Darm als Neurotransmitter an enterischen Neuronen und ist außerdem ein Signalmolekül mit bisher noch nicht völlig aufgeklärten Effekten auf die glatte Muskulatur und die Enterozyten. Für die gastrointestinale Motilität sind Rezeptoren der Subgruppen 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>4</sub> und 5-HT<sub>7</sub> von Bedeutung, und daneben auch der Serotoninwiederaufnahmemechanismus, der von bestimmten Antidepressiva beeinflusst wird. Das ZNS ist das andere Organsystem, in dem Serotonin große funktionelle Bedeutung hat. Serotonergika können daher sowohl gastrointestinale als auch zentrale Wirkungen zeigen (s. auch Metoclopramid). Aufgrund der zahlreichen Angriffspunkte und potenzieller Wirkmechanismen gilt die Beeinflussung des Serotoninstoffwechsels für die prokinetische Therapie als „vielversprechend“ (De Ponti 2004).

**Alosetron** ist ein 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist, der von der FDA in den USA eingeschränkt zugelassen ist zur Therapie des schweren, therapierefraktären Reizdarmsyndroms vom Durchfalltyp bei Frauen. In Studien war Alosetron bei dieser Indikation dem Placebo überlegen, bei 25 % der Behandelten trat als Nebenwirkung Obstipation auf. Zwischenzeitlich war die Zulassung zurückgezogen worden, da mit einer Häufigkeit von 1 : 700 bis 1 : 1000 als schwere Nebenwirkung ischämische Kolitiden auftraten.

**Tegaserod** und **Prucaloprid** sind wie Cisaprid (s. oben) 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor-Agonisten, dabei zeigt Prucaloprid die höchste Rezeptorselektivität. Die Stimulation dieses Rezeptors führt im Gastrointestinaltrakt zur Stimulation der Motilität und zur Steigerung der intestinalen Flüssigkeitssekretion. Die Substanzen beschleunigen die Magenentleerung und die Dünn- und speziell auch die Dickdarmtransitzeit. Die Zulassung des Tegaserod bestand für die vorübergehende Therapie des Reizdarmsyndroms vom Obstipationstyp bei Frauen, das Medikament wurde jedoch wegen des Verdachts der Auslösung kardiovaskulärer Nebenwirkungen vom Markt genommen. Die publizierten pädiatrischen Erfahrungen (Furlano

et al. 2004; Liem et al. 2008) sind gering: In Abstract-Form wird der erfolgreiche Einsatz der Substanz über 4 Wochen bei 4 Mädchen (11 Monate, 12 Jahre, 2-mal 14 Jahre) mit jeweils hartnäckiger Obstipation beschrieben. Außerdem ist eine monozentrische Erfahrung über die Verwendung bei 77 Patienten, die im Mittel 10 Jahre alt waren, publiziert (Liem et al. 2008). Es wurden insbesondere eine Erhöhung der Stuhlfrequenz bei obstipierten Patienten beschrieben, andere Patienten profitierten durch eine Besserung ihrer Bauchschmerzen bzw. ihres Meteorismus. Prucaloprid (Camilleri et al. 2008) ist für die Behandlung der Obstipation bei Frauen zugelassen, pädiatrische Erfahrungen sind bisher nicht publiziert.

