

# MedReview

JOURNAL FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE 14-2011

14. bis 17. 9. 2011 in Leipzig  
Gastroenterologie Viszeralchirurgie  
Viszeralmedizin 2011

Burning Questions: Der alte Patient

Lebererkrankungen

Neue therapeutische Zielmoleküle

# Nicht nur für die Ausbildung



KENNETH R. DEVAULT, Mayo Clinic College of Medicine, Jacksonville, FL, USA, und DAVID E. FLEISCHER, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, USA (Hrsg.)

## Practical Gastroenterology and Hepatology

### Esophagus and Stomach

2010. 472 Seiten, 95 Abbildungen, davon 73 in Farbe, 65 Tabellen. Gebunden.  
ISBN: 978-1-4051-8273-7  
€ 119,-

- umfassendes Referenzwerk in drei Bänden für Mediziner in der Ausbildung, Assistenzärzte im Bereich Gastroenterologie und Hepatologie sowie Gastroenterologen in den USA, die sich alle zehn Jahre neu zertifizieren lassen müssen
- jeder Band didaktisch gut aufbereitet und einem bestimmten Thema gewidmet: Erkrankungen der Leber und Galle, Dünn- und Dickdarm, Speiseröhre und Magen
- mit Beiträgen weltweit anerkannter Experten auf dem jeweiligen Gebiet
- präsentiert Grundlagen und Inhalte in übersichtlicher und prägnanter Form (Themenboxen, durchgängig in Farbe)
- dient als Vorbereitung auf Abschlussprüfungen oder als Repetitorium im Rahmen von Neuzertifizierungen

SUNANDA V. KANE, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA, und MICHAEL B. WALLACE, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA (Hrsg.)

## Practical Gastroenterology and Hepatology

### Small and Large Intestine and Pancreas

2010. Ca. 544 Seiten, ca. 113 Abbildungen, davon 45 in Farbe, ca. 74 Tabellen. Gebunden.  
ISBN: 978-1-4051-8274-4  
€ 119,-

KEITH D. LINDOR, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA, und HUGO E. VARGAS, Mayo Clinic College of Medicine, Phoenix, AZ, USA (Hrsg.)

## Practical Gastroenterology and Hepatology

### Liver and Biliary Disease

2010. Ca. 424 Seiten, ca. 91 Abbildungen, davon 26 in Farbe, ca. 50 Tabellen. Gebunden.  
ISBN: 978-1-4051-8275-1  
€ 119,-

**Das Set in drei Bänden zu einem Vorzugspreis von € 300,-**

Wiley-VCH  
Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim  
Fax: +49 (0)6201 606 184  
e-Mail: service@wiley-vch.de • www.wiley-vch.de

 **WILEY-VCH**

**Herausgeber und Verlag:**

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rotherstraße 21

10245 Berlin

Telefon 030 / 47 03 14-32

Telefax 030 / 47 03 14-44

medreview@wiley.com

www.blackwell.de

**Chefredaktion:**

Alexandra Pearl

**Redaktion und Berichte:**

Elke Klug

**Anzeigenleitung:**

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rita Mattutat

Tel.: 030 / 47 03 14-30

Fax: 030 / 47 03 14-44

rita.mattutat@wiley.com

**Verlagsrepräsentanz für Anzeigen,**

**Sonderdrucke und Sonderausgaben:**

Kerstin Kaminsky

Bornfelsgasse 13

65589 Hadamar

Tel.: 06433 / 94 90 935

Fax: 06433 / 94 90 936

kerstin.kaminsky@t-online.de

**Produktion:**

Schröders Agentur, Berlin

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm. Für ihren Inhalt sind allein die jeweiligen Autoren bzw. Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

z.Zt. gültige Anzeigenpreisliste 12/2011

Nr. 14, 12. Jahrgang, November 2011

ISSN 1615-777X (Printversion)

ISSN 1616-8496 (Onlineversion)

ZKZ 52915

Einzelpreis: € 13,- zzgl. Mwst.

Abonnement: € 140,- zzgl. Mwst.



IWW – Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e.V.  
3/2011

www.medreviews.de

WILEY-BLACKWELL

**INHALT**

Gelebte Interdisziplinarität  
**Viszeralmedizin 2011 – Schulterschluss der Spezialisten** ..... 2

Helicobacter pylori-Infektion:  
**Resistenzadaptierte Therapie – Die Sicht des Klinikers**  
Wolfgang Fischbach ..... 4

GI-Blutung:  
**PPI vor oder nach Sicherung der Blutungsquelle?**  
Uwe Seitz ..... 5

Neurogastroenterologie bei internistischen Krankheitsbildern  
**Diabetes mellitus und Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt**  
Jutta Keller ..... 6

Stoffwechselerkrankungen Leber  
**Hämochromatose: Neue Therapieansätze – was können sie wirklich?**  
Uta Merle ..... 8

Alkohol und Folgekrankheiten  
**Pharmakokinetische Folgen chronischen Alkoholkonsums**  
Dirk Theile ..... 10

Burning Questions: Der alte Patient  
**Lebererkrankungen im Alter weniger aggressiv behandeln?**  
Silke Cameron ..... 11

Für die Praxis  
**Neue Medikamente in der Gastroenterologie**  
Ahmed Madisch ..... 14

Aktuelle nichtchirurgische Therapie  
**Kurzdarm-Syndrom bei Kindern**  
Andreas Busch ..... 16

Problemkeime in Klinik und Praxis  
**ESBL-Bildner**  
Stefan Hagel ..... 17

Molekulare Medizin und translationale Forschung  
**Neue therapeutische Zielmoleküle bei CED**  
Jan Wehkamp ..... 19

Große Auswahl, fehlende Klassifikation  
**Netze in der Hernienchirurgie – worauf ist zu achten**  
Joachim Conze ..... 21

**SONDERBERICHTE**

Colitis ulcerosa  
**Mit Mesalazin in Retardform die Chance auf Remission nutzen!**  
Interview mit Prof. Dr. med. Stefan Schreiber ..... 22

Problemlösung bei chronischer Obstipation  
**Prucaloprid: Nervenkitzel im Darm** ..... 23

**AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE**

Flower Power für den Gastroenterologen  
**Evidenz zur Phytotherapie bei funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen erbracht** ..... 25

**MEDNEWS**

Forscher haben den Wirkort eines Zellgiftes „hypervirulenter“ Darmbakterien identifiziert  
**Giftwirkung von Darmbakterien aufgeklärt** ..... 15

Titelbild: © beerkoff - Fotolia.com



# Gelebte Interdisziplinarität

## Viszeralmedizin 2011 – Schulterchluss der Spezialisten

Mit der „Viszeralmedizin 2011“ vereinten die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), deren Sektion gastroenterologische Endoskopie und die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) bereits zum fünften Mal ihre Fachtagungen. Mehr als 4000 Teilnehmer waren in diesem Jahr vom 14. bis 17. September der Einladung nach Leipzig gefolgt, um sich über den neuesten wissenschaftlichen Kenntnisstand im Fachgebiet und angrenzenden Disziplinen zu informieren.

„Wenn wir Erkrankungen in unserem extrem umfassenden Fachgebiet optimal behandeln wollen, müssen Gastroenterologen und Chirurgen als dessen Hauptträger eng zusammenarbeiten und dabei zahlreiche weitere Disziplinen einbinden. Denn aufgrund der vielfältigen Genese gastroenterologischer Erkrankungen geht die Interdisziplinarität weit über Gastroenterologie und Chirurgie hinaus. Sie braucht das ständige Miteinander von Radiologie, Pathologie, Immunologie und anderen Disziplinen“, betonte DGVS-Kongresspräsident Professor Dr. med. Peter Malfertheiner, Magdeburg. Er verantwortete den Kongress gemeinsam mit DGAV-Präsident Professor Dr. med. Michael Betzler, Essen, und Privatdozent Dr. med. Siegbert Faiss, Vorsitzender der Sektion Endoskopie aus Hamburg.

### Retrospektiv hatte MedReview Gelegenheit zu einem Gespräch mit Prof. Malfertheiner mit einem kurzen Resümee:

» Herr Professor Malfertheiner, auf dem Leipziger Kongress wurde oft von „neuen Visionen zur Entwicklung des Fachgebietes“ gesprochen. Quo Vadis Viszeralmedizin?



Prof. Malfertheiner

Im Rahmen des diesjährigen Kongresses der Viszeralmedizin wurde eine Reihe von visionären Gedanken angesprochen und diskutiert, die insbesondere das Disziplinen-übergreifende Zusammenwachsen der

Gastroenterologie, Chirurgie und interventionellen Radiologie betraf. U. a. wurde dabei auch über die Möglichkeit neuer curriculärer Bausteine für die Erlangung der Spezialisierung in der Viszeralmedizin nachgedacht.

» Von welchen Entwicklungen/Innovationen/Fortschritten sind Sie persönlich besonders beeindruckt?

Besonders beeindruckt bin ich von den zahlreichen neuen Molekülen, die sich für die Behandlung der Virushepatitiden in fortgeschrittenen Stadien der Entwicklung und klinischen Anwendbarkeit befinden.

Gleichermaßen gilt das auch für die Entwicklung von Biologika und auf bestimmte Moleküle ausgerichtete Behandlungen von Patienten mit malignen Tumoren im Gastrointestinaltrakt. Ein Gebiet, das, obwohl es sich noch in den Kinderschuhen befindet, in den nächsten Jahren zunehmende Bedeutung gewinnen wird, ist das Darmmikrobiom mit seinen vielfältigen Interaktionen und Bedeutung für den Immunstatus und die Stoffwechselfvorgänge im menschlichen Organismus.

» Gibt es schon eine Resonanz zum Kongress von Teilnehmern – zu neuen Formaten, der Einbindung junger Kollegen in die Hauptsitzungen, den vielen interdisziplinären Angeboten, dem Kongressort?

Insgesamt haben wir sehr viele positive Rückmeldungen bekommen, wobei insbesondere den Fortbildungsmodulen mit hoher Interaktivität (z. B. Fallszenarien) und der kompakten Kenntnisvermittlung (Burning Questions) Lob gezollt wurde. Auch die speziellen Angebote für Nachwuchskliniker und -forscher sind auf hohe Zustimmung gestoßen. Der Kongressort Leipzig wurde sehr gut angenommen.

» Ist die (für den Patienten sicherlich dienliche) Interdisziplinarität nicht manchmal eher aufwändiger und komplizierter als effizienzsteigernd?

Interdisziplinäres Fachwissen ist für die optimale Versorgung des einzelnen Patienten unumgänglich, aber die Führung des Patienten muss immer in der Hand eines einzelnen verantwortungsvollen Arztes bleiben. D. h. die Spezialisierung muss einerseits vor-

angetrieben werden, aber andererseits sich aus ihrem „trennenden“ Element herauslösen und zur Erzielung des Fortschritts in der Einheit der Fürsorge für den Kranken wiederfinden. Wichtig dabei ist, dass der Patient sich nicht im Kommunikationsdschungel der Interdisziplinarität verlieren darf.

» Nicht nur in Ihrer Fachgruppe gibt es Nachwuchsprobleme – „Ärztemangel“ in Deutschland. Wie kann man Begeisterung für ein Fach wecken, so lange keine klare Linie erkennbar ist zwischen den vielfältigen medizinischen Möglichkeiten und den „klammen“ ökonomischen Rahmenbedingungen (wenig attraktiven Arbeitsbedingungen), die vor einem Job im Medizinbetrieb eher abschrecken?

Nach wie vor ist die beste Motivation für die jungen Ärzte die Vorbildfunktion ihrer akademischen/klinischen Lehrer und eine ernsthaft ausgefüllte Rolle der klinischen Lehrer in ihrer Verantwortung als Mentoren. Für den ärztlichen Nachwuchs entwickelten die Veranstalter dieser Jahrestagung spezielle „Newcomer-Events“ und konnten damit jungen Ärzten durch neue Formate auf optimale Weise Wissen vermitteln und so dazu beitragen, sie für das Fach zu begeistern.

» Wie wird während Ausbildung der Komplexität der Problemstellungen und den zunehmenden Anforderungen im ärztlich-chirurgischen Berufsfeld, die über die fachliche Kompetenz hinausgehen, Rechnung getragen?

Dies geschieht im Augenblick in sehr individueller Form in den einzelnen klinischen Einrichtungen. Entscheidend für die Aus- und Weiterbildung ist, die vom einzelnen Patienten ausgehende Fragestellung mit den heutigen Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie zielgerichtet zu verbinden. In den klinischen Visiten und speziellen Seminaren wird dieser wichtigen Aufgabe am besten nachgegangen.

Vielen Dank für das Gespräch.  
Die Fragen stellte Elke Klug.

**Umfangreiches wissenschaftliches Programm**

Das Programm hielt für alle beteiligten Disziplinen Aktuelles aus der klinischen Praxis und der Grundlagenforschung bereit. „Der Kongress mit seinen hochinnovativen Formaten und Inhalten ermöglichte es allen Teilnehmern, miteinander und voneinander zu lernen“, so die drei Experten der beteiligten Fachgesellschaften.

„Viszeralmedizin 2011“ bot Ärzten in Klinik und Praxis beispielsweise TED-Sitzungen, in denen sie anhand von Fallszenarien interaktiv komplexe Diagnosen stellen konnten. Sitzungen zu „brennenden Fragen“ in der Gastroenterologie vermittelten in kurzen Statements neuestes Fachwissen für Spezialisten.

Innerhalb seiner großen thematischen Vielfalt ging es auf dem Kongress z. B. um neue therapeutische Ansätze bei Leberzellkrebs, chronisch entzündlicher Darmerkrankung oder auch Adipositas. Eine übergeordnete Rolle spielten die Zusammenhänge zwischen Ernährung, Darmflora und Gesundheit. Komplexe Diagnostik von Magen-Darm-Erkrankungen, Unterschiede in Vorsorge und Verlauf viszeralmedizinischer Erkrankungen bei Frau und Mann oder minimalinvasive Operationstechniken waren weitere Themen. So wurden z.B. Erfahrungen zum

„narbenlosen Operieren“ durch natürliche Körperöffnungen wie Mund, Dickdarm, Vagina und Harnröhre ausgetauscht.

**Priorisierung und Management im Krankenhaus**

Angesichts wachsender Zahlen von Krankenhauspatienten – in den vergangenen 20 Jahren ist in Deutschland die Zahl der Patienten um fast 20 % gestiegen – bei gleichzeitig sich verschärfenden finanziellen Rahmenbedingungen wurden auch gesundheitspolitische Fragen diskutiert. So wurden unter dem Thema „Priorisierung und Management im Krankenhaus“ die Erfordernisse eines optimalen Versorgungsmanagements diskutiert, damit die Patienten auch zukünftig trotz geringerer Kapazitäten bestmöglich behandelt werden können.

Für die z. B. hierzulande jährlich ca. 650 000 Operationen allein am Darm gibt es in der Viszeralchirurgie unterschiedliche Priorisierungsansätze. Dazu gehören beispielsweise Vorschläge der Zentralen Ethikkommission (ZEKO). „Diese Verfahren sind jedoch ohne kritische Überprüfung in die Diskussion eingebracht worden und verursachen lediglich Unsicherheiten in der Ärzteschaft“, konstatierte Professor Betzler. An dieser Stelle sei eine Überprüfung und Überarbeitung bisheriger Vorgaben unbedingt notwendig. Die

ZEKO empfiehlt, die Patientenversorgung nach einem 4-Stufen-Modell zu kategorisieren. Zunächst seien das Leben zu schützen und Schmerzen zu vermeiden. Danach seien der Ausfall von Organen und Körperfunktionen zu schützen und das Wohlbefinden zu gewährleisten. Schließlich muss der Arzt Körperfunktionen des Patienten stärken und verbessern. „Dieses System berücksichtigt jedoch nicht, welche medizinische Maßnahme im Einzelfall wirklich anzuraten ist und ob beispielsweise eine Wartezeit hinnehmbar ist“, kritisierte Professor Dr. med. Joachim Jähne, Hannover. Der Experte rät dazu, dieses Stufenmodell – auch auf der Basis der Erfahrungen anderer Länder – zu verfeinern und in ein Punktesystem zu überführen. Je höher die Punktzahl, desto dringlicher die Therapie. So könne der Arzt den zeitlich notwendigen Behandlungsrahmen einschätzen und mithilfe dieser Vorgabe über angemessene Therapien befinden – z. B. ob eine OP notwendig ist und dem Patienten wirklich hilft, um somit dem Problem begrenzter finanzieller Mittel gerecht zu werden. Außerdem gelte es, Patientenwünsche und eine eventuelle finanzielle Selbstbeteiligung zu berücksichtigen, so Jähne. Auch müssen interdisziplinäre Kosten-Nutzen-Studien in Zusammenarbeit mit anderen Fachgesellschaften noch tiefere Kenntnis bringen.



Das CongressCenterLeipzig ist in eine Parklandschaft eingebettet und verbindet höchste architektonische und ästhetische Ansprüche mit modernster Multimedia- und Telekommunikationstechnologie.



Mehr als 4000 Teilnehmer ließen sich registrieren, die Damen am Anmelde-Counter hatten viel zu tun.



Die umfangreiche Industrieausstellung mit 113 Ständen bot an allen Kongress-tagen reichlich Gelegenheit, sich über neueste Entwicklungen und Trends in der pharmazeutischen Industrie und Medizintechnik zu informieren.



Kongresspause – Zeit, das schöne Spätsommerwetter in der Parklandschaft des CCL zu nutzen.





Prof. Dr. med. Wolfgang Fischbach

# Helicobacter pylori-Infektion: Resistenzadaptierte Therapie – Die Sicht des Kliniklers

Wolfgang Fischbach, Aschaffenburg

Die Deutsche S3 Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ hat sich in einer eigenen Arbeitsgruppe mit dem Thema Resistenzlage und Resistenztestung und den sich daraus für die Diagnostik und Therapie der Helicobacter pylori Infektion ergebenden Konsequenzen befasst. Abb. 1 gibt das empfohlene Vorgehen wieder. Danach erfolgt nach der Diagnose der Infektion eine empirische Erstlinientherapie. Eine Resistenztestung wird üblicherweise nicht durchgeführt. Eine Ausnahme stellt nur die Behandlung von Kindern dar. Für die empirische Erstlinientherapie stehen die italienische und französische Tripeltherapie zur Verfügung (Abb. 2).

Solange die Wahrscheinlichkeit einer Metronidazolresistenz unter 40 % liegt, sieht die Leitlinie aus Gründen der Wirksamkeit und Verträglichkeit Vorteile zugunsten der Therapie mit Metronidazol und Clarithromycin. Allerdings zeigen die aktuellen Daten der deutschen ResiNet-Studie, dass in den vergangenen 10 Jahren ein kontinuierlicher Anstieg der Metronidazolresistenz auf nunmehr etwa 40 % zu verzeichnen ist. Eine Alternative in der Erstlinienbehandlung stellt die Sequenztherapie dar (Abb. 3). In Studien in Südeuropa hat sie gegenüber der

etablierten Tripeltherapie eine um 10 % bessere Wirkung gezeigt. Ob dies allerdings auch für Deutschland mit einer im Vergleich zu Italien und Spanien deutlich niedrigeren Clarithromycinresistenz (unter 10 %) gilt, ist offen. Nachteil dieser Therapie ist, dass sie auf Grund der Komplexität in der Praxis schwer umsetzbar ist und der Vorteil durch Fehler in der Einnahme aufgehoben werden könnte. Führt die Erstlinientherapie nicht zum Behandlungserfolg, steht man vor der Frage, ob die Zweitlinientherapie erneut empirisch

erfolgen kann oder jetzt eine Resistenztestung mit gezielter Therapie vorzuziehen ist (Abb. 1). Für Letzteres spricht, dass nach einer frustrierten Eradikationsbehandlung eine antibiogrammgerechte Zweitlinientherapie geeignet ist, eine weitere Resistenzentwicklung bei Reserveantibiotika zu verhindern. Dies würde indessen regelmäßig eine erneute Endoskopie erforderlich machen. Die S3 Leitlinie empfiehlt ein pragmatisches Vorgehen. Immer dann, wenn eine Kontrollendoskopie aus klinischen (nicht zur Resistenztestung) Gründen indiziert ist, sollte sie eine Resistenztestung beinhalten. Liegt keine Indikation für eine erneute Endoskopie vor, kann eine empirische Zweitlinientherapie unter Berücksichtigung der in der Primärbehandlung eingesetzten Antibiotika erfolgen (Abb. 4). Bei Penicillinunverträglichkeit stellen die Kombination PPI plus Levofloxacin plus Rifabutrin oder die klassische Quadrupeltherapie Optionen dar. Versagt auch die Zweitlinientherapie, sind eine Endoskopie

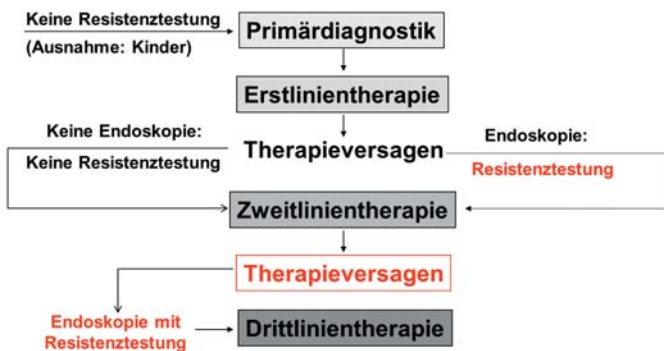


Abb. 1: Resistenzadaptierte Therapie

**Primärtherapie (Standard)**

**PPI + Metronidazol + Clarithromycin („Italian triple“) (7 Tage)**

**PPI + Amoxicillin + Clarithromycin („French triple“) (7 Tage)**

Abb. 2: Empirische Erstlinientherapie

**Sequenztherapie**

**PPI + Amoxicillin (Tag 1-5)**

**PPI + Clarithromycin + Imidazol (Tag 6-10)**

Abb. 3: Alternative in der Empirischen Erstlinientherapie

Erstlinientherapie	Zweitlinientherapie
Italienische TT / Sequenz	PPI + Amoxi + Levofloxacin PPI + Amoxi + Rifabutrin
Französische TT	PPI + Amoxi + Levofloxacin PPI + Amoxi + Rifabutrin PPI + Amoxi + Metronidazol
Alle Schemata	PPI + Amoxi (hochdosiert)

Abb. 4: Empirische Zweitlinientherapie

mit Resistenztestung (Abb. 1) und die Vorstellung bei einem Spezialisten obligat. Besonderen Wert muss auf die Aufklärung und die Motivation zur Therapietreue gelegt werden. Es hat sich gezeigt, dass bei hoher Compliance mit den Standardtripeltherapien (Abb. 2) in 98 % der Fälle eine Keimeradikation erreicht werden kann. Perspektivisch könnte die Resistenztestung vor

Zweitlinientherapie zukünftig an Bedeutung gewinnen, weil die *H. pylori* Infektion insgesamt seltener wird, damit weniger Zeitaufwand für den Gastroenterologen verbunden ist, die Kosten für eine Resistenztestung in Folge einer geringeren Anforderung begrenzt sind und der Resistenzentwicklung Rechnung getragen wird.

#### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Wolfgang Fischbach  
Medizinische Klinik II und Klinik für Palliativmedizin  
Klinikum Aschaffenburg  
Akad. Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg  
Am Hasenkopf  
63739 Aschaffenburg  
med2-aschaffenburg@t-online.de



Priv.-Doz. Dr. med. Uwe Seitz

## GI-Blutung: PPI vor oder nach Sicherung der Blutungsquelle?

Uwe Seitz, Heppenheim

**Obere gastrointestinale Blutungen treten mit einer Inzidenz von ca. 100 pro 100.000 und Jahr auf, sind jedoch in den letzten Jahren rückläufig. [1] Protonenpumpenhemmer (PPI) sind Mittel der Wahl zur Behandlung peptischer Ulzera. Die Therapie mit PPI ist effizient und weltweit etabliert. Ein Zusammenhang mit der rückläufigen Inzidenz von Ulkusblutungen ist anzunehmen. Blutungskomplikationen bei Ulzera bleiben jedoch ein ernstzunehmendes Problem, insbesondere bei älteren und komorbiden Patienten.**

Es steht außer Frage, dass auch blutende Ulzera mit PPI behandelt werden sollten. Eine Metaanalyse von 21 randomisierten Studien, die Protonenpumpenhemmer gegen Placebo prüften, haben die Wirkung klar belegt [2] und rechtfertigen somit zumindest die Gabe nach endoskopischer Blutstillung. Durch den Einsatz von PPI sinkt das relative Risiko einer Rezidivblutung auf 0,46, das des Operationsbedarfs auf 0,59. Das Risiko wird ca. halbiert. Zu beachten ist, dass in den berücksichtigten Studien nahezu alle endoskopischen Blutstillungen mit Injektion oder thermischen Verfahren erfolgten. Bei beiden ist die Ausbildung stabiler Thromben stärker entscheidend als bei idealer Platzierung eines Klipps. PPI senkten in der Metaanalyse die Letalität nicht. Dies ist jedoch als Zeichen einer guten Indikationsstellung und Durchführung der Operation anzusehen.

Experimentelle Untersuchungen [3] zeigen den entscheidenden Einfluss der Umgebungsbedingungen im Magen auf die lokale Thrombozytenaggregation. Schon beim für den Magen nahezu neutralen pH von 6,4 ist die Thrombozytenaggregation auf 50 %

reduziert, bei 5,4 und darunter ist sie nicht mehr nachweisbar. Im sauren Bereich lösen sich ausgebildete Thromben wieder auf, insbesondere wenn Pepsin seine Wirkung entfalten kann. Das Wirkungsmaximum liegt einem pH zwischen 1,5 und 3,5. Ab  $\text{pH} \geq 4$  ist es nicht mehr aktiv.

Diese experimentellen Daten scheinen eine maximale Ausdosierung von PPI zu fordern. Klinische Studien haben das hingegen nicht belegen können. Eine Metaanalyse mit 1157 Patienten aus prospektiv randomisierten Studien [4] ergab keine Unterschiede zwischen einer Maximaltherapie mit 80 mg i.v. Bolus und anschließender Dauerinfusion mit 8 mg/h Omeprazol oder Pantoprazol gegen deutlich niedrigere Dosen (20–80 mg i.v. Bolus/d oder oral 80–160 mg/d). Der Einsatz von PPI bei Blutung muss nicht in einer maximalen Dosierung erfolgen.

**Sollen PPI schon vor der Endoskopie gegeben werden, wenn der Verdacht auf eine obere gastrointestinale Blutung besteht?**

Die Gefährdung des Patienten ist gering. Mit negativen Auswirkungen bei Varizen- oder

Tumorblutungen ist nicht zu rechnen. In einer prospektiv randomisierten Studien mit 638 Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung stabil unter Volumengabe und fehlender Notwendigkeit zur sofortigen Notfallendoskopie zeigten sich am nächsten Tag signifikant weniger aktive Blutungen, signifikant häufiger ein sauberer Ulkusgrund und signifikant seltener die Erforderlichkeit einer endoskopischen Therapie unter oben erwähnter Maximaldosierung im Vergleich zu Placebo. [5] Auf Transfusionsbedarf, Rezidivblutungsrate und Notfall-OP-Rate zeigte sich kein Einfluss. Gerade die Ausrichtung des Protokolls auf die weniger akuten blutenden Ulzera zeigt die förderliche Wirkung von PPI auf die Selbstheilungskräfte. Bei den gefährlicheren Blutungen muss angenommen werden, dass die Qualität der endoskopischen Blutstillung einen höheren Anteil am Ergebnis hat.

Vor Verbreitung von PPI und mechanischen endoskopischen Blutstillungsmethoden lagen Rezidivblutungen bei aktiven Blutungen (Forrest 1) bei 52 %, bei nichtblutenden Gefäßstümpfen (Forrest 2a) bei 41 %. Hingegen lag die Nachblutungsrate bei Ulzera mit glatter Oberfläche bei nur 1 %. [6] Die Nachblutungsrate sind heute bei Verbreitung von PPI durchweg niedriger. Mit Klipps lässt sich die Nachblutungsrate bei Forrest 1 und 2a deutlich senken, doch nur wenn mit Klipps alle potenziell blutenden Gefäße erfasst werden, ist die Stabilität von Thromben verzichtbar.

Eine Gabe von PPI vor der Endoskopie erscheint attraktiv. Als letztes Gegenargument bleiben die Kosten.

Eine Studie aus der Sicht der Krankenversicherungen testete prospektiv randomisiert die 72 Stunden i.v. Gabe von Esomeprazol gegen 72 Stunden Placebo nach endoskopischer Therapie der Ulkusblutung. [7] In der Placebogruppe traten signifikant mehr Nachblutungen und ein signifikant höherer Transfusionsbedarf auf. Daraus wurde ein Kostenvorteil für Spanien und Großbritannien errechnet. In Schweden und den USA war die Therapie noch kosteneffektiv. Kostenvorteile für die gesicherte Indikation nach endoskopischer Therapie sind offenbar schon schwierig zu ermitteln.

Für Hong Kong liegt der Nachweis für die PPI-Gabe vor der Endoskopie vor [8]. Unter Maximaldosis PPI konnte die Blutungsrate so stark reduziert werden, dass die Mehrausgaben durch Einsparungen bei der Inanspruchnahme endoskopischer Leistungen in

einem Großklinikum überwogen wurden. Nicht in Anspruch genommene Vorhaltekosten gehen in diese Kalkulationen nicht ein.

Bedenken kommen auf nach der Auswertung der Medikamentendatenbank eines Krankenhauses, das die Gabe von PPI vor der Endoskopie traditionell befürwortet. [9] In einer Phase von 810 Tagen ab 1999 erhielten 217 Patienten i.v. PPI. Nach Freigabe der Indikation über den Kreis der Gastroenterologen hinaus wurden in einer späteren Phase 516 Patienten in nur einem Jahr mit i.v. PPI behandelt. Der Verbrauch stieg auf das fünffache.

In der frühen Phase erhielten 55 % die PPI vor der Endoskopie, die in 70 % erfolgte. In der späten Phase wurden i.v. PPI in 92 % gegeben, eine Indikation zur Endoskopie bestand aber nur noch bei 45 %. Bei den endoskopierten Patienten zeigten sich Auswirkungen in Form von weniger aktiven Blutungen und häufigeren sauberen Ulkus-

gründen unter früher PPI-Therapie.

Bei allgemeiner Empfehlung muss auch in Deutschland mit einer derartigen Steigerung gerechnet werden.

Die Gabe von PPI vor der Endoskopie bietet sich bei gefährdeten Patienten an, insbesondere bei fortgeschrittenem Alter und Komorbidität. Die offensichtliche Übertherapie bei ungehemmter Indikationsstellung sollte bedacht werden. Spätestens nach endoskopischer Sicherung des Ulkus müssen PPI gegeben werden.

*Literatur beim Verfasser*

#### KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Uwe Seitz  
Abteilung Innere Medizin I  
mit Schwerpunkt Gastroenterologie,  
Kreiskrankenhaus Bergstraße  
Vierheimer Str. 2  
64646 Heppenheim  
seitz@cy-baer.de



Priv.-Doz. Dr. med. Jutta Keller

## Neurogastroenterologie bei internistischen Krankheitsbildern

# Diabetes mellitus und Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

*Jutta Keller, Hamburg*

**Gastrointestinale Funktionsstörungen bei Diabetes mellitus können den gesamten Magen-Darm-Trakt betreffen (Tab. 1) und sind sehr häufig, auch wenn sie oft subklinisch verlaufen. Bei etwa 30–50 % aller Diabetiker lässt sich beispielsweise mit sensitiven diagnostischen Verfahren eine Magenentleerungsstörung nachweisen, unter entsprechenden Beschwerden leiden immerhin etwa 5–10 %. [1]**

Die Bedeutung gastrointestinaler Funktionsstörungen für die Symptomatik, die Lebensqualität und auch die Lebenserwartung bei Diabetikern wird oft unterschätzt. Systematische Studien zeigen, dass Diabetespatienten mit gastrointestinalen Symptomen eine signifikant niedrigere Lebensqualität haben als solche ohne. [2] Darüber hinaus handelt es sich speziell bei der symptomatischen und schweren diabetischen Gastroparese um ein gravierendes Krankheitsbild, das aktuellen Untersuchungen zufolge auch mit einer deutlich erhöhten Letalität verbunden ist. [3] Dementsprechend hat die Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Gastroparese in den

letzten Jahren überproportional zugenommen. [4]

#### Pathogenese

Die Pathogenese gastrointestinaler Funktionsstörungen bei Diabetes mellitus ist komplex und bleibt im Einzelfall häufig ungeklärt. Der autonomen diabetischen Neuropathie kommt zwar eine besondere Rolle zu, es handelt sich aber keineswegs um den einzigen und nicht immer um den wichtigsten Pathomechanismus. Hinzu kommen Störungen des enterischen Nervensystems mit morphologischen und funktionellen Veränderungen im Bereich der intramuralen Nervenplexus, eine veränderte Freisetzung

hormoneller Regulatoren, die Beeinträchtigung der gastrointestinalen Funktionen durch Hyperglykämie, wahrscheinlich auch eine Dysfunktion der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Traktes sowie ein Verlust an Cajal'schen Zellen (ICC), die die Schrittmacherzellen des Gastrointestinaltraktes darstellen. Schützt man die ICC im Tierversuch bei experimentell induzierter diabetischer Gastroparese gegen oxidative Schädigung, wird die Magenentleerung wieder verbessert. Den ICC könnte also in der Pathogenese Diabetes-assoziiierter Motilitätsstörungen eine besondere Bedeutung zukommen. [5]

#### Diagnostik

Bei Patienten mit langjährigem Diabetes, solchen mit diabetischer Polyneuropathie, autonom-neuropathischen Störungen an anderen Organen (z. B. kardial, erektile Dysfunktion) oder Stoffwechselschwankungen



Tab. 1: Funktionelle gastroenterologische Störungen bei Diabetes mellitus.

- **Ösophagus:** Dysphagie/GERD
- **Magen:** Dyspepsie, Gastroparese
- **Intestinum:** Diarrhoe, Obstipation, Stuhlinkontinenz
- **Pankreas:** Exokrine Insuffizienz
- **Leber/Galle:** Gallesekretion ↓, Gallensteine ↑

Tab. 2: Prokinetika bei Gastroparese.

Substanz	Mechanismus	Wirkung	Nachteile
MCP, Domperidon	Dopamin-D2-Antag.	+	Tachyphylaxie MCP: extrapyramidal-mot. NW
Erythromycin	Motilin-Ag	(+)	Tachyphylaxie off label
Prucaloprid	5HT <sub>4</sub> -Ag	?	off label

und schlechter Diabeteseinstellung ist die Wahrscheinlichkeit, dass gastrointestinale Beschwerden auf gastrointestinale Funktionsstörungen z. B. durch eine autonome Neuropathie zurückzuführen sind, besonders hoch. Aber auch bei solchen Hinweisen ist eine sorgfältige Differenzialdiagnostik immer erforderlich, zumal Diabetiker ein erhöhtes Risiko für diverse organische gastrointestinale Erkrankungen haben. Hierzu zählen zum Beispiel die Sprue bei Typ 1- und das kolorektale Karzinom bei Typ 2-Diabetes. Deshalb sollten zunächst bildgebende- und Laboruntersuchungen durchgeführt werden, die geeignet sind, relevante strukturelle und infektiöse Erkrankungen als Ursache der Beschwerden auszuschließen. Wenn diese Untersuchungen keinen wegweisenden Befund ergeben und die Beschwerden nicht auf einfache therapeutische Maßnahmen ansprechen, sollte die zweite diagnostische Stufe mit gezielten funktionsdiagnostischen Untersuchungen folgen. [5]

### Therapie gastrointestinaler Funktionsstörungen

Funktionelle gastrointestinale Störungen bei Diabetikern werden symptomorientiert behandelt und somit grundsätzlich ähnlich wie Patienten ohne Diabetes mellitus. Allerdings müssen besondere Diabetes-assoziierte Risiken (z. B. in Bezug auf eine OP-Indikation) bzw. Kontraindikationen (z. B. in Bezug auf Medikation) beachtet werden. Der einzige möglicherweise kausale, aber bei gastrointestinalen Störungen besonders schwer zu realisierende Behandlungsansatz besteht in einer möglichst normnahen Diabeteseinstellung, die zu einer Verbesserung der autonomen Nervenfunktion führen kann.

Die in 2011 publizierte Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes spezifiziert für die unterschiedlichen Symptomkomplexe und Störungen, welche Diagnostik und Therapie bei Diabetikern sinnvoll ist. [5] Die diabetische Gastroparese hat aber eine besondere Bedeutung für die Blutzuckerregulation und ist die am besten untersuchte Entität unter den Diabetes-assoziierten gastrointestinalen

Funktionsstörungen. Deshalb sollen diagnostisches Procedere und therapeutische Optionen bei diabetischer Gastroparese im Folgenden exemplarisch dargestellt werden.

### Therapie der diabetischen Gastroparese

Störungen der Magenmotilität führen bei Diabetikern vergleichsweise häufig zu dyspeptischen Symptomen wie Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl und frühe Sättigung. Wie oben bereits erwähnt, leiden etwa 5–10 % der Diabetiker hierunter (Camilleri 2008). Meist beruhen die Beschwerden auf einer verzögerten Magenentleerung, also einer Gastroparese. Bei einer Minderheit können sie aber auch infolge einer pathologisch beschleunigten Magenentleerung auftreten. Bildgebende Untersuchungen (ÖGD, Abdomensonographie) und Laboruntersuchungen sind bei solchen Symptomen vorrangig durchzuführen und dienen dem Ausschluss einer organischen Erkrankung. Die Sicherung einer Magenentleerungsstörung ist mittels Magenentleerungsszintigraphie (wenig etabliertes Referenzverfahren) [6] oder neuerdings auch mittels <sup>13</sup>C-Atemtest (klinisch leichter verfügbare Methode) [7] möglich. Sie sollte frühzeitig angestrebt werden. Bereits der endoskopische Nachweis von Speiseresten im Magen beim ausreichend lange nüchternen Patienten spricht natürlich sehr für eine Magenentleerungsstörung, kann diese aber schlechter quantifizieren. Umgekehrt lässt sich eine Gastroparese endoskopisch nicht ausschließen. Sonographische Untersuchungen sind ebenfalls eingeschränkt aussagekräftig.

Für Patienten mit beschleunigter Magenentleerung gibt es keine gesicherten Therapiekonzepte. Eine Umstellung der Ernährung mit Aufnahme mehrerer kleiner Mahlzeiten und Vermeidung rasch resorbierbarer Kohlenhydrate (zuckerhaltige Getränke) wird empfohlen. Manchmal bewirkt auch die Gabe von Quellstoffen durch die Eindickung des Mageninhalts eine Verzögerung der Magenentleerung und verbessert dadurch die Beschwerden.

Auch für Patienten mit Gastroparese bildet

eine diätetische Behandlung mit Ernährungsberatung die Basis der Therapie. Es ist zu beachten, dass Fette die Magenentleerung verzögern und Ballaststoffe eine effektive Antrummotilität benötigen. Deshalb werden mehrere kleine, fett- und ballaststoffarme Mahlzeiten empfohlen. Eventuell muss flüssige (Zusatz-)Kost zugeführt werden. Bei insulinpflichtigen Patienten kann es erforderlich sein, den Spritz-Ess-Abstand zu adaptieren, damit die Insulinwirkung nicht einsetzt, bevor überhaupt Nährstoffe aus dem Magen entleert werden. Dies wäre mit einem deutlichen Hypoglykämierisiko verbunden. Bei manchen Diabetikern mit Gastroparese ist zudem der Insulinbedarf reduziert.

Prokinetika werden eingesetzt, wenn diätetische Maßnahmen nicht genügen (Tab. 2). Zugelassen für diese Indikation sind Metoclopramid und Domperidon, und für beide gibt es auch Wirksamkeitsbelege aus klinischen Studien. Allerdings unterliegen beide Substanzen einer Tachyphylaxie. Bei Metoclopramidgabe, vor allem bei langfristiger und hochdosierter Therapie, ist zudem die Möglichkeit neurologischer Nebenwirkungen zu beachten. Das Risiko für eine tardive Dyskinesie als schwerwiegende extrapyramidal motorische Störung liegt unter 1 %. [8] Wenn die für die Indikation zugelassenen Substanzen nicht ausreichend wirken, kann ein Therapieversuch mit Erythromycin erfolgen. Es wirkt als Motilinagonist und deshalb prokinetisch an Magen und Duodenum. Die für den prokinetischen Effekt erforderlichen Erythromycin-Dosen sind gering (50–100 mg i.v., 200–250 mg oral vor den Mahlzeiten), es handelt sich aber um eine „off label“-Therapie. Hinzu kommt, dass nur ein Teil der Patienten profitiert. Klinische Studien mit Motilinagonisten haben auch nur teilweise eine symptomatische Besserung ergeben. Zudem unterliegt Erythromycin einer deutlichen Tachyphylaxie.

Prucaloprid ist ein selektiver 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor-Agonist, dessen prokinetische Wirkung am Kolon mit Erhöhung der Stuhlfrequenz in zahlreichen Studien nachgewiesen wurde.

[9–11] Prucaloprid ist dementsprechend zur Behandlung der Obstipation bei Frauen zugelassen, wenn diese auf Laxantien nicht ausreichend ansprechen oder Laxantien nicht vertragen werden. Die Wirkung des Präparates auf die Magenentleerung ist noch unzureichend untersucht. Es konnte aber gezeigt werden, dass Prucaloprid auch die Magenentleerung bei Patienten mit verzögertem Kolontransit beschleunigt [10], und es gibt positive Erfahrungsberichte in der Therapie von Patienten mit Gastroparese.

Die endoskopisch interventionelle Injektion von Botulinumtoxin-A in den Pylorus und resezierende Verfahren haben sich nicht als erfolgreich erwiesen. Stattdessen kommt für refraktäre Fälle der operative Einsatz eines gastralen Neurostimulators („Magenschrittmacher“) in Frage. Dieser kann den Langzeitverlauf signifikant verbessern. Bei schwerster diabetischer Gastroparese bleibt schließlich nur die Ernährung über eine Jejunalsonde oder die parenterale Ernährung. [5]

*Literatur bei der Verfasserin*

**KORRESPONDENZADRESSE**

Priv.-Doz. Dr. Jutta Keller  
Israelitisches Krankenhaus  
Orchideenstieg 14  
22297 Hamburg  
j.keller@ik-h.de



Prof. Dr. Uta Merle

## Stoffwechselerkrankungen Leber

# Hämochromatose: Neue Therapieansätze – was können sie wirklich?

*Uta Merle, Heidelberg*

**Die Hämochromatose ist eine Eisenspeichererkrankung, die primärer oder sekundärer Genese sein kann. In der Folge der Eisenüberladung kommt es zu Endorganschäden. Betroffene Organe sind die Leber aber auch andere Organe wie das Herz, das Pankreas und die Gelenke. Ziel einer Hämochromatose-Therapie ist primär die Reduktion des Körpereisens und sekundär die Vermeidung der Progredienz von Endorganschäden. Etablierte Therapie der HFE(Gen-Name; HighIronFe)-assoziierten Hämochromatose ist die Aderlasstherapie. Neue Therapien der Hämochromatose umfassen die Erythrozytapharese, den modernen oralen Eisenchelator Deferasirox sowie potenziell zukünftig Agonisten des zentralen eisenregulatorischen Hormons Heparidin. Bei den sekundären Hämochromatosen ist Deferasirox eine sehr vielversprechende und vorteilhafte Therapiealternative zu Deferoxamin.**

Bei den primären Hämochromatosen ist die HFE-assoziierte Hämochromatose die mit Abstand wichtigste und häufigste Form. Hier führt eine homozygote HFE C282Y-Mutation (oder seltener eine compound-heterozygote C282Y / H63D-Mutation) zur Disposition für vermehrte Eisenresorption. Der Mutationsnachweis in Kombination mit erhöhten Eisenstoffwechselfparametern (Ferritin oberhalb des Normbereichs) erlaubt die Diagnose einer HFE-assoziierten Hämochromatose.

Bei den sekundären Hämochromatosen sind meist hämatologische Erkrankungen, die mit einer Anämie einhergehen, ursächlich. Die Eisenüberladung entsteht hier sekundär durch die mit jeder notwendigen Transfusionsbehandlung zugeführten Eisenmengen sowie durch eine Anämie-getriggerte ver-

mehrte Eisenresorption.

Da die Eisenhomöostase vornehmlich auf der Ebene der Eisenresorption reguliert ist und es für überschüssig aufgenommenes Eisen keine relevanten physiologischen Eliminationswege gibt, führt eine vermehrte Eisenresorption zu einer langsamen Eisenüberladung. Die Eisenüberladung ist hier bei sekundären Hämochromatosen typischerweise deutlich höher als bei der primären Hämochromatose. Ziel einer Hämochromatose-Therapie ist primär die Reduktion des Körpereisens und sekundär die Vermeidung der Progredienz von Endorganschäden.

### **Bewährtes und Neues**

Etablierte Therapie der HFE-assoziierten Hämochromatose ist die Aderlasstherapie. Die Aderlasstherapie ist nicht nur eine effek-

tive Methode zur Reduktion der Eisenspeicher, sie kann sogar eine vorhandene Leberfibrose bessern. Falize et al. [1] konnten bei Patienten mit HFE-assoziiierter Hämochromatose zeigen, dass eine zu Beginn histologisch bestehende F3- bzw. F4-Fibrose (nach METAVIR) nach Aderlasstherapie in 69 % bzw. 35 % eine Regression zu niedrigeren Fibrotestadien zeigt. Nach aktueller Studienlage wird von Patientenseite die Aderlasstherapie von einem Großteil als lohnenswert oder sehr lohnenswert eingeschätzt. [2] Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel berichten allerdings mehr als die Hälfte der Patienten unter Aderlasstherapie.

[2] Neue Therapien der Hämochromatose umfassen die Erythrozytapharese, den modernen oralen Eisenchelator Deferasirox sowie potenziell zukünftig Agonisten des zentralen eisenregulatorischen Hormons Heparidin.

Bei der Erythrozytapharese können mit jeder einzelnen Sitzung bis zu 800 ml Erythrozyten entfernt werden. Dies entspricht etwa der dreifachen Menge der bei einem Aderlass (à 500 ml) üblicherweise entfernten Menge an roten Blutkörperchen von ca. 200 bis 250 ml. Vorteil der Erythrozytapharese ist die geringere Zahl der notwendigen Sitzungen. Bei der Berechnung, ob die Erythrozytapharese

kosteneffektiv ist, kommen Rombout-Sestrienkova et al. [3] zu dem Schluss, dass bei Einbeziehung aller Kosten und des eingriffsbedingten Produktivitätsausfalls des Patienten die Erythrozytapharese sogar kosteneffektiver sei. Dennoch bleibt die Erythrozytapharese ein Verfahren für den Einzelfall, da ihre Verfügbarkeit limitiert ist.

Die Therapie mit Eisenchelatoren hat insbesondere Ihren Stellenwert bei der Behandlung der sekundären Hämochromatosen. Hier ist eine Aderlasstherapie bei ursächlicher Anämie nicht möglich. Vielmehr ist das Therapieziel, das im Rahmen der wiederholten Transfusionen freiwerdende überschüssige Körpereisen zu reduzieren. Bis vor kurzem gab es keine gute Alternative zu dem subcutan zu verabreichenden Deferoxamin, dass nahezu täglich über mindestens 8-stündige Zeiträume verabreicht werden muss. Der seit kurzem zur Verfügung stehende orale Eisenchelator Deferasirox ist hier ein großer Fortschritt. Er ist zugelassen zur Behandlung der Eisenüberladung bei  $\beta$ -Thalassämie und in der Zweitlinientherapie transfusionsbedingter Eisenüberladungen. In den Zulassungsstudien für Deferasirox konnte gezeigt werden, dass es effektiv das Serum-Ferritin sowie den Lebereisengehalt senken kann. In einer aktuellen Studie von Deugnier et al. [4] konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie, die im

Median 5,1 Jahre mit Deferasirox behandelt wurden, in 82,6 % die Leberfibrose im Verlauf stabil war oder sogar eine Besserung zeigte. Interessanterweise korrelierte die Veränderung des Fibroestadiums nicht mit der Veränderung des Lebereisengehalts. Auch bei primärer Hämochromatose konnte die Wirksamkeit von Deferasirox in Studien belegt werden. Phatak et al. [5] konnten zeigen, dass Deferasirox (in einer Dosis von 5 bis 15 mg/kg Körpergewicht) in Patienten mit HFE-assoziiierter Hämochromatose das Serum-Ferritin effektiv senken kann. Die Nebenwirkungen von Deferasirox zeigen eine eindeutige Dosisabhängigkeit. Beobachtet werden Übelkeit, abdominelle Beschwerden und Diarrhoe, aber auch Kreatinin- und GPT-Erhöhungen. Meist sind diese nach Therapieende reversibel, es wurden allerdings auch Fälle von akutem Nierenversagen und Leberversagen beschrieben.

Eine potenzielle Therapie könnte zukünftig in der Verabreichung von Hepcidinagonisten bestehen. Hepcidin ist das zentrale Eisenregulatorische Hormon und seine Serumspiegel sind bei primärer und sekundärer Hämochromatose niedrig. Da es die Eisenresorption blockieren kann, bedingen permanente niedrige Hepcidinspiegel eine vermehrte Eisenresorption die schließlich in einer Eisenüberladung endet. Diese perma-

nente vermehrte Eisenresorption könnten Hepcidinagonisten verhindern und so therapeutisch wirksam sein. Zukünftige Studien werden zeigen, ob dieser Therapieansatz eine Chance hat Einzug in die Klinik zu finden.

### Fazit

Die Aderlasstherapie ist bei primärer Hämochromatose auch weiterhin das zentrale Therapieverfahren. Die Erythrozytapharese hat als Nachteil die limitierte Verfügbarkeit und der Eisenchelator Deferasirox zeigt deutlich mehr relevante Nebenwirkungen als die Aderlasstherapie – und ist zudem bisher in Deutschland zur Therapie der primären Hämochromatose nicht zugelassen. Bei den sekundären Hämochromatosen ist Deferasirox jedoch eine sehr vielversprechende und vorteilhafte Therapiealternative zu Deferoxamin.

*Literatur bei der Verfasserin*

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Uta Merle  
 Universitätsklinikum Heidelberg  
 Medizinische Universitätsklinik  
 Abteilung Innere Medizin IV  
 Im Neuenheimer Feld 410  
 69120 Heidelberg  
 Uta.Merle@med.uni-heidelberg.de

## „Mehr Dialog bei Krebs“: Novartis Oncology schreibt vierten Best Practice Award aus

**Novartis Oncology sucht und honoriert zum vierten Mal innovative Ideen zur Verbesserung der Kommunikation zwischen Ärzten, Pflegekräften, Patientenorganisationen und Betroffenen. Mit dem vierten Award setzt der Geschäftsbereich Oncology der Novartis Pharma GmbH sein Engagement zur Stärkung des Dialogs in der Krebstherapie konsequent fort. Der Best Practice Award 2012 ist mit insgesamt 8.000 Euro dotiert.**

Mit dem Best Practice Award 2012 fördert Novartis Oncology zum vierten Mal spannende Konzepte unter dem Leitgedanken „Mehr Dialog bei Krebs“. Im Vordergrund steht die offene und vertrauensvolle Kommunikation zwischen Ärzten, Pflegekräften, Patientenorganisationen und Betroffenen. Wie auch in den vergangenen Jahren unterstützt die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) den von Novartis dotierten Preis. „Die zusammen fast einhundert exzellenten Einreichungen der Vorjahre haben uns gezeigt, mit wie viel Engagement die Projekte umgesetzt werden. Daher wollen wir auch 2012 die besten Einsendungen auszeichnen“, sagt Prof. Werner Hohenberger, Präsident der DKG.

Gesucht werden beispielhafte Konzepte, Aktivitäten und Informationsangebote, die den Dialog in der Onkologie fördern und verbessern. Dabei richtet sich der Best Practice Award 2012 nicht nur an onkologisch und hämatologisch tätige Ärzte in Klinik und Praxis, sondern auch an Psychoonkologen, Pflegepersonal und Patienteninitiativen aus dem deutschsprachigen Raum. Angenommen werden alle Bewerbungen zu abgeschlossenen oder laufenden Projekten, die das Motto „Mehr Dialog bei Krebs“ vorbildlich in die Praxis umsetzen, wobei die Art und der Umfang vielfältig sein können. Beispiele wären Konzepte zur Förderung des Arzt-Patienten-Dialogs, Beratungs- und Betreuungsangebote, Online-Angebote und

Printmaterialien, Informations-Veranstaltungen, aber auch beispielhafte Kooperationen und Konzepte zur Sicherstellung der Compliance.

Traditionell wird die Preisverleihung im Rahmen des 30. Deutschen Krebskongresses im Februar 2012 in Berlin stattfinden. Novartis Oncology und die DKG freuen sich auf die Einsendung zahlreicher innovativer Konzepte.