## Literatur

### Literatur zu Abschn. 47.1

- Atkinson P, Joubert G, Barron A et al. (1995) Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in paediatric transplant patients. *Lancet* 345: 894–896
- Aw MM, Brown NW, Itsuka T et al. (2003) Mycophenolic acid pharmacokinetics in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl* 9: 383–388
- Baert F, Noman M, Vermeire S et al. (2003) Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 348: 601–608
- Barama A, Perner F, Beauregard Zollinger L, Prestele H; Neoral Phase IV Study Group (2000) Absorption profiling of cyclosporin therapy for de novo kidney transplantation: A prospective randomized study comparing sparse sampling to trough monitoring. *Transplantation* 69: S162
- Benchimol EI, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH (2009) Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD002913
- Brown NW, Aw MM, Mieli-Vergani G, Dhawan A, Tredger JM (2002) Mycophenolic acid and mycophenolic acid glucuronide pharmacokinetics in pediatric liver transplant recipients: effect of cyclosporine and tacrolimus comedication. *Ther Drug Monit* 24: 598–606
- Cacciarelli TV, Reyes J, Jaffe R et al. (2001) Primary tacrolimus (FK506) therapy and the long-term risk of post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 5: 359–364
- Cezard JP, Nouaili N, Talbot C et al. (2003) A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 36: 632–636
- Chiba K, Yanagawa Y, Masubuchi Y et al. (1998) FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. I. FTY720 selectively decreases the number of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing. *J Immunol* 160: 5037–5044
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. (2007) Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 132: 52–65
- Connell WR, Kamm MA, Dickson M et al. (1994) Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 343: 1249–1252
- Cox KL, Lawrence Miyasaki LS, Garcia Kennedy R et al. (1995) An increased incidence of Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disorder in young children on FK506 after liver transplantation. *Transplantation* 59: 524–529
- Drini M, Prichard PJ, Brown GJ, Macrae FA (2008) Hepatosplenic T-cell lymphoma following infliximab therapy for Crohn's disease. *Med J Aust* 189: 464–465
- Eidelwein AP, Cuffari C, Abadom V, Oliva-Hemker M (2005) Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 11: 213–218
- Escher JC (2004) Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16: 47–54
- Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT et al. (2003) Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 124: 917–924
- FDA Drug Safety Communication (2011) Safety review update on reports of hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm>. Zugegriffen 14 April 2011
- Fellermann K, Steffen M, Stein J et al. (2000) Mycophenolate mofetil: lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 14: 171–176
- Friesen CA, Calabro C, Christenson K et al. (2004) Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39: 265–269
- Ganschow R, Melter M, Wallot M et al. (2007) Maintained efficacy with steroid minimization in pediatric liver transplant recipients with basiliximab (Simulect) induction therapy: a German multicenter randomized 12-month trial. *Pediatr Transplant* 11: 36
- Gregorio GV, Portmann B, Reid F et al. (1997) Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 25: 541–547
- Grothues D, Strassburg A, Knoppke B et al. (2003) Riesenzellhepatitis in Assoziation mit autoimmunhämolytischer Anämie und Immuntrombopenie – Erfolgreiche Remissionserhaltung unter einer Therapie mit Mycophenolat Mofetil (MMF). In: Behrens R, Deutsch J (Hrsg) *Symposia Abstracts*. sps Publications, Eustis, p 92
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. (2006) Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 130: 323–333
- Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG (2001) Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 48: 97–102
- Herfarth H, Obermeier F, Andus T et al. (2002) Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 97: 2688–2690
- Hyams J, Crandall W, Kugathasan S et al. (2007) Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 132: 863–873
- Jack T, Maecker B, Lehnhardt A et al. (2003) Lymphoproliferative disorders in pediatric solid organ recipients: a retrospective analysis from the Medical School Hannover from 1990 to 2002. *Nephrol Dial Transplant* 18: 828
- Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS et al. (2005) Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis* 11: 442–446
- Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Napoli KL, Kahan BD (1998) The effects of relative timing of sirolimus and cyclosporine microemulsion formulation coadministration on the pharmacokinetics of each agent. *Clin Pharmacol Ther* 63: 48–53

- Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D et al. (2005) The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int* 25: 406–410
- Kelly D, Jara P, Rodeck B et al. (2004) Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. *Lancet* 364: 1054–1061
- Kooros K, Katz AJ (2004) Infliximab therapy in pediatric Crohn's pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 10: 417–420
- Kovarik JM, Gridelli BG, Martin S et al. (2002) Basiliximab in pediatric liver transplantation: a pharmacokinetic-derived dosing algorithm. *Pediatr Transplant* 6: 224–230
- Levy GA, Lake JR, Beauregard Zollinger L, Prestele H; Neoral Phase IV Study Group (2000) Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine blood level monitoring based on two-hour post-dose levels. *Transplantation* 69: S387
- Lindholm A, Kahan BD (1993) Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 54: 205–218
- Longhi MS, MaY, Bogdanos DP et al. (2004) Impairment of CD4(+) CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol* 41: 31–37
- Lugering A, Schmidt M, Lugering N et al. (2001) Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 121: 1145–1157
- Mamula P, Markowitz JE, Brown KA et al. (2002) Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 34: 307–311
- Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W et al. (2010) Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 139: 1198–1206
- McDiarmid SV (1998) The use of tacrolimus in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 26: 90–102
- McDiarmid SV, Colonna JO, Shaked A et al. (1993) Differences in oral FK 506 dose requirements between adult and pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 55: 1328–1332
- McDiarmid SV, Busuttill RW, Ascher NL et al. (1995) FK506 (tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation. Results from the U.S. Multicenter Trial. *Transplantation* 59: 530–536
- Melter M, Rodeck B (1998) Sieben Jahre Erfahrung mit Prograf bei lebertransplantierten Kindern in Hannover. In: Burdelski M, Neuhaus P (Hrsg) Tacrolimus – Eine neue Standardtherapie in der Lebertransplantation. Pabst, Lengerich, S 51–58
- Melter M, Rodeck B, Kardorff R et al. (1996) Successful reconversion from tacrolimus to cyclosporine A Neoral in pediatric liver recipients. *Transplant Proc* 28: 2276–2278
- Melter M, Rodeck B, Kardorff R, Hoyer PF, Brodehl J (1997) Pharmacokinetics of cyclosporine in pediatric long-term liver transplant recipients converted from Sandimmun to Neoral. *Transpl Int* 10: 419–425
- Mieli-Vergani G, Bargiotta K, Samyn M, Vergani D (2005) Therapeutic aspects of autoimmune liver disease in children. In: Dienes HP, Leuschner U, Lohse AW, Manns MP (eds) Autoimmune liver diseases. Springer, Dordrecht, pp 278–282
- Neurath MF, Wanitschke R, Peters M et al. (1999) Randomised trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for treatment of chronic active Crohn's disease. *Gut* 44: 625–628
- Nielsen D, Briem-Richter A, Sornsakrin M et al. (2011) The use of everolimus in pediatric liver transplant recipients: first experience in a single center. *Pediatr Transplant* 15: 510–514
- Noe JD, Pfefferkorn M (2008) Short-term response to adalimumab in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 14: 1683–1687
- Oellerich M (2008) *Pharmaka (Drug monitoring) in Labor und Diagnose*. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1552–1568
- Pappas PA, Weppler D, Pinna AD et al. (2000) Sirolimus in pediatric gastrointestinal transplantation: the use of sirolimus for pediatric transplant patients with tacrolimus-related cardiomyopathy. *Pediatr Transplant* 4: 45–49
- Richardson PD, James PD, Ryder SD (2000) Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 33: 371–375
- Ridder L de, Escher JC, Bouquet J et al. (2004) Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric Crohn disease with and without fistulas in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39: 46–52
- Rosh JR, Oliva-Hemker M (2007) Infliximab use and hepatosplenic T cell lymphoma: questions to be asked and lessons learned. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44: 165–167
- Samaroo B, Samyn M, Buchanan C, Mieli-Vergani G (2006) Longterm daily oral treatment with prednisolone in children with autoimmune liver disease does not affect final adult height. *Hepatology* 44: 438 A
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S et al. (2001) Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 121: 1088–1094
- Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S et al. (2007a) Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 357: 228–238
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. (2007b) Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 56: 1232–1239
- Schubert M, Venkataramanan R, Holt DW et al. (2004) Pharmacokinetics of sirolimus and tacrolimus in pediatric transplant patients. *Am J Transplant* 4: 767–773
- Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otle AR, Steinhart AH (2008) Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD000296
- Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM (2010) Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* CD007698
- Sindhi R, Seward J, Mazariegos G et al. (2005) Replacing calcineurin inhibitors with mTOR inhibitors in children. *Pediatr Transplant* 9: 391–397
- Soltys KA, Mazariegos GV, Squires RH, Sindhi RK, Anand R (2007) Late graft loss or death in pediatric liver transplantation: an analysis of the SPLIT database. *Am J Transplant* 7: 2165–2171
- Strassburg A, Pfister E, Arning A et al. (2002) Basiliximab reduces acute liver allograft rejection in pediatric patients. *Transplant Proc* 34: 2374–2375
- Suzuki S (1999) FTY720: mechanisms of action and its effect on organ transplantation (review). *Transplant Proc* 31: 2779–2782
- Suzuki S, Enosawa S, Kakefuda T et al. (1996) A novel immunosuppressant, FTY720, with a unique mechanism of action, induces long-term graft acceptance in rat and dog allotransplantation. *Transplantation* 61: 200–205
- Tredger JM, Brown NW, Adams J et al. (2004) Monitoring mycophenolate in liver transplant recipients: toward a therapeutic range. *Liver Transpl* 10: 492–502
- Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR et al. (2003) Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 124: 1774–1785

- Wei SZ, Liu TH, Wang DT et al. (2005) Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma. *World J Gastroenterol* 11: 3729–3734
- Wewer V, Riis L, Vind I et al. (2006) Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 42: 40–45
- Wyneski MJ, Green A, Kay M, Wyllie R, Mahajan L (2008) Safety and efficacy of adalimumab in pediatric patients with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47: 19–25
- Younes BS, McDiarmid SV, Martin MG et al. (2000) The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 70: 94–99