Einsendeschluss ist der 31. Dezember 2011. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

Die ausführlichen Teilnahmebedingungen inkl. Bewertungskriterien und das Anmeldeformular zur Einreichung der Projekte finden Sie auf der Website unter <http://www.novartisoncology.de> oder können auf dem Postweg angefordert werden bei:

Novartis Pharma GmbH  
 z. Hd. Martina Lehnert-Grimm  
 Roonstr. 25, 90429 Nürnberg  
 Tel.: 0911 / 273 12218  
 martina.lehnert-grimm@novartis.com





Dr. rer. nat. Dirk Theile

# Alkohol und Folgekrankheiten

## Pharmakokinetische Folgen chronischen Alkoholkonsums

Dirk Theile, Heidelberg

**Alkohol zeigt mannigfaltige Effekte auf Leberstruktur und -funktion. Die durch chronischen Alkoholabusus hervorgerufene Leberzirrhose stellt dabei eine häufige Lebererkrankung beim Erwachsenen dar und kann die Arzneistoff-Eliminationsfähigkeit der Leber beeinträchtigen. Initiale Adaptationsmechanismen bei mäßigem Alkohol-Konsum können jedoch auch gegenteilige Effekte haben. Genauere Kenntnisse über die pharmakokinetischen Folgen des chronischen Alkoholkonsums können helfen, die Arzneimitteltherapie-Sicherheit zu verbessern.**

Neben den Nieren stellt die Leber das wichtigste Organ für die Arzneistoff-Elimination dar. Durch ihren hohen Gehalt an Arzneistoff-metabolisierenden Enzymen (u. a. Cytochrom P-450 Isoenzyme, CYPs) und Arzneistofftransportern beeinflusst die Leber die orale Bioverfügbarkeit ( $F$ ) und die Clearance ( $CL$ ) und damit die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ). Somit bestimmt die Leber in erheblichem Ausmaß den zeitlichen Konzentrationsverlauf eines Arzneistoffs im Körper (Pharmakokinetik). Alkoholbedingte Änderungen der Leberfunktion können sich demnach auch in der Pharmakokinetik von Arzneistoffen widerspiegeln und so einen relevanten Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit einer Arzneimitteltherapie haben.

### Effekte der Leberzirrhose

Die durch chronischen Alkoholabusus hervorgerufene Leberzirrhose geht mit einem Verlust an Leberzellen und einem bindegewebsartigen Umbau des Lebergewebes einher. Dies kann weitgehende hämodynamische Konsequenzen haben und sich in einem verminderten hepatischen Plasmafluss (aufgrund natürlicher porto-systemischer Shunts) und einer portalen Hypertension zeigen. Inflammatorische Prozesse (u. a. durch Alkohol bedingte Freisetzung intestinaler Endotoxine) können außerdem zu einer Suppression hepatischer CYPs und Arzneistofftransporter führen. Beides kann zu einer Erniedrigung der hepatischen Arzneistoff-Eliminationskapazität mit daraus folgender Erhöhung der Bioverfügbarkeit, der maximalen Arzneistoffkonzentration ( $C_{max}$ ) und verlängerter Eliminationshalbwertszeit führen. Besonders ausgeprägt sind diese Konsequenzen bei Arzneistoffen mit hohem first-pass-Effekt.

### Initiale Adaptation

Studien mit Alkoholikern ohne nachweisbare schwere Leberschäden deuten darauf hin, dass regelmäßiger Alkohol-Konsum Adaptationsprozesse initiiert, die in einer erhöhten Arzneistoff-Eliminationskapazität (niedrigere Maximalspiegel, kürzere Halbwertszeiten) resultieren. Charles Lieber entdeckte vor über 40 Jahren, dass alkoholabhängige Ratten und Menschen einen höheren hepatischen Gehalt des CYP2E1 Isoenzym aufweisen. Erwartungsgemäß waren diese Individuen in der Lage, CYP2E1-abhängige Substrate (Alkohol, Chlorzoxazon) schneller zu metabolisieren. Beispiele für nicht CYP2E1-abhängige Arzneistoffe sind Doxycyclin, Midazolam, Pentobarbital, Thiopental, Phenytoin, Imipramin, Desipramin und Meprobamat (in Deutschland nicht verschreibungsfähig). Der verstärkten Umsetzung von Paracetamol zu hepatotoxischen Metaboliten (z. B. *N*-Acetyl-*p*-benzochinonimin) kommt hierbei besondere sicherheitsrelevante Bedeutung zu. In wie weit CYPs oder Arzneistoff-

transporter bei der Induktion der Arzneistoffelimination durch Alkohol beteiligt sind, ist Gegenstand aktueller Forschung.

### Fazit

Bei Einschränkungen der Leberfunktion gilt besondere Vorsicht bei der Auswahl und Dosierung von Arzneistoffen. Bei Leberzirrhose sind dies vor allem Substanzen mit ausgeprägtem first-pass Effekt, z. B. Ca-Antagonisten, Antiarrhythmika, NO-Donatoren, Neuroleptika, Opioide und Trizyklika. Besonders kritisch überdacht werden sollte die Anwendung und Dosierung von Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Theophyllin, Carbamazepin). Welche klinische Relevanz eine alkoholbedingte Induktion von CYPs oder Arzneistofftransportern hat, bleibt derzeit unklar. Bei geringer/ausbleibender Wirkung einer Arzneimitteltherapie sollte neben einer fehlenden Compliance auch an erhöhten Alkoholkonsum gedacht werden. Paracetamol sollte beim Alkoholiker wegen der drohenden Hepatotoxizität vermieden werden.

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. rer. nat. Dirk Theile  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Abteilung klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie  
Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg  
Dirk.Theile@med.uni-heidelberg.de

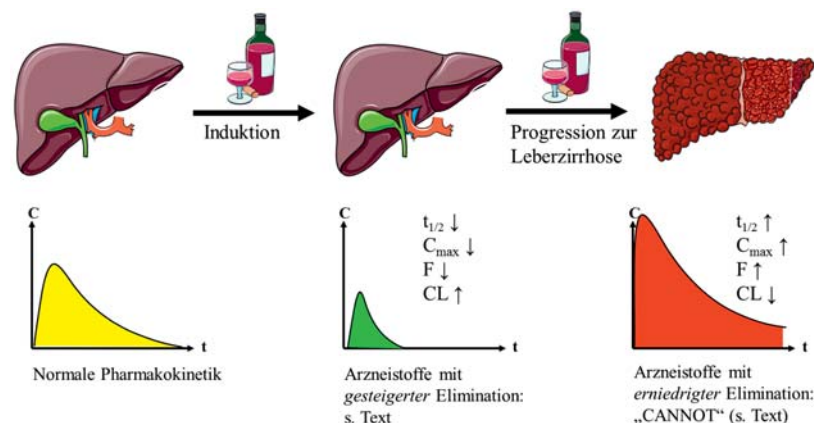


Abb. 1: Bei Leberzirrhose gilt besondere Vorsicht bei Auswahl und Dosierung von Substanzen mit ausgeprägtem first-pass Effekt, z. B. Ca-Antagonisten, Antiarrhythmika, NO-Donatoren, Neuroleptika, Opioide und Trizyklika.



Dr. med. Silke Cameron

## Burning Questions: Der alte Patient Lebererkrankungen im Alter weniger aggressiv behandeln?

Silke Cameron, Göttingen

**Lebererkrankungen können grundsätzlich in jedem Alter auftreten, wobei primäre Lebererkrankungen im Alter seltener sind als sekundäre. Spezifische Lebererkrankungen für das Alter gibt es nicht. Fortgeschrittene Lebererkrankungen werden jedoch aufgrund ihrer Entwicklung über zum Teil Jahrzehnte häufiger im Alter manifest. Die Symptome einer Lebererkrankung sind unspezifisch, wie z. B. Müdigkeit, Abgeschlagenheit und kognitive Störungen. Daher sollte man bei solchen Symptomen im Alter – insbesondere bei Leberwertveränderung oder Gerinnungsstörung – an eine Lebererkrankung denken. Ein Problem von fortgeschrittenen Lebererkrankungen ist eine Mangelernährung an Makro- und Mikronährstoffen durch verminderte Zufuhr, erhöhten Verbrauch, sowie einen erhöhten Verlust, z. B. von Eiweißen über den Aszites.**

Wie ist Alter definiert? Neben dem kalendrischen Alter gibt es das biologische Alter, in das die bestehenden Komorbiditäten einfließen. Hinzu kommen das psychologische Altern, in das die jeweilige kognitive Funktion einfließt, und das soziologische Altern, wofür das soziale Umfeld und auch die finanzielle Lage eine Rolle spielen. Für die Industrieländer spricht die WHO ab einem Alter von 65 Jahren von älteren Personen. Die Vereinigten Staaten haben keine Altersgrenze festgelegt, jedoch kann ab einem Alter von 60 Jahren von einer älteren Population gesprochen werden. Dies gilt nicht für die Länder der Dritten Welt, in denen ein 50-Jähriger in der Regel bereits als alt gilt. Abzugrenzen sind geriatrische Patienten, die ein eigenes Alterskollektiv mit eigenem Krankheitsspektrum darstellen und hier nicht berücksichtigt werden sollen. Im Folgenden werden vor dem Hintergrund einer sich nach oben verschiebenden Alterspyramide die Funktion der Leber im Alter sowie die verschiedenen Lebererkrankungen dargestellt.

### Funktion der Leber

Die Leber ist das zentrale Organ für den intermediären Stoffwechsel. Hier finden metabolische Entgiftung und Exkretion von Stoffwechselprodukten statt. [1,2] Für den korrekten Ablauf dieser Prozesse ist die architektonische Baueinheit, das Leberläppchen mit den dazwischen liegenden Periportalfeldern wichtig. Von der Peripherie gegen das Zentrum des Leberläppchens sind die Hepatozyten plattenförmig angeordnet. Dazwischen liegen die fenestrierten Sinusoide. Hier kommt das mit resorbierten Nähr-

stoffen beladene Pfortaderblut aus dem Magen-Darm-Trakt mit den Hepatozyten und den v. Kupffer Sternzellen in Kontakt (Abb. 1). Während die Aufgabe der Hepatozyten die Synthese von Proteinen, die Reabsorption und Neubildung von Gallensäuren und die Speicherung von Kohlenhydraten und Fetten sowie deren Freisetzung ist, haben die Kupffer-Zellen eine Clearance-Funktion. [2]

Im Alter kommt es zu einer Abnahme von Lebervolumen und Blutfluss, unabhängig von der Abnahme des Körpergewichtes. [3] Die Abnahme des Lebervolumens korreliert mit einer Abnahme von Hepatozyten. [4] Außerdem ist das glatte endoplasmatische Retikulum reduziert. [5] Es spielt in den Hepatozyten u. a. eine Rolle für die Synthese von Lipiden, insbesondere Phospholipiden und damit für die Synthese wasserlöslicher Stoffgruppen, die für die Exkretion

und den Metabolismus körperfremder Stoffe wichtig sind. [6] Hinzu kommt die Akkumulation von Lipofuchsin, einem Lipid-Peroxidationsprodukt in den Lysosomen. [7] Außerdem kommt es im Alter zu einer Verdickung und Defenestration der Sinus-Endothelzellen mit Ablagerung von Kollagen im Disse'schen Raum. [8] Folge ist eine reduzierte Perfusion der Sinusoide, was die hepatische Clearance-Funktion für Substanzen mit hoher hepatischer Extraktion vermindert. [4] Die im Blut gemessenen Leberwerte ändern sich im Alter nicht. Damit weisen auch im Alter veränderte Leberwerte auf eine Lebererkrankung hin. [9]

### Virushepatitiden

#### Hepatitis A und B

Eine akute Hepatitis A oder B ist im Alter selten. Wenn sie jedoch auftreten, nimmt ihr Schweregrad im Alter zu. Bei der Hepatitis A ist beispielweise in über 70 % der Fälle im Erwachsenenalter ein Ikterus beschrieben [Französischer Gesundheitsdienst (INVS), 04/2009, Leitfaden im Umgang mit akuter Hepatitis A]. Bei der Hepatitis B besteht ein höheres Risiko für eine chronische Infektion. [4] Daher wird von der ständigen Impfkommission (STIKO) eine Impfung gegen Hepatitis A und B bei Patienten mit Leberkrankheit und Krankheiten mit Leberbeteiligung empfohlen. [10]

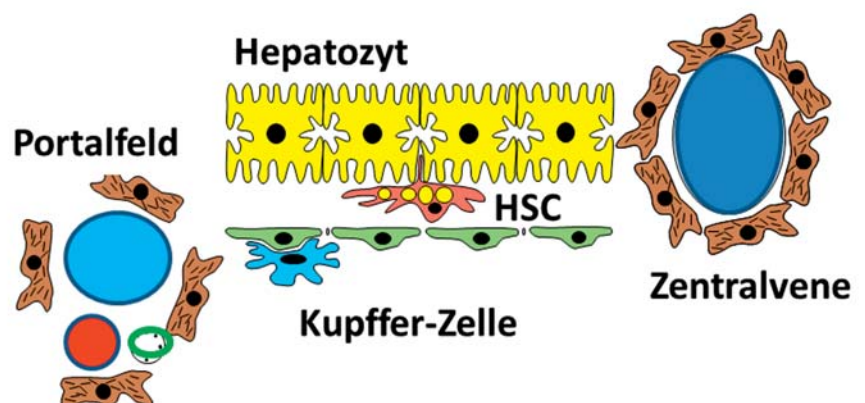


Abb. 1: Schematischer Aufbau eines Leberläppchens, modifiziert nach Ramadori, et al. Liver 2002. [1]

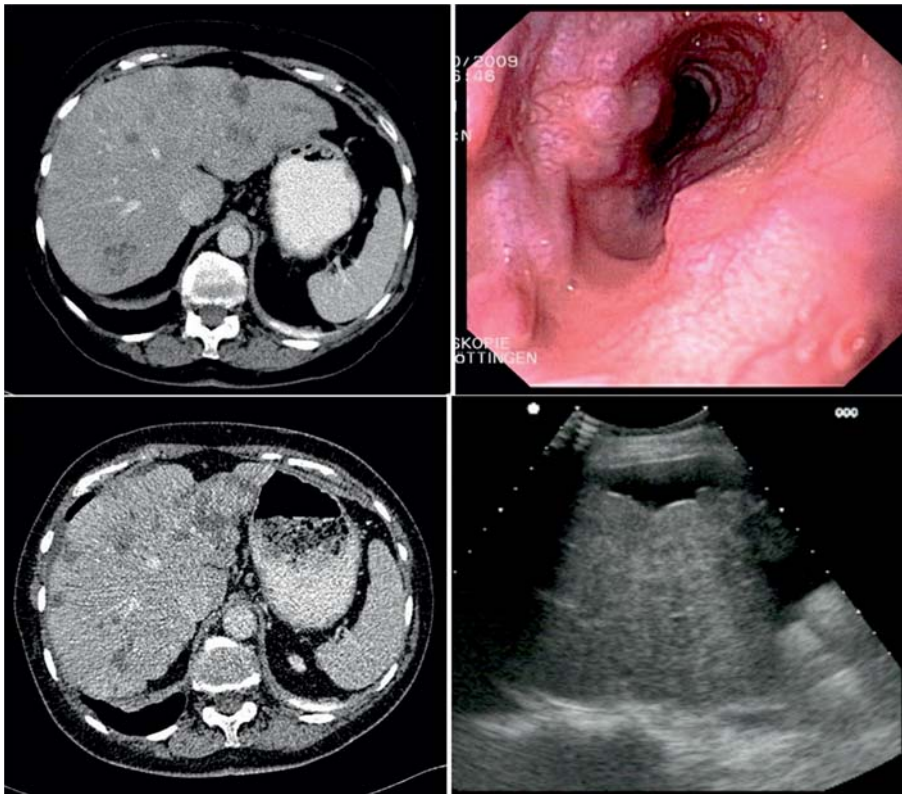


Abb. 2: Computertomographische Darstellung einer Leber mit Lebermetastasen (links oben) und Entwicklung einer Zirrhose unter Chemotherapie (links unten). Rechts dargestellt sind die Ösophagusvarizen (oben) sowie ein Ultraschallbild mit Aszites um die zirrhotische Leber der Patientin (unten).

### Hepatitis C

In der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, veröffentlicht durch das Robert-Koch-Institut (Heft 15, [www.rki.de](http://www.rki.de), [11]), wurden im Jahre 2002 ab dem 50. Lebensjahr pro Dekade 5/100.000 erstdiagnostizierte Hepatitis C-Fälle gemeldet, bei Männern, wie bei Frauen.

Bei folgenden unspezifischen Symptomen sollte man an eine Hepatitis C denken, insbesondere wenn sie mit einer Veränderung der Transaminasen einhergehen.

- Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Einschränkung der Leistungsfähigkeit
- subklinische kognitiven Störungen, psychomotorische Verlangsamung
- Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust
- Übelkeit, Erbrechen
- Schmerzen im rechten Oberbauch
- Gelenksbeschwerden, Muskelschmerzen
- Juckreiz, Hautrötung
- Ikterus und Stuhlfärbung.

### Ist Hepatitis C beim alten Patienten (> 65 Jahre) zu behandeln?

Wie bei allen Patienten ist eine Behandlung mit Interferon und Ribavirin bei bestimmten Begleiterkrankungen kontraindiziert. Hierzu zählen unter anderem eine Leberzirrhose im fortgeschrittenen Stadium, bereits bestehende Blutbildveränderungen, eine manifeste Depression oder Psychose, Autoimmun-

erkrankungen sowie schwere Nieren- oder Herzerkrankungen. Das Bulletin des Robert-Koch-Instituts, Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Heft 15) hebt außerdem hervor, dass für Patienten älter als 60 Jahre ein Nutzen der Therapie im Hinblick auf die Prävention eines HCC oder der Entwicklung einer Leberzirrhose nicht erwiesen ist.

Es konnte jedoch kürzlich gezeigt werden, dass auch ältere Patienten auf eine Therapie der Hepatitis C ansprechen und das Virus eliminieren können. Patienten im Alter zwischen 60 und 64 Jahren zeigten zu Woche 24 in 64 % eine Viruselimination. Unabhängig vom Genotyp zeigten in dieser Altersgruppe über 80 % Patienten ein frühes virologisches Ansprechen. Im Alter von 65–69 Jahren lag die frühe Ansprechrates bei 76 % für den Genotyp 1 und bei 92 % für den Genotyp 2. [12] Allerdings sind die Nebenwirkungen im Alter höher, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung einer Anämie und Müdigkeit. Daher sind die Empfehlungen, durch adäquate Flüssigkeitszufuhr eine Dehydratation zu vermeiden, Ruhephasen einzukalkulieren und die Komedikation zu kontrollieren und eventuell anzupassen.

Eine Indikation zur Therapie im Alter sind extrahepatische Manifestationen der Hepatitis C, wie z. B. die Kryoglobulinämie mit Entwicklung akraler Nekrosen [AWMF-Leitlinien-Register, Nr. 021/012, Entwicklungs-

stufe 3+IDA, 10/2010]. Hier ist jedoch das Therapieziel nicht zwingend die Elimination des Virus, sondern die Symptomkontrolle.

### Autoimmune Hepatitis

In der Regel wird eine Autoimmunhepatitis bei Frauen um das 30. Lebensjahr manifest. Es gibt jedoch einen zweiten Altersgipfel zwischen 50 und 70 Jahren. [13] Die histologischen Veränderungen bei älteren Patienten sind in der Regel Zeichen einer milden Hepatitis mit lymphoplasmazytoider Infiltration, während bei jüngeren Patienten eine aktive Interphasen-Hepatitis im Vordergrund stehen kann (21 %). [13] Die Behandlung älterer Patienten ist jedoch gleich. Eventuell sollte eine Anpassung der Dosierung erfolgen. Beim Einsatz von Steroiden sollte auf die Entwicklung einer Osteoporose und eines Diabetes mellitus geachtet werden. Insgesamt hat die Autoimmunhepatitis auch im Alter eine gute Prognose. [4]

### Stoffwechselbedingte Lebererkrankungen

Mit stoffwechselbedingter Lebererkrankung ist die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) gemeint. Ursache ist ein gestörter Fettstoffwechsel, häufig einhergehend mit einem Diabetes mellitus im Rahmen eines metabolischen Syndroms. Die Komplikation einer Steatosis hepatis ist die Steatohepatitis (NASH). Ein Risiko für die Entwicklung einer Fibrose besteht bei Patienten über 45 Jahre, mit zusätzlich Adipositas, Diabetes mellitus und einem AST/ALT-Quotienten >1. Bei älteren Patienten mit kryptogener Leberzirrhose sollte man an solche metabolischen Risikofaktoren denken, die durch Alkohol verkompliziert werden können. [14]

### Toxische Lebererkrankungen

#### Medikamentös-toxische Lebererkrankungen

Insbesondere beim älteren Patienten kann eine Vielzahl von Medikamenten zu einer medikamentös-toxischen Lebererkrankung führen. Dies gilt insbesondere, da bei Patienten über 70 Jahre der Blutfluss durch die Leber reduziert ist, Veränderungen am Sinusendothel vorliegen sowie eine reduzierte Cytochrom P-450 Aktivität besteht. [15] Bei Einnahme von multiplen Pharmakotherapeutika müssen Interaktionen überprüft werden. Hier können folgende Internetseiten helfen: [www.druginteractions.org](http://www.druginteractions.org) oder bei bestehender Niereninsuffizienz [www.dosing.de](http://www.dosing.de). Medikamente, die für eine lebertoxische Reaktion prädisponieren, sind unter anderem Halothan, Isoniazid, Amoxicillin-Clavulansäure, Cotrimoxazol, Carbamazepin, Phenytoin und Paracetamol. [4]



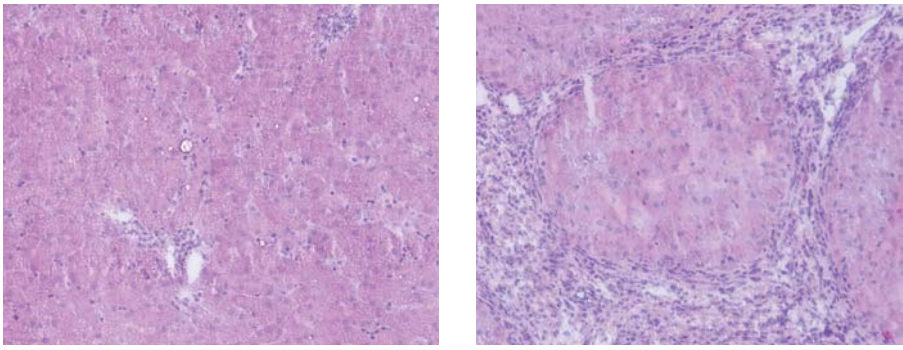


Abb. 3 HE-Schnitte (Originalvergrößerung 100-fach), links einzelne entzündliche Infiltrate, rechts Bindegewebeknoten bei mikronodulärer Leberzirrhose.

### Alkohol-toxische Lebererkrankungen

Der durchschnittliche tägliche Alkoholkonsum in Gramm pro Tag bei Männern im Alter von 60 bis 70 Jahren liegt bei 14,7 g/d (Robert-Koch-Institut, Bundesgesundheits-survey 1998). Er wird wie folgt berechnet: Gramm reiner Alkohol = Menge [ml] x Vol %/100 x 0,8. Damit hätte eine Flasche Bier 12,7 g Alkohol und ein Glas Wein (à 100 ml mit 11 Vol %) 8,8 g Alkohol. Bei Frauen im Alter zwischen 60 und 70 Jahren liegt der Alkoholkonsum mit 3,4 g/Tag deutlich niedriger. Bei Männern wie bei Frauen nimmt der Alkoholkonsum mit dem Alter über 50 Jahre ab – ein Phänomen, das therapeutisch genutzt werden kann. Dennoch besteht ein riskanter Alkoholkonsum bei 26,9 % der Männer über 60 Jahre und bei 7,7 % der Frauen über 60 Jahre (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) [16]. Symptome wie wiederholte Stürze, kognitive Defizite, mangelnde Konzentration, mangelnde Aufmerksamkeit und nachlassende geistige Leistungsfähigkeit, Interessenlosigkeit, Vernachlässigung des Äußeren und des Haushaltes, Durchfälle, Schwindel, Gesichtsröte, Tremor, Appetitverlust, Fehlernährung, Voralterung und Stimmungsschwankungen können auf einen möglichen Alkoholkonsum hinweisen und sollten abgefragt werden.

### Chemotherapie-induzierte Leberschädigung

Die geringe Replikationsrate von Hepatozyten in der normalen Leber und die Hemmung der Zell-Replikation während einer Chemotherapie sollten den Chemotherapiebedingten Zelluntergang innerhalb der Leber beschränken. Dennoch können Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit unter Chemotherapie zu einer verminderten Aufnahme von Nährstoffen, und damit zu einer Reduktion der Leberzellmasse führen. Metabolisch aktive Hepatozyten brauchen jedoch eine normale DNS- und RNS-Synthese für eine normale Proteinbiosynthese. [17]

Hinzu kommt, dass die meisten Chemotherapeutika lipophil sind und von der Leber unverändert aufgenommen werden, jedoch für ihre Exkretion metabolisiert und in eine wasserlösliche Verbindung überführt werden müssen. Ist dieser Metabolismus gestört, können die Patienten (bis zu 85 %) eine Lebersteatose entwickeln, als Hinweis für einen gestörten Fettmetabolismus. Während fortgesetzter Chemotherapie kann es zusätzlich zur Induktion von irreversiblen Schäden durch Einwanderung von Immunzellen, zur Steato-Hepatitis, kommen. [18] Insbesondere bei Irinotecan-Gabe ist in 20–80 % der Fälle eine Steatosis mit Steatohepatitis die Folge. Wenn zusätzlich eine Erhöhung des Bilirubins festgestellt wird, einhergehend mit Neutropenie und Diarrhoe, sollte die Dosis reduziert werden. [19] Eine Steato-Hepatitis kann die Morbidität einer Lebermetastasenresektion nach Chemotherapie erhöhen. Für Oxaliplatin ist eine Obstruktion der Sinusoide beschrieben. [20] Durch diese Gefäßveränderungen kann es ebenfalls zu einer erhöhten Operationsmorbidität kommen. [21] Die unter 5-Fluorouracil beschriebene Steatosis ist in der Regel subklinisch und braucht keine Dosisanpassung. [22]

Neben der Entwicklung einer Steatose unter Chemotherapie mit gestörtem Metabolismus des Hepatozyten ist auch die Clearance-Funktion der Leber beeinträchtigt. Unter Chemotherapie kommt es zur Suppression des Knochenmarks und damit zur Nachschubdefizienz von Vorläuferzellen. Hinzu kommt eine verminderte Phagozytose-Aktivität der Kupffer'schen Sternzellen. Demgegenüber steht ein vermehrtes Anfluten toxischer und infektiöser Substanzen aus dem Darm, da die Chemotherapie die Zellreplikation auch von Darmepithelzellen unterdrückt und somit zu einer vermehrten Darmpermeabilität führt. Durch die verminderte Phagozytose-Aktivität der Kupffer-Zellen unter Chemotherapie können diese toxischen und potenziell infektiösen

Substanzen nicht ausreichend entgiftet werden. [17] Damit sind insbesondere alte Patienten anfälliger für Infektionen oder Kreislaufprobleme bei toxisch bedingter Vasodilatation. Es sollte daher auf einen adäquaten Flüssigkeitshaushalt geachtet werden. Eine Darmdekontamination wird nicht durchgeführt.

### Spätfolgen von Lebererkrankungen

Jede Lebererkrankung kann – wenn nicht rechtzeitig erkannt und behandelt oder mehrere Noxen bestehen – im Spätstadium zu einer Zirrhose führen (Abb. 3). Probleme einer Leberzirrhose im Alter sind eine Mangelernährung an Makronährstoffen (Eiweiße, Fette und Kohlenhydrate) sowie Mikronährstoffen (Vitamine, Spurenelemente). Ursachen hierfür sind eine verminderte Zufuhr (z. B. durch Mangelernährung), ein erhöhter Verbrauch (die Glycogen-Speicherung in der zirrhotischen Leber ist beeinträchtigt) sowie ein erhöhter Verlust (z. B. von Eiweißen über den Aszites). [23]

Ultima ratio für Patienten mit Leberzirrhose ist die Transplantation. Die Anzahl der über 60-Jährigen, die für eine solche Operation im Europäischen Transplantationsregister gelistet sind, ist in den letzten 10 Jahren um 10 % gestiegen (von 10 auf 20 %) [www.eltr.org]. Insbesondere bei älterem Empfänger müssen auf kardiopulmonale Begleiterkrankungen aber auch auf eine Niereninsuffizienz geachtet werden. Bezüglich des über 60-jährigen Spenders gilt ein vermindertes „graft-survival“. Auch kommt es häufiger zum Hepatitis-C-Rezidiv in Transplantaten älterer Spender. [24]

Wenn man also fragt, ob Lebererkrankungen im Alter weniger aggressiv behandelt werden sollten, so kommt es auf die individuelle Konstellation des Patienten an. Bei der Therapieentscheidung spielen Grunderkrankung, Begleiterkrankungen und das Therapieziel eine große Rolle. Die Diagnostik sollte die gleiche sein.

### Literatur bei der Verfasserin

#### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Silke Cameron, M.A  
Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie  
Universitätsmedizin Göttingen  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen  
Silke.cameron@med-uni-goettingen.de



Priv.-Doz. Dr. med. Ahmed Madisch

## Für die Praxis

# Neue Medikamente in der Gastroenterologie

Ahmed Madisch, Hannover

**Die *Helicobacter pylori*-Infektion, Hepatitis C und das Reizdarmsyndrom sind wichtige Krankheitsbilder in der Gastroenterologie. In den letzten Jahren ist außerdem eine deutliche Zunahme der Inzidenz Clostridien-assoziiertes Darminfektionen zu verzeichnen. Das sind nur ausgewählte Beispiele von vielen gastroenterologischen Entitäten, bei denen Therapieversagen, Resistenzentwicklung oder Nebenwirkungen, die Entdeckung von Pathomechanismen oder neuer Zielstrukturen die Forschung in der pharmazeutischen Industrie und die Entwicklung innovativer Medikamente vorangetrieben haben. Auch die Erschließung neuer Indikationsgebiete für bereits etablierte Präparate kann dazu beitragen, die medikamentöse Therapie bestimmter Krankheitsbilder zu optimieren. Die folgende Übersicht erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und stellt eine subjektive Auswahl des Autors dar.**

### Quadrupeltherapie als Primärtherapie bei der *Helicobacter pylori*-Eradikation?

Die *H. pylori* Infektion stellt nach wie vor mit 20 bis 50 % in den Industrieländern eine der häufigsten gastrointestinalen Infektionen dar. Nach den Leitlinien der DGVS besteht die Primärtherapie in der mindestens einwöchigen Triple-Therapie, bestehend aus einem Protonenpumpenblocker und Clarithromycin plus Metronidazol oder Amoxicillin. Durch zunehmende Resistenzen gegenüber Metronidazol und Clarithromycin verschlechtert sich die *H. pylori*-Eradikationsrate bei diesem Schema, so dass alternative Schemata in der Primärtherapie erforderlich sind.

In einer offenen randomisierten Studie an 39 Zentren in Europa (überwiegend Deutschland und Polen) wurde die Effektivität und Sicherheit einer zehntägigen Quadrupeltherapie bei Patienten mit *Hp*-Infektion mit einer siebentägigen Clarithromycin-basierenden Standardtherapie verglichen. Die Studienmedikation bestand bei der Quadrupeltherapie aus einer neu konfektionierten 3-fach-Antibiotikakapsel, die 140 mg Wismutsubcitrat, 125 mg Metronidazol und 125 mg Tetracyclin enthielt und viermal pro Tag zusätzlich zu zweimal Omeprazol 20 mg pro Tag über 10 Tage verabreicht wurde. Bei 440 eingeschlossenen Patienten betrug die Eradikationsrate in der Quadrupeltherapiegruppe 80 %, in der Triple-Therapiegruppe nur 55 %. Die Rate an Nebenwirkungen war statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Die Studie zeigt, dass die neu konfektionierte Quadrupeltherapie mit einer 3-fach Antibiotikakapsel eine alternative Primärthera-

pie darstellen kann, insbesondere in Regionen mit hoher Clarithromycinresistenz (> 20 %).

### Fidaxomicin – eine alternative Therapieoption bei *Clostridium difficile*-Infektion?

In den letzten Jahren ist eine deutliche Zunahme der Inzidenz Clostridien-assoziiertes Darminfektionen zu verzeichnen. Die Therapie der Wahl ist bei leichteren Fällen Metronidazol. Bei schwereren Fällen sowie bei den neuen hypervirulenten Stämmen, insbesondere der Ribotypen 027 und 078, kommt es auch unter Vancomycin häufiger zu Therapieversagen bzw. Rezidiven in bis zu 30 %. Diese Entwicklung macht neue Therapieoptionen dringenden erforderlich. Fidaxomicin ist ein neues Makrolidantibiotikum, das eine höhere in vitro Aktivität gegen *C. difficile* als Vancomycin aufweist mit minimaler Absorption im Sinne eines lokal im Darm wirkenden Antibiotikums. In einer Phase-III-Studie wurde die neue Substanz bei 629 Patienten mit symptomatischer *C. difficile*-Infektion gegen Vancomycin getestet. Die Heilungsrate betrug in der Per-Protokoll-Analyse (548 Patienten) 92,1 % Fidaxomicin im Vergleich zu 89,8 % unter Vancomycin. Die Rezidivrate lag mit 24 % (PP) unter Vancomycin signifikant höher als unter Fidaxomicin mit 13,3 %. Dieser Unterschied war jedoch nicht in der Subgruppe mit den hypervirulenten Stämmen zu verzeichnen. Insgesamt stellt aber Fidaxomicin eine zusätzliche und alternative Therapieoption bei Patienten mit *C. difficile* Infektion dar.

### Proteaseinhibitoren – Triple-Therapie ist neuer Standard bei chronischer Hepatitis C Infektion

Mit den spezifischen Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir ist erstmals seit 10 Jahren ein neues Therapieprinzip bei chronischer Hepatitis-C-Infektion zugelassen. In der Kombination mit der bisherigen Standardtherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin erhöhen die Proteaseinhibitoren deutlich die Heilungschancen beim besonders häufigen und schwer zu behandelnden HCV-Genotyp 1.

Die Zulassung beider Proteasehemmer basiert auf jeweils zwei bzw. drei Phase-III-Studien mit therapienaiven und vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1. Die Besonderheit des Boceprevir liegt in einer vierwöchigen Lead-in-Phase mit Peginterferon  $\alpha$ -2b und Ribavirin. Die dauerhafte Virusfreiheit (sustained virological response, SVR) lag für beide Substanzen sowohl bei therapienaiven Patienten als auch bei Relapsern bei bis zu 75 % im Vergleich zu den bekannten SVR-Raten unter der bisherigen Standardtherapien von knapp 40 % bzw. unter 30 % bei Relapsern. Bei partiellen Respondern bzw. Nullrespondern betrug die SVR-Rate immerhin noch zwischen 40 und 50 % bzw. knapp 30 %. Die therapiespezifischen Nebenwirkungen waren bei beiden Substanzen die Anämie sowie der Hautausschlag unter Telaprevir und der Dysgeusie unter Boceprevir. Insgesamt ist die neue Kombinationstherapie ein großer Fortschritt in der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1, die jedoch aufgrund der individualisierten und responsegesteuerten Therapie und des adäquaten Umgangs mit Nebenwirkungen in Zentren mit entsprechender Expertise erfolgen sollte.

### Rifaximin vor der Zulassung beim Reizdarmsyndrom und hepatischer Enzephalopathie (HE)

Rifaximin ist ein darmselektives Breitbandantibiotikum, das in Deutschland zur Behandlung der akuten Gastroenteritis

bereits zugelassen, aber schon seit 25 Jahren bekannt ist und seit 1987 in Italien zur Behandlung gastrointestinaler Infektionen klinisch eingesetzt wird. Die Erweiterung des Indikationsspektrums wird vor dem Hintergrund von Phase-III-Studien für das Reizdarmsyndrom und die hepatische Enzephalopathie erwartet.

In zwei identischen, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Studien wurde 3 x 550 mg Rifaximin für 14 Tage bei Patienten mit Reizdarmsyndrom nach Rom-III-Kriterien ohne Obstipation untersucht (Target1 & 2). Primärer Endpunkt war die adäquate Symptomkontrolle der Reizdarmssymptome sowie als wichtiges sekundäres Ziel die adäquate Kontrolle des Symptoms Blähbauch. Die Ansprechraten für beide Kriterien lagen in beiden Studien bei 41 % in der Rifaximingruppe, die in der Plazebogruppe bei 32 % ( $p < 0,001$ ). In dem Follow-up hielt dieser Effekt auch über mindestens drei Monate an.

Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Gruppen vergleichbar. Vor dem Hintergrund der beiden Studien und bevorstehenden Zulassung für dieses Indikationsgebiet empfiehlt die aktuelle Reizdarmleitlinie der DGVS, dass in therapierefraktären Fällen die Behandlung des Reizdarmsyndroms mit dem nicht resorbierbaren Antibiotikum insbesondere bei prädominanten Blähungen, Meteorismus und Flatulenz eine Therapieoption darstellt.

Die hepatische Enzephalopathie ist eine funktionell bedingte neuro-psychiatrische Komplikation einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung oder eines akuten Leberversagens. Die HE tritt bei 20–70 % der Patienten mit Leberzirrhose auf. Aktuelle kontrollierte Studien konnten zeigen, dass Patienten mit Leberzirrhose und begleitender minimaler HE signifikant häufiger Stürze erleiden und signifikant häufiger in Verkehrsunfälle verwickelt sind. Therapieoptionen sind bei der HE neben der Verabrei-

chung von Lactulose auch die Gabe von Antibiotika, die sich in Metaanalysen wirksamer als Lactulose erwiesen haben. In einer aktuellen plazebo-kontrollierten Studie zeigte auch das Rifaximin (2 x 550 mg) über sechs Monate einen signifikanten Vorteil gegenüber Plazebo (in beiden Armen in 91 % zusätzliche Gabe von Lactulose) hinsichtlich eines HE-Rezidivs, so dass Rifaximin als nicht resorbierbares Antibiotikum zukünftig eine effektive und nebenwirkungsarme Therapieoption bei Patienten mit HE darstellt.

*Literatur beim Verfasser*

#### KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Ahmed Madisch  
Medizinische Klinik I  
KRH Klinikum Siloah  
Roesebeckstraße 15  
30449 Hannover  
ahmed.madisch@krh.eu

## MED NEWS

# Forscher haben den Wirkort eines Zellgiftes „hypervirulenter“ Darmbakterien identifiziert Giftwirkung von Darmbakterien aufgeklärt

**Die Arbeitsgruppe des Freiburger Pharmakologen Prof. Dr. Klaus Aktories hat zusammen mit amerikanischen Kollegen den Zellrezeptor für den Giftstoff CDT-Toxin des Bakteriums *Clostridium difficile* entdeckt. Diese Keime verursachen häufig Darmentzündungen nach einer Behandlung mit Antibiotika.**

Die Ergebnisse der Studie sind in der renommierten Wissenschaftszeitschrift *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS) erschienen.

Antibiotika schädigen Bakterien der normalen Darmflora, wodurch *Clostridium difficile*-Keime ungehindert wachsen können. Die Keime produzieren zwei typische Giftstoffe, die eine Entzündung der Dickdarmschleimhaut hervorrufen und sie zerstören. Folgen sind Durchfall sowie die Entzündungskrankheit Pseudomembranöse Kolitis, die vor allem bei älteren Patienten oft tödlich endet. Eine rasche Verbreitung der *Clostridium difficile*-Sporen und ihre Resistenz gegenüber vielen Desinfektionsmitteln sowie die häufige Anwendung von Antibiotika führen dazu, dass Infektionen mit *Clostridium difficile* weltweit ein großes medizinisches und hygienisches Problem in Kliniken darstellen.

Besonders beunruhigend ist das Auftreten so genannter hypervirulenter Stämme von *Clostridium difficile*, die mehr typische Gifte produzieren, gegen bestimmte Antibiotika resistent sind und darüber hinaus ein drittes Zellgift (CDT), das direkt am Zellskelett angreift, produzieren.

Die Freiburger Forscher haben gemeinsam mit Kollegen des Whitehead-Instituts/USA den Zellrezeptor dieses zusätzlichen Gifts von besonders virulenten Clostridien identifiziert. Bei der Rezeptorsuche haben die Wissenschaftler neue genetische Verfahren eingesetzt, die von Krebszellen ausgehen, die nur einen Chromosomensatz besitzen. Diese Krebszellen reagieren empfindlich auf das CDT-Toxin von *Clostridium difficile* und sterben durch die Gift-Wirkung ab. Forscher wussten bereits, dass dieses CDT-Toxin an einen Rezeptor auf der Oberfläche der Zel-

len bindet und dann über einen komplexen Aufnahmeweg in das Zellinnere gelangen kann. Der Rezeptor war allerdings nicht bekannt.

Die Forscher konnten zeigen, dass Zellen, die unempfindlich gegenüber dem CDT-Toxin sind, durch den Rezeptor empfindlich reagieren. Die Ergebnisse der Forschung ermöglichen es, neue Strategien zu entwickeln, die die Aufnahme des Gifts in Zielzellen verhindern können.

Kontakt:

Prof. Dr. Klaus Aktories  
Institut für Experimentelle und Klinische  
Pharmakologie und Toxikologie  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Tel. 0761/203-5301  
klaus.aktories@pharmakol.uni-freiburg.de

Der Originaltitel der Veröffentlichung: Panagiotis Papatheodorou et. al.: „Lipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR) is the host receptor for the binary toxin Clostridium difficile transferase (CDT)\*.“: (Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Sep 19. [Epub ahead of print], doi: 10.1073/pnas.1109772108)





Dr. med. Andreas Busch

## Aktuelle nichtchirurgische Therapie Kurzdarm-Syndrom bei Kindern

Andreas Busch, Tübingen

**In der Pädiatrie gibt es ein breites Spektrum akuter und chronischer Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die in der Folge zu einem chronischen Darmversagen (CDV) führen. Dieses Spektrum unterscheidet sich weitgehend von dem der Erwachsenen. [1] Für Kinder mit chronischem Darmversagen und Kurzdarm-Syndrom stehen diverse nichtchirurgische Therapieoptionen zur Verfügung, die zur Verbesserung der Lebensqualität und zum Überleben der Kinder erfolgreich eingesetzt werden. Hierbei kommt auch der Prävention eine immer größere Bedeutung zu.**

Erkrankungen, die zu einem Kurzdarm-Syndrom (KDS) führen können, sind z. B. die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) des Früh- und Neugeborenen, die Gastroschisis sowie angeborene Darmatresien. Neben diesen gibt es angeborene Erkrankungen, die mit einer funktionellen Störung des Dünndarms einhergehen, wie die Microvillusatrophie, komplexe Darminnervationsstörungen (z. B. totale Aganglionose) oder die chronisch intestinale Pseudoobstruktion (CIPO). Ob funktionsloser oder fehlender Darm – es steht nur eine verminderte intestinale Resorptionsoberfläche zur Verfügung, es resultiert eine Malabsorption. Die meisten Kinder mit CDV sind von parenteraler Ernährung (PE) abhängig. Ziel der Behandlung ist es, die enterale Autonomie wenn möglich wieder herzustellen und die Kinder von der PE zu entwöhnen (Weaning). Hierzu bedarf es eines multidisziplinären Therapieansatzes. Dabei greifen chirurgische und nichtchirurgische Therapieansätze sinnvoll in einander. In erfahrenen pädiatrischen Zentren mit einem intestinalen Rehabilitationsprogramm werden Weaning-Raten von bis zu 70 % erreicht. [2,3] Die nichtchirurgischen Therapieoptionen umfassen a) eine individuell adaptierte enterale Ernährung, b) die Behandlung der Malabsorption und ihrer Folgen, c) eine optimierte parenterale Ernährung sowie d) die Prävention von Komplikationen bzw. deren frühzeitige und konsequente Therapie. In allen Therapiebereichen werden Pharmakotherapeutika eingesetzt.

### Individuell adaptierte enterale Ernährung

Die orale bzw. enterale Ernährung muss an die verminderte Resorptionskapazität des funktionsverminderten oder verkürzten Darmes angepasst werden. Sie dient nicht nur der Ernährung, sondern sie stimuliert in

einer bestimmten Zusammensetzung (komplexe Proteine, fettreich, LCT-haltig, kohlenhydratreduziert) das Mukosa- und Darmwachstum und ist der wichtigste Adaptations-Stimulus in der ersten Phase nach Verlust von Darmanteilen. [4] Außerdem wirkt sie regulierend auf das Darmmilieu und einer bakteriellen Fehlbesiedelung sowie einer Hepatopathie entgegen. Übersteigt die Nahrungsmenge die verbliebene Resorptionskapazität, können hieraus eine sekundäre Mukosaschädigung, eine Diarrhoe, eine beschleunigte Darmpassage und letztendlich eine Verstärkung der Malabsorption resultieren. Zur Realisierung einer effektiven enteralen Ernährung müssen Faktoren wie Magenentleerungs- und Passagezeiten, Restdarmanatomie, osmotische oder sekretorische Diarrhoe, Medikamente, Applikationsmöglichkeiten (z. B. PEG), bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms, individuelle Defizite bzw. enterale Verluste, Unverträglichkeiten und Allergien berücksichtigt werden. Da eine dem Bedarf und den Möglichkeiten angepasste Ernährung nicht nur stimulierend wirkt, sondern hierdurch auch Komplikationen vermieden werden können, stellt sie eine entscheidende Therapieoption für Kinder mit CDV dar.

### Malabsorption – verstärkende Faktoren erkennen und vermeiden

Die mit dem chronischen Darmversagen einhergehende Malabsorption wird häufig durch sekundäre Faktoren verstärkt, z. B. durch eine falsche Ernährungszusammensetzung oder eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms. Eine Fehlbesiedelung sollte bei entsprechender Ausprägung konsequent antibiotisch behandelt werden, d. h. über einen längeren Zeitraum zyklisch im Abstand von 2–3 Wochen. Hierfür stehen

vor allem Colistin, Vancomycin, Metronidazol, Ciprofloxacin zur Verfügung. [5] Der Effizienznachweis des neueren Rifaximins steht bei Kindern noch aus. Durch Modifikation der enteralen Ernährung können Passagezeiten verkürzt und osmotische Diarrhoe vermieden werden, was die Resorption begünstigt. Werden relativ zu viele Fette zugeführt, besteht das Risiko für eine intestinale Oxalatfreisetzung aus Kalziumoxalaten und einer konsekutiven Hyperoxalurie mit Nierensteinbildung. Die Fettresorptionskapazität sollte nicht überschritten werden, die Ernährung sollte oxalatarm sein. Eine zu hohe Kohlenhydratzufuhr kann neben osmotischen Effekten, Passagebeschleunigung und vermehrten Gärprozessen auch zur D-Laktat-Bildung führen. Dabei werden nichtresorbierte Kohlenhydrate von der Colonflora zu D-Laktat fermentiert und über die Mukosa aufgenommen. Da sie nicht weiter metabolisiert werden können, kann dies zu einer Azidose und erheblichen neurologischen Problemen führen. Therapeutisch stehen Azidoseausgleich, Ernährungsumstellung und ggf. eine Antibiose im Vordergrund.

### Sekretion und Motilität – Bedeutung medikamentöser Therapie

Erreichen nichtresorbierte Gallensäuren wie z. B. bei fehlendem Ileum das Colon, kann es zu einer chologen Diarrhoe, einer chologen induzierten Colitis oder perianalen Hautmazerationen kommen. Therapeutisch werden hier Austauschharze wie Colestyramin eingesetzt.

Zahlreiche trophische Wachstumsfaktoren zur Resorptionsverbesserung wurden bisher untersucht, eine reguläre Anwendung finden diese auch bei den Kindern bis dato nicht. Wachstumshormon zeigte in einer pädiatrischen Studie positive Effekte [6], jedoch ohne Nachhaltigkeit. Ebenso wenig gibt es Studien zum Glucagon-like-peptide 2 (GLP-2) bei Kindern.

Antisekretorika wie z. B. Loperamid werden bei Kindern nur sehr zurückhaltend eingesetzt wegen ihrer engen therapeutischen Breite und häufigen Nebenwirkungen.

Wirklich effektive Prokinetika stehen weiterhin nicht zur Verfügung. Domperidon zeigt sich in Einzelfällen wirksam. Ein Effekt des Erythromycins ist bei Früh- und Neugeborenen belegt. [7] Die Wirkung von Probiotika ist bei Kindern mit Kurzdarm-Syndrom, insbesondere bei bakterieller Fehlbesiedelung nicht ausreichend nachgewiesen. [8]

### Parenterale Ernährung hat die Lebenserwartung von Kindern drastisch verbessert

Entscheidend für eine optimierte PE ist eine altersabhängige bedarfsangepasste und damit sehr individuelle Zusammensetzung der Rezeptur (Compounding). [9] Hierbei gilt es, sehr genau die Metabolisierungsraten für Glukose u. Proteine unter Verwendung pädiatrische Aminosäurelösungen zu beachten. Wegen der besonderen Wachstumsanforderungen bei Kindern kommt der Kalzium-Phosphat-Calciferol-Zufuhr bzw. Balancierung eine besondere Bedeutung zu. [10] Wichtig sind auch die Bilanzierungen von Vitaminen, Spurenelementen und Natrium, da Kinder hier sehr starke metabolische Schwankungen aufweisen können.

Nach wie vor steht die Prävention und Therapie der cholestatischen und fibrosierenden Hepatopathie bei Kindern mit Kurzdarm-Syndrom im Vordergrund. Wenngleich die Leberveränderungen multifaktoriell sind und Faktoren wie Frühgeburtlichkeit, intestinale Entzündung und Fehlbesiedelung eine wichtige Rolle spielen (Intestinal failure associated liver disease, IFALD), so stellen die parenterale Ernährung per se und insbesondere die intravenösen Lipidemulsionen die wichtigsten pathogenetischen Faktoren der Hepatopathie dar (parenteral nutrition associated liver disease, PNALD). [11] Mittlerweile stehen moderne Lipidemulsionen zur Verfügung, die reich an  $\omega$ -3-Fettsäuren, essentiellen Fettsäuren und Tocopherolen sind. [12] Soja-basierte Emulsionen sollten wegen ihres Phytosterol-Gehaltes in der Pädiatrie nicht mehr verwendet werden. Grundsätzlich sollten die PE wie auch die Lipide zyklisch gegeben werden, was deren Komplikationsrate deutlich verringert.

### Fazit

Für Kinder mit chronischem Darmversagen und Kurzdarm-Syndrom stehen diverse

nichtchirurgische Therapieoptionen zur Verfügung, die in Kombination mit chirurgischen Maßnahmen zum Erreichen einer intestinalen Autonomie, zur Verbesserung der Lebensqualität und zum Überleben der Kinder erfolgreich eingesetzt werden. Hierbei kommt der Prävention eine immer größere Bedeutung zu – primäre und sekundäre Komplikationen gilt es früh zu erkennen (Screening, engmaschige Betreuung) und konsequent multidisziplinär zu behandeln. In die Behandlung dieser Kinder sollte frühzeitig ein Zentrum mit einem pädiatrischen intestinalen Rehabilitationsprogramm mit einbezogen werden. [13]

*Literatur beim Verfasser*

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Andreas Busch  
Pädiatrische Gastroenterologie u. Hepatologie,  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Tübingen  
Hoppe Seyler Str. 1  
72076 Tübingen  
andreas.busch@med.uni-tuebingen.de



Dr. med. Stefan Hagel

## Problemkeime in Klinik und Praxis ESBL-Bildner

*Stefan Hagel, Jena*

**Neben MRSA gewinnen resistente gram-negative Bakterien in Diagnostik und Therapie zunehmend an Bedeutung. Gramnegative Stäbchen mit Relevanz als nosokomiale Infektionserreger lassen sich in nicht-fermentierende Stäbchen (z. B. Pseudomonaden, *Acinetobacter* spp. oder *Stenotrophomonas maltophilia*) und die Enterobacteriaceae (z. B. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* oder *Enterobacter* spp.) unterteilen. In den letzten Jahren ist eine zunehmende Resistenzentwicklung bei Enterobakterien zu beobachten, die auch gegen neuere Antibiotika wie Cephalosporine der 3. Generation resistent sind und als  $\beta$ -Laktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL: extended spectrum beta-lactamases) bezeichnet werden.**

Verschiedene Resistenzmechanismen der Enterobacteriaceae, wie die Expression verschiedener  $\beta$ -Laktamasen, sind seit langem bekannt.  $\beta$ -Laktamasen sind bakterielle Enzyme, die  $\beta$ -Laktam-Antibiotika hydrolysieren können. Basierend auf der Amino-

säuresequenz unterscheidet man nach Ambler vier  $\beta$ -Laktamase-Klassen (A-D) [1]. Dabei werden die Klassen A, C und D als Serin- $\beta$ -Laktamasen bezeichnet. Klasse B nimmt als sogenannte Metallo- $\beta$ -Laktamase eine Sonderstellung ein, da sie keine sequen-

ziellen und strukturellen Ähnlichkeiten zu den anderen Klassen aufweist und Zink als Kofaktor benötigt. Klinisch relevante Enterobakterien besitzen häufig Plasmid-kodierte  $\beta$ -Laktamasen von TEM-1, TEM-2 und SHV-1-Typ, die zwar eine Resistenz gegenüber Penicillinen vermitteln, aber gegen die Cephalosporine der 3. Generation (wie Cefotaxim) empfindlich sind. Durch Punktmutationen im Bereich des aktiven Zentrums des jeweiligen Typs treten allerdings zunehmend neue Varianten auf, die auch gegen diese Antibiotika resistent sind und als sogenannte  $\beta$ -Laktamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum – Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBL) – bezeichnet werden. Während initial eine

speziestypische Expression bestimmter  $\beta$ -Laktamase-Klassen beobachtet wurde, zeigt sich in den letzten Jahren eine spezies-unabhängig Evolution, die zum einen durch den zunehmenden Selektionsdruck, insbesondere den Gebrauch von Cephalosporinen der 3. Generation, und zum anderen durch die speziesübergreifende Ausbreitung von ESBL-kodierenden Plasmiden gefördert wird. Des Weiteren wird auch eine Zunahme von AmpC- (Klasse C) exprimierenden Enterbacteriaceae beobachtet, wobei es sich hier oftmals um eine „Dereprimierung“ handelt. Damit ist die Re-Aktivierung der chromosomal-kodierten – im Gegensatz zu den plasmidgebundenen ESBL- und nicht transkribierten  $\beta$ -Laktamase-Gene gemeint. Die Zunahme von ESBL- und AmpC-exprimierenden Pathogenen wird in Ermangelung von Alternativen perspektivisch den generellen empirischen Einsatz von Carbapenemen beim kritisch kranken Patienten erfordern und damit die Selektion und Verbreitung von Carbapenemase fördern.

Meyer et al. konnten im Rahmen des SARI-Projektes (Surveillance der Antibiotikaanwendungen und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen) zeigen, dass sich die Resistenzrate für Cephalosporine der 3. Generation bei *E. coli* zwischen den Jahren 2001 und 2008 in Deutschland nahezu verzehnfacht hat (1,2 % vs. 10,5 %), bei *K. pneumoniae* kam es ebenfalls zu einem, wenn auch geringeren Anstieg der Resistenzrate von 3,8 % auf 15,1 %. Demgegenüber konnte gezeigt werden, dass es in dem selben Zeitraum zu einem Rückgang von MRSA gekommen ist (26 % vs. 19,5 %) [2]. Gerade aber bei der Therapie von gramnegativen Erregern, gegen die nur sehr begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen, fehlen Neuentwicklungen. Erschwerend kommt hinzu, dass bereits eine Resistenzentwicklung gegen die „alten“ Substanzen (z. B. Polymyxine und Fosfomycin) beobachtet wird, die aus der klinischen Notwendigkeit heraus reaktiviert wurden. Der Bedrohung durch multi-resistente grampositive Erreger (z. B. MRSA) hingegen wurden in den letzten Jahren mit Linezolid, Tigecyclin und Daptomycin neue Therapieoptionen entgegengestellt. Weitere Substanzen aus der Klasse der Lipoglycopeptide, Dihydrofolat-reduktaseantagonisten sowie MRSA-wirksamer Cephalosporine werden folgen. Da sich bislang keine neue Substanz mit Wirksamkeit gegen multi-resistente Gram-negative in der klinischen Entwicklung befindet, ist hier zumindest in den nächsten 6–8 Jahren nicht mit neuen Therapieoptionen zu rechnen. Aus diesen Gründen hat die WHO bereits vor einer „post-antibiotic era“ gewarnt und es

werden zunehmend innovative Ansätze, zu denen auch „Anti-infective Biologicals“ gehören, untersucht.

### Hygienemaßnahmen essenziell

ESBL-Bildner werden vorrangig durch Kontakt übertragen! Dabei kann es sich um den direkten Kontakt mit den Ausscheidungen (Stuhl, Urin, Atemwegssekrete, Tröpfchenbildung bei der Absaugung besiedelter Atemwege) von kolonisierten oder infizierten Patienten handeln. Häufig ist es jedoch der indirekte Kontakt über nicht oder nur unzureichend desinfizierte Hände des Personals sowie über kontaminierte Geräte und Oberflächen, der zur Transmission von ESBL-Bidnern führt. Aufgrund dessen kommt den Hygienemaßnahmen eine zentrale Bedeutung bei der Versorgung von ESBL-kolonisierten oder infizierten Patienten zu, um eine Verbreitung der Erreger in der Gesundheitseinrichtung zu verhindern. Eine Konsensempfehlung zum Umgang mit Patienten mit hoch-resistenten Enterobacteriaceae inklusive ESBL-Bidnern wurde im Jahr 2010 in Baden Württemberg verabschiedet [3]. Die hier vorgeschlagenen Maßnahmen und die Dauer ihrer Durchführung richten sich nach dem Resistenzmuster und dem jeweiligen Risiko der Mitpatienten. Die Maßnahmen untergliedern sich dabei in Barrieremaßnahmen am Patienten (Resistenz gegenüber 3.-Generations-Cephalosporinen bei hohem Infektionsrisiko der Mitpatienten oder Resistenz gegenüber 3.-Generations-Cephalosporinen und Chinolonen bei nicht erhöhtem Infektionsrisiko der Mitpatienten) und Isolierungsmaßnahmen im Einzelzimmer (Resistenz gegenüber 3.-Generations-Cephalosporinen und Chinolonen bei hohem Infektionsrisiko der Mitpatienten oder Resistenz gegenüber Carbapenemen). Ein Screening, wie es bei MRSA durchgeführt wird, kann für ESBL, außerhalb von Ausbruchssituationen, nicht empfohlen werden. Es gibt weder eine eindeutige Empfehlung, von welchen Körperstellen ein Abstrich für das Screening genommen werden soll (plausibel wäre die Suche nach dem Erreger im Gastrointestinaltrakt), noch gibt es eine einheitliche und standardisierte Diagnostik. Ebenfalls zeigen die in der Literatur verwendeten Dekolonisations-Schemata keinen Nutzen und können ebenfalls nicht empfohlen werden. Generell sind eine Basishygiene und sorgsamer Umgang mit Antibiotika die wichtigsten Bausteine der Resistenzprävention.

### LITERATUR

- 1 Ambler RP, Coulson AF, Frere JM, Ghuysen JM, Joris B, Forsman M, et al. A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. *Biochem J* 1991;276 ( Pt 1):269-70.
- 2 Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E.coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Critical Care* 2010;14:R113
- 3 [http://www.rki.de/clin\\_151/nn\\_200238/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger\\_ausgewaehlt/ESBL/ESBL\\_LIT\\_03,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/ESBL\\_LIT\\_03.pdf](http://www.rki.de/clin_151/nn_200238/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger_ausgewaehlt/ESBL/ESBL_LIT_03,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/ESBL_LIT_03.pdf)

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Stefan Hagel  
Klinik für Innere Medizin II, Gastroenterologie,  
Hepatologie und Infektiologie  
Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum  
(IFB)  
Sepsis und Sepsisfolgen  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Erlanger Allee 101  
07747 Jena  
stefan.hagel@med.uni-jena.de

### ANKÜNDIGUNG

19. bis 22. September 2012  
CCH Hamburg

### Viszeralmedizin 2012

**66. Jahrestagung der DGVS  
mit Sektion Endoskopie  
6. Herbsttagung der DGAV  
gemeinsam mit den  
Arbeitsgemeinschaften**

#### KONGRESSPRÄSIDENT DGVS

Prof. Dr. med. Peter Layer, Hamburg

#### KONGRESSPRÄSIDENT DGAV

Prof. Dr. med. Stefan Post, Mannheim

#### VORSITZENDER SEKTION ENDOSKOPIE

Prof. Dr. med. Jürgen Hochberger, Hildesheim

#### KONGRESSEKRETARIAT

DGVS-Geschäftsstelle  
Ines Hoffmann  
Olivaer Platz 7  
10707 Berlin  
Tel.: 030-31 98 31 5005  
Fax: 030-31 98 31 5009  
kongress@dgvs.de





Priv.-Doz. Dr. med. Jan Wehkamp

## Molekulare Medizin und translationale Forschung

# Neue therapeutische Zielmoleküle bei CED

Jan Wehkamp, Stuttgart

**Aktuell werden chronisch entzündliche Darmerkrankungen vor allem mit einer Unterdrückung der Entzündungsreaktion durch „Immunsuppressiva“ behandelt. Naturgemäß ist die Grundlagenforschung zum Verständnis der Erkrankung der bisherigen tatsächlichen Therapie um viele Jahre voraus. Medikamente lassen sich nicht innerhalb von Tagen oder auch wenigen Jahren entwickeln und etablieren. Vieles lässt aber hoffen, dass es für den therapeutischen Alltag im nächsten Jahrzehnt zu vielen Neuerungen kommen wird und sich der schon vollzogene Paradigmenwechsel im pathophysiologischen Verständnis chronisch entzündlicher Darmerkrankungen zumindest in wichtigen Teilen in die medizinische Praxis übersetzen wird.**

### Was ist neu – welcher Paradigmenwechsel?

Die meisten Experten gingen in der Vergangenheit davon aus, dass bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen – genau wie bei anderen chronischen Entzündungen – ein übereifriges Immunsystem das gesunde Gewebe als Feind betrachtet und bekämpft. Das traditionelle Bild der sogenannten „Autoimmunerkrankung“. Diese Sichtweise scheint zumindest für CED so nicht zuzutreffen. Bereits vor mehr als 10 Jahren wurde gezeigt, dass sich die Entzündungsreaktion nicht primär gegen den eigenen Körper, sondern gegen „normale“ Darmbakterien richtet. Dazu passend lagern sich besonders bei Morbus Crohn Bakterien auf der Schleimhaut an, die bei Gesunden nicht zu finden sind. Diese Beobachtungen konnten lange nicht mit unserem Wissen über die Krankheiten in kausale Verbindung gebracht werden.

Durch Studienergebnisse auf verschiedenen Ebenen, besonders aber durch die Erfolge der Genetik wird deutlich, dass in wichtigen Teilen eine primäre Schwäche der Darmabwehr gegen Bakterien vorliegt. Durch diese Abwehrrschwäche direkt an der Darmschleimhaut dringen Bakterien in die Schleimhaut ein. Als Folge davon, nicht als Ursache dafür, tritt die Entzündung auf: Die Entzündungszellen reagieren konsequenterweise auf das Eindringen der Bakterien und greifen die Mikroorganismen an, weil das Immunsystem diese zu Recht als „fremd“ erkennt. Folge und zugleich Auslöser der klinischen Symptome ist dann eine chronische Entzündung – als Antwort auf die Abwehrrschwäche mit dem Ziel, den keimfreien

Zustand des gesunden Gewebes zu erreichen.

Vereinfacht lässt sich der Paradigmenwechsel als ein Umdenken, bezogen auf die Bewertung primärer und sekundärer Veränderungen verschiedener Komponenten des mukosalen Immunsystems beschreiben. Im Zentrum des Krankheitsverständnisses steht nun die Barrierefunktion der Darmschleimhaut bzw. der Darmschleimhaut. Diese Barrierefunktion ist zumindest in Teilen primär gestört und die Entzündungsreaktion ist zumindest überwiegend adäquat – als Antwort auf das Einwandern von Darmbakterien in die Mukosa zu verstehen.

### Etablierte Zielsubstanzen neu bewertet – bisher unbeachtete Funktionen sogenannter pro-inflammatorischer Substanzen

Studien mit anti-Interleukin 17 zeigen einen positiven Effekt bei Arthritis und Psoriasis, jedoch nicht bei Morbus Crohn. Im Gegenteil, die Blockade von Interleukin 17 führte zu einer signifikanten Verschlechterung der Krankheitsaktivität und die Studie wurde bei Morbus Crohn abgebrochen. Interessant ist dabei, dass man davon ausgegangen ist, dass Interleukin 17 vor allem ein wichtiges pro-inflammatorisches Molekül ist. Neuere Arbeiten belegen jedoch sehr eindrucksvoll die wichtige protektive Rolle dieser Substanz, besonders für die Barrierefunktion und Abwehr gegen Mikroorganismen. Il-17 reguliert insbesondere in der Barriere direkt die Induktion und Expression verschiedener Defensine/körpereigener Antibiotika, aber auch zum Beispiel von wichtigen Zellbindungsmolekülen wie „Tight junctions“. So

gesehen ist es plausibel, dass eine weitere Herunterregulation dieses natürlichen Schutzes nicht zu einer Verbesserung führt, sondern die Krankheit weiter verschlimmert. Aus unserer Sicht bietet dieser Ansatz eine mögliche Erklärung für die zahlreichen – oft nicht publizierten Misserfolge – klinischer Studien, die versucht haben, vermeintliche „pro-entzündlichen“ Substanzen zu blockieren.

Wenn man also über „neue“ oder „alte“ Zielstrukturen nachdenkt, sollte man auch vermeintliche protektive Funktionen nicht außer Acht lassen. Unter Umständen könnte sogar das Gegenteil gut sein und eine Stimulation der gleichen Substanzen auf Ebene der Oberfläche zu einer Verbesserung der Symptomatik führen. Ein Beispiel sind hier die Probiotika: E. coli Nissle 1917 (Mutaflor) führt zum Beispiel zu einer Stimulation von NFκB in Epithelzellen und reguliert so die antimikrobielle Abwehr nach oben. Es passiert also hier erfolgreich, und mit positivem klinischem Effekt in der Remissionserhaltung, das Gegenteil von dem, was verschiedene – leider nicht publizierte Studien – mit teils katastrophalen Ergebnissen unter der Annahme einer erfolgreichen Entzündungsblockade versucht haben. Gut wäre es, wenn man verschiedene Zielsubstanzen zellpepifisch stimulieren oder auch blockieren könnte, weil je nach Zelltyp und Lokalisation ganz unterschiedliche Funktionen im Vordergrund stehen können.

### Konsequenzen und Ausblick für die Patienten

Die jüngsten Erkenntnisse der Grundlagenforschung zeigen eine Vielzahl ganz neuer therapeutischer Zielmoleküle auf und führen zu einer Neubewertung vieler schon bekannter Zielsubstanzen. Auch viele Studien-Negativergebnisse der Vergangenheit können so teilweise besser verstanden werden. Voraussetzung dafür ist die Entwicklung von Substanzen, mit denen das angeborene Immunsystem und die Darmbarriere gestärkt und unterstützt werden. Hier gibt es schon erste positive Ansätze mit Wirkstoffgruppen, die zunächst jedoch in

Studien noch überprüft und getestet werden müssen. Natürlich bedeuten die neuen Erkenntnisse nicht, dass alles andere – gerade aktuelle Therapien – grundsätzlich falsch ist. Die Entwicklung Barriere-fördernder Zielsubstanzen ist als Ergänzung zu bisherigen Therapieansätzen zu sehen. Gerade in einer akuten Phase der Erkrankung bleibt es wahrscheinlich weiterhin sinnvoll und notwendig die Immunreaktion des Körpers zu unterdrücken. Ziel wäre es dann, durch die Verabreichung protektiver Substanzen in

der Remissionsphase den nächsten Schub zu verhindern oder zumindest hinauszuzögern. Das Ziel und die berechtigte Hoffnung müssen aber in jedem Fall sein, dass sich die jüngsten Erfolge der Grundlagenforschung für die betroffenen Patienten lohnen und möglichst bald in der Entwicklung wirksamer und gut verträglicher Medikamente münden. Mittelfristig sollten beide Entwicklungsstränge – das Verständnis der Krankheit sowie das Angebot der Therapieoptionen – zusammenkommen.

#### KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Jan Wehkamp  
Innere Medizin I  
Robert Bosch Krankenhaus Stuttgart  
Auerbachstraße 112  
70376 Stuttgart  
jan.wehkamp@ikp-stuttgart.de

## MEDNEWS

### Erstmalig ausgeschrieben Nachwuchspreis von Hitachi Medical Systems zur Endosonographie-Forschung

**Mit dem Walter-Plies-Nachwuchspreis, der 2012 erstmalig anlässlich des Kongresses der DGVS e.V. verliehen wird, soll die Forschung auf dem Gebiet der Endosonographie gefördert werden. Der Preis ist mit 5.000 Euro dotiert.**

Die diagnostische Wertigkeit der Endosonographie hat während der letzten 10 Jahre einen deutlichen Aufschwung erfahren. Die Endosonographie hat sich als Routinemethode zur Diagnostik von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und der Abdominalorgane etabliert. Auch aus der präoperativen Routinediagnostik ist sie nicht mehr wegzudenken. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Endosonographie die Sicherheit der Diagnose verbessert und eine wichtige Rolle bei der Therapieanpassung spielt. Ihr Potenzial spiegelt sich darin wieder, dass sie in verschiedenen Leitlinien ihren Platz gefunden hat.

Die Endosonographie deckt alle Bereiche ab, vom Staging bei Ösophagus- und Magenkarzinom bis hin zur endoskopischen Intervention und therapeutischen Anwendung. Um der hohen diagnostischen und therapeutischen Aussagekraft der Endosonographie Rechnung zu tragen, investiert Hitachi Medical Systems nicht nur in eigene Projekte, sondern möchte mit der erstmaligen Ausschreibung des Nachwuchspreises Pioniere in der klinischen Forschung auszeichnen.

Der Walter-Plies-Nachwuchspreis ist nach dem ehemaligen Marketingleiter Endosonographie bei Hitachi Medical Systems benannt. Walter Plies war vom 1.10.1967 - 31.7.2011 im Unternehmen tätig und maßgeblich am Aufbau der Endosonographie als wertvolle diagnostische und therapeutische Option in Deutschland sowie weiteren europäischen Märkten beteiligt. Hierbei stand stets die Partnerschaft mit dem Anwender des Ultraschalls im Vordergrund all seiner Aktivitäten. Dies soll nun im Nachwuchspreis fortgeführt werden, um neue Anwendungsmöglichkeiten der Endosonographie in der Symbiose mit einem externen Ultraschallsystem zu erschließen.

Junge Forscher sind aufgerufen, ihre wissenschaftlichen Arbeiten auf dem Gebiet der Diagnostik mittels Endosonographie bis zum 31. März 2012 einzureichen. Bewerber sollten das 40. Lebensjahr möglichst nicht überschritten haben. Die eingereichten Arbeiten können bereits publizierte Ergebnisse enthalten, sofern die Publikation nicht länger als 12 Monate vor Einsendung der Bewerbungsunterlagen für den Nachwuchs-

preis zurückliegt. Allen Bewerbungen liegen wissenschaftliche Publikationen (Originalarbeiten) in international anerkannten gastroenterologischen oder diagnostischen Fachzeitschriften sowie Curriculum Vitae und Publikationsverzeichnis zugrunde.

Die internationalen Experten Professor Dr. med. Christoph F. Dietrich, Bad Mergentheim, Dr. med. Eike Burmester, Lübeck, und Dr. med. Christian Jenssen, Strausberg, bilden die Fachjury, die die eingereichten Arbeiten bewertet. Die beste Forschungsarbeit wird 2012 zum ersten Mal auf dem alljährlichen DGVS-Kongress (67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) feierlich mit dem Walter-Plies-Nachwuchspreis prämiert.

Bitte schicken Sie das Manuskript in dreifacher Ausfertigung an:  
Hitachi Medical Systems  
Kreuzberger Ring 66  
65205 Wiesbaden  
z. Hd. Geschäftsführerin Frau Anuschka Huber, oder per Mail unter [hitachi@hitachi-medical-systems.de](mailto:hitachi@hitachi-medical-systems.de).

Weitere Informationen erhalten Sie unter:  
[www.hitachi-medical-systems.de](http://www.hitachi-medical-systems.de)

## BUCHTIPP

### Praxis der Viszeralchirurgie Gastroenterologische Chirurgie

Bestellreihe: Praxis der Viszeralchirurgie  
Haupt-Hrsg.:

Siewert, Jörg-Rüdiger; Schumpelick, Volker; Rothmund, Matthias  
Schumpelick, Volker (Hrsg.)

3. Aufl., 2011, 972 S. 796 Abb., 150 in Farbe. Geb.  
ISBN 978-3-642-14222-2





Priv.-Doz. Dr. med. Joachim Conze

## Große Auswahl, fehlende Klassifikation Netze in der Hernienchirurgie – worauf ist zu achten

Joachim Conze, Aachen

**Die Indikation für den Einsatz von Biomaterialien bei der Versorgung von Hernien ist in den letzten Jahren stetig gestiegen. Es gibt kaum noch eine Hernie, wo eine Netzreparation nicht eingesetzt wird. Netze sind bei der operativen Versorgung von Leisten- und Schenkelhernien, primären Hernien der vorderen Bauchwand wie Nabelhernien und epigastrische Hernien und vor allem bei der Narbenhernie nicht mehr wegzudenken.**

Aber Netze sind nicht gleich Netze, es gibt nicht das eine ideale Netz, welches für die Versorgung aller Hernien geschaffen ist. Bei der Auswahl eines Herniennetzes muss auf verschiedene Aspekte geachtet werden. Zum einen sind die patientenbezogenen Faktoren wie Lage und Größe des Fasziendefektes zu berücksichtigen. Zum anderen sind operationstechnische Faktoren, die geplante Position des Netzes innerhalb der Bauchwand von besonderer Bedeutung. Entscheidend ist hierbei zum einen die intra- oder extraperitoneale Position, zum anderen die vorgesehene Funktion des Netzes. Soll es zur Verstärkung der Bauchwand als sogenannte Augmentation oder zur Überbrückung eines Fasziendefektes als Bauchdeckenersatz eingesetzt werden.

Bei der intraperitonealen Implantation bedarf es einer zusätzlichen Schutzschicht, welche das Adhäsionspotenzial reduzieren, im besten Fall sogar komplett aufheben soll. Diese kann aus passageren resorbierbaren Barrieren, wie z. B. Kollagen, Zellulose oder Monocryl bestehen oder aus permanentem Material wie z. B. PVDF oder ePTFE.

### Neue Parameter zur Charakterisierung von Netzmaterialien erforderlich

Die Auswahl der heute für die Hernienchirurgie zur Verfügung stehenden Netze ist schier unübersehbar. Die dynamische Entwicklung immer neuer Produkte lässt eine Bewertung, welche über die einfache chirurgische Platzierbarkeit hinausgeht, kaum noch zu. Es fehlt eine allgemeingültige Klassifikation der verschiedenen Netzimplantate. Dabei reicht die einfache Unterscheidung aufgrund des Gewichtes nicht mehr aus. Der Begriff der „Leichtgewichtigkeit“ ist heute eher irreführend und sollte nicht mehr zur Charakterisierung von Netzmaterialien benutzt werden. Dies konnten Weyhe et al.

bereits 2006 im World Journal of Surgery überzeugend darstellen. Es ist vor allem die Gesamtoberfläche, also die Netzfläche, die mit dem Körper in Kontakt kommt, welche die Biokompatibilität und das Ausmaß der Fremdkörperreaktion beeinflusst. Die Oberfläche von Netzprothesen wird dabei bestimmt durch die Fadenart, d. h. ob ein mono- oder multifilamentar Faden zur Herstellung der Netzfläche eingesetzt wurde, und der Porengröße. Wurde 1997 in einer ersten Klassifikation von Netzen durch Parvis Amid eine Porengröße von über 600 µm bereits als großporig bezeichnet, so stehen uns heute Netzprothesen mit einer Porengröße von über 2500 µm zur Verfügung. Durch die Verwendung von monofilamentem Faden und deutlicher Vergrößerung der Porengröße konnte die Gesamtoberfläche des Netzes und somit auch die Kontaktfläche gesenkt werden. Dies hat eine geringere Fremdkörperreaktion und dadurch eine verbesserte Biokompatibilität zur Folge.

Als neuer Parameter sollte in Zukunft die Porosität von Netzmaterialien erwogen werden. Die Porosität gibt den polymerfreien Raum der einzelnen Netzpore wieder. Dies ist der Raum, welcher der Gewebeinsprossung zur Verfügung steht.

Weiterhin ungeklärt ist die heutige Stellung der neuen „biologischen“ Netze. Diese werden vor allem aus Haut, Dermis oder Darmanteilen des Schweins oder Perikard vom Rind hergestellt. Empfohlene Indikation sind potenziell infizierte oder infizierte Bauchdecken, also Situationen, in denen synthetische Netze bislang eher kontraindiziert waren. Inwieweit sich diese sehr teuren Produkte durchsetzen werden, muss sich in Langzeitstudien noch weiter beweisen. Bei Stückpreisen von bis zu 5.000 € und mehr sollte der Einsatz besonderen Situationen vorbehalten bleiben und vor einer Implantation

mit der entsprechenden Krankenkasse eine Kostensicherung vereinbart werden.

### Ausblick

Bei der schnell wachsenden Anzahl der angebotenen Netzmaterialien wird es auch in Zukunft für die behandelnden Chirurgen nicht einfach sein eine Auswahl zu treffen. Im Spannungsfeld zwischen Versicherer und Verwaltung auf der einen und Industrie auf der anderen Seite sollte diese Entscheidung weniger durch ökonomische als durch wissenschaftliche Erkenntnisse geleitet sein. Ein möglicher Weg dorthin ist z. B. die Teilnahme an einem Hernienregister, in dem auch die eingesetzten Netzmaterialien im Detail erfasst und vor allem auch im Rahmen von Nachuntersuchungen im weiteren Verlauf untersucht werden können.

### KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Joachim Conze  
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie  
Universitätsklinikum Aachen  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen  
jconze@ukaachen.de

### INFO

Das umfangreiche  
MedReport-Archiv  
im Internet:  
[www.medreports.de](http://www.medreports.de)





**SONDERBERICHT**

**Colitis ulcerosa**

# Mit Mesalazin in Retardform die Chance auf Remission nutzen!

## Interview mit Prof. Dr. med. Stefan Schreiber, Kiel

Mesalazin (5-ASA) gehört zur Basistherapie der C. ulcerosa. Diese lässt sich um Immunsuppressiva, Kortikoide, Anti-TNF, Ciclosporin oder die Kolektomie als therapeutische Maßnahmen erweitern. Schon die aktuelle Leitlinie empfiehlt wegen besserer Therapie-Adhärenz die einmalige orale Gabe von retardierten 5-ASA-Präparaten gegenüber den nicht-retardierten. Letztere müssen über den Tag verteilt häufiger eingenommen werden. Exakt das scheint keiner hinzubekommen: Etwa zwei Drittel der Patienten halten das Therapieschema nicht ein. Obwohl Mezavant® in einer besonderen und retardierten MMX-Formulierung zur Verfügung steht und damit längst eine Chance auf Remission zu 89 % besteht.

**Herr Professor Schreiber, warum hat Mesalazin einen festen Stellenwert in der Therapie der C. ulcerosa, und warum geht es so sehr um Compliance?**



Prof. Dr. Stefan Schreiber

Die 5-ASA MMX-Formulierung mit einmal täglicher Gabe hat sich nicht nur gegenüber Plazebo, sondern auch im Vergleich zu Medikationen aus der Medosingruppe (Asacol®) überlegen gezeigt. Das belegt schon die Schlüsselstudie 302. Sie verglich zwei Tabletten 5-ASA MMX 4,8 g einmal täglich mit Asacol® 2,8 mg auf drei Dosen verteilt und Plazebo. In Woche 8 war 5-ASA MMX Plazebo deutlich überlegen, aber vor allem die einmal tägliche Gabe des Vergleichspräparats. Wahrscheinlich ist die Mukosa-Konzentration, die Mesalazin auf diese Weise erreichen kann, höher. Denn es zeigte sich, dass die Dosierung von Mesalazin mit 2 g einmal täglich besser abschnitt als 1 g zweimal täglich. So wird der Vorteil der Einmalgabe deutlich.

Die Einnahme von dreimal täglich Mesalazin schaffen zwei Drittel der Patienten nicht. Das ist schockierend. Nicht-Adhärenz steht also mit einer Chance auf Remission von 39 % der Adhärenz mit der Chance auf Remission von 89 % gegenüber. Das ist ein dramatischer Unterschied und zeigt uns die Baustelle. Denn 5-ASA kann viel leisten, wenn es uns gelänge, die Patienten davon zu überzeugen, dass sie es regelmäßig einnehmen sollen.

**Wie kann man das erreichen?**

Man kann das Medikament besser an den Ort des Geschehens bringen oder die Einnahmeprozedur vereinfachen. Erstes und zweites Ziel lassen sich mit 5-ASA MMX umsetzen. Denn mit 5-ASA MMX liegt ja eine Formulierung vor, die eine besonders hohe Dosis 5-ASA in wenige Tabletten verpackt und so eine gezielte und gleichmäßige Freisetzung im Dickdarm erreicht. Durch die ph-abhängige Kontrolle der Freisetzung löst sich im Magen nichts von dem Medikament. Insbesondere die einmal tägliche Gabe führt zu einer höheren Compliance und damit besserem Therapieerfolg. Mesalazin

wirkt dabei nicht nur antientzündlich, sondern belegt auch einen präventiven Effekt vor Dysplasien und Kolonkarzinomen. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist das kolorektale Karzinomrisiko bei Patienten mit C. ulcerosa signifikant erhöht. Es steigt mit Ausdehnung und zunehmender Dauer der Erkrankung an.

**Die SIMPLE (Strategies in Maintenance for Patients Receiving Long-term Therapy)-Studie belegt, dass die Einmalgabe von Mezavant® die Therapietreue von Patienten mit C. ulcerosa fördert. Können Sie das kommentieren?**

Ja, herkömmliche Substanzen machen entweder die Anwendung von Suppositorien oder Klistieren erforderlich oder aber die dreimal tägliche Einnahme von 12 bis 24 Tabletten. 5-ASA MMX ermöglicht durch seine neue Freisetzungstechnologie, die Multi-Matrix-Technologie (MMX), die Therapie mit einer einzigen Dosis pro Tag. In der großen retrospektiven Betrachtung wurde die Therapietreue von insgesamt

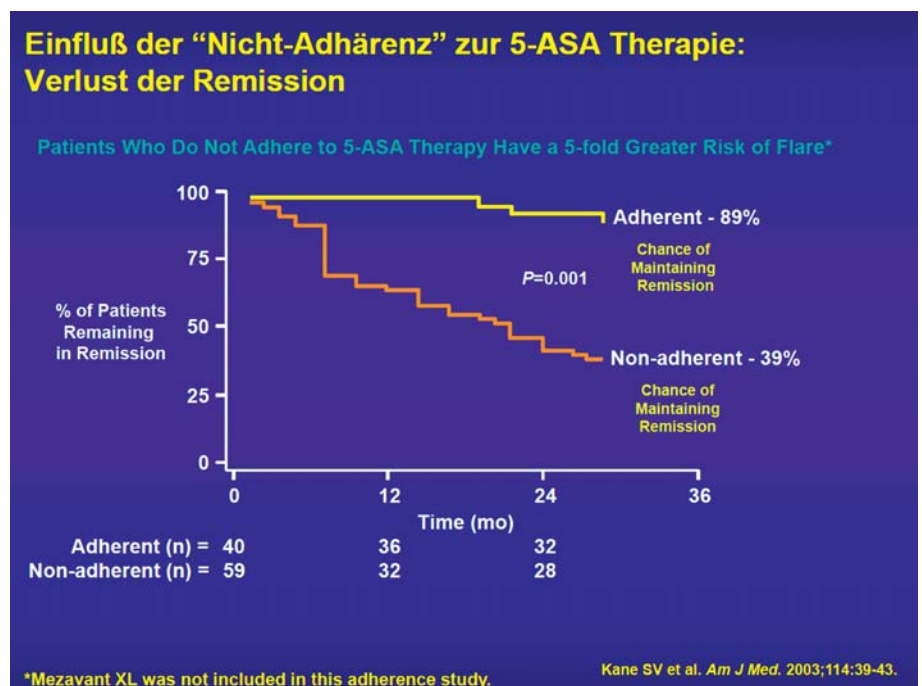


Abb. 1: Einfluß der „Nicht-Adhärenz“ zur 5-ASA-Therapie: Verlust der Remission (© Schreiber, ppt-Präsentation: Die aktuellen Leitlinien zur Colitis ulcerosa – Stellenwert der Mesalazine, 15. 9. 2011 in Leipzig).

15.545 kanadischen Patienten untersucht, deren C. ulcerosa mit verschiedenen 5-ASA-Präparaten, also 5-ASA MMX (Mezavant®), Asacol®, Pentasa® und Salofalk® behandelt wurde. Grundlage war eine Datensammlung, in der die Verordnungen von Medikamenten gespeichert werden. Der Auswertungszeitraum betrug sechs Monate. Es zeigte sich, dass im Vergleich zu den anderen 5-ASA-Präparaten signifikant mehr mit 5-ASA MMX behandelte Patienten der Therapie über sechs Monate treu blieben, und auch die Zahl derer, die nach einer ersten Verordnung die Therapie mit dem Präparat fortsetzten, höher lag als in den Vergleichsgruppen.

Immerhin blieben in der Erhaltungsphase 79,2 % der Patienten über sechs Monate und 77,3 % der Patienten über zwölf Monate 5-ASA MMX treu. Dabei fiel auf, dass die nicht therapietreuen Patienten nach sechs Monaten mit 36 % eine signifikant höhere Rückfallrate hatten als 21 %, welche die Studienmedikation regelmäßig eingenommen hatten.

» Was heißt Remission?

Es gilt in der Behandlung, möglichst rasch eine Remission der chronischen Entzündung bei C. ulcerosa zu erreichen und den erneuten Schub zu verhindern. Phasen der Remission werden also von Krankheitsschüben unterbrochen. Die remissionserhaltende Therapie sollte mindestens zwei Jahre dauern. Der Nutzen dieser Therapie über längere Zeiträume hinaus ist nicht belegt. Bei der Entscheidung für eine Verlängerung sollte der bisherige Krankheitsverlauf berücksichtigt werden.

Die Remission bei C. ulcerosa definiert man klinisch. Kriterien sind fehlende Diarrhö, also weniger als drei Stühle am Tag, kein sichtbares Blut und keine durch die C. ulcerosa bedingten intestinalen oder extraintestinalen Beschwerden. Es sollte eine remissionserhaltende Therapie erfolgen. Mittel der ersten Wahl sind Aminosalizylate, die man sowohl oral als auch rektal applizieren kann. Das ist vom Befallsmuster abhängig.

Die regelmäßige Mesalazingabe in Bezug auf Induktion und Remissionserhalt ist die Therapie der Wahl bei unkomplizierter, leichter bis mittelschwerer C. ulcerosa. Zur rektalen

Anwendung bevorzugt man 5-ASA-Einläufe oder Schäume – mehr als 1 g pro Tag – im Gegensatz zur topischen Steroidtherapie. Denn die rektaltopische Therapie mit 5-ASA ist der lokalen Glukokortikoidgabe deutlich überlegen. Kommt es zum akuten Schub unter remissionserhaltender Therapie und ist der leicht bis mäßig