#### Literatur zu Abschn. 47.2

- Crone J, Granditsch G, Huber WD et al. (2003) *Helicobacter pylori* in children and adolescents: increase of primary clarithromycin resistance, 1997–2000. *JPGN* 36: 368–371
- Diemert DJ (2006) Prevention and self-treatment of traveler's diarrhea. *Clin Microbiol Rev* 19: 583–594
- Dupont HL (2007) Therapy for and prevention of traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis* 45: S78–84
- Gerard L, Garey KW, DuPont HL (2005) Rifaximin: a nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 3: 201–211
- Gold BD, Colletti RB, Abbott M et al. (2000) Medical position statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment *JPGN* 31: 490–497
- Isaacs KL, Sartor RB (2004) Treatment of inflammatory bowel disease with antibiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 33: 335–345
- Itkin M, DeLegge MH, Fang JC et al. (2011) Multidisciplinary practical guidelines for gastrointestinal access for enteral nutrition and decompression from the Society of Interventional Radiology and American Gastroenterological Association (AGA) Institute, with endorsement by Canadian Interventional Radiological Association (CIRA) and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). *Gastroenterology* 141: 742–765
- Jafri NS, Mahid SS, Minor KS et al. (2007) Meta-analysis: antibiotic prophylaxis to prevent peristomal infection following percutaneous endoscopic gastrostomy. *Aliment Pharmacol Ther* 25: 647–656
- Khurana R, Fischbach L, Chiba N, Veldhuyzen van Zanten S (2005) An update on anti-*Helicobacter pylori* treatment in children. *Can J Gastroenterol* 19: 441–445
- Lipp A, Lusardi G (2006) Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. *Cochrane Database Syst Rev* CD005571
- Muniyappa P, Gulati R, Mohr F, Hupertz V (2009) Use and safety of rifaximin in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 49: 400–404
- Parashar A, Arya R (2005) Nitazoxanide. *Indian Pediatr* 42: 1161–1165
- Robins GW, Wellington K (2005) Rifaximin: a review of its use in the management of traveller's diarrhoea. *Drugs* 65: 1697–1713
- Schwarzer A, Urruzuno P, Iwańczak B et al. (2011) New effective treatment regimen for children infected with a double-resistant *Helicobacter pylori* strain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52: 424–428
- Sharma VK, Howden CW (2000) Meta-analysis of randomized, controlled trials of antibiotic prophylaxis before percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am J Gastroenterol* 95: 3133–3136
- Shen B, Lashner BA (2005) Pouchitis: a spectrum of diseases. *Curr Gastroenterol Rep* 7: 404–411
- Steffen R, Sack DA, Riopel L (2003) Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol* 98: 1073–1078
- #### Literatur zu Abschn. 47.3
- American Gastroenterological Association (2004) Technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 127: 1592–1622
- Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L (2008) A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 358: 2344–2354
- Chicella MF, Batres LA, Heesters MS, Dice JE (2005) Prokinetic drug therapy in children: a review of current options. *Ann Pharmacother* 39: 706–711
- Curry JI, Lander TD, Stringer MD (2001) Review article: erythromycin as a prokinetic agent in infants and children. *Aliment Pharmacol Ther* 15: 595–603
- Curry JI, Lander AD, Stringer MD; BAPS Multicentre Research Committee (2004) A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the prokinetic agent erythromycin in the post-operative recovery of infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 39: 565–569
- De Ponti F (2004) Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. *Gut* 53: 1520–1535
- Dhir R, Richter JE (2004) Erythromycin in the short- and long-term control of dyspepsia symptoms in patients with gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* 38: 237–242
- Feighner RS, CP Tan, K McKee (1999) Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system. *Science* 284: 2184–2188
- Frossard JL, Spahr L, Queneau PE et al. (2002) Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 123: 17–23
- Furlano RI, Sidle MA, Beglinger C (2004) Tegaserod: a prokinetic agent for the treatment of chronic functional constipation in children? *JPGN* 39(Suppl 1): S233
- Leung WK, Chan FKL, Fung SSL et al. (2005) Effect of oral erythromycin on gastric and small bowel transit time of capsule endoscopy. *World J Gastroenterol* 31: 4865–4868
- Liem O, Mousa HM, Benninga MA, Di Lorenzo C (2008) Tegaserod use in children: a single-center experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46: 54–58
- Ng E, Shah VS (2008) Erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 16: CD001815
- Patole S, Rao S, Doherty D (2005) Erythromycin as a prokinetic agent in preterm neonates: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90: F301–306
- Pritchard DS, Baber N, Stephenson T (2005) Should domperidone be used for the treatment of gastroesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br J Clin Pharmacol* 59: 725–729
- Rudolph CD, Lynnette JM, Liptak GS et al. (2001) Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *JPGN* 32(S2): 1–31
- Shulman RJ, Boyle JT, Colletti RB et al. (1999) The use of cisapride in children. *JPGN* 28: 529–533
- Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E et al. (2004) Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 19: 379–390
- Vandenplas Y; the ESPGHAN Cisapride Panel (2000) Current pediatric indications for cisapride. *JPGN* 31: 480–489
- Vandenplas Y, Rudolph CD et al. (2009) Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepato-

logy, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN).  
JPGN 49: 498–547

Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR (1999) Fundamentals of neurogastroenterology. Gut 45 (SII): 6–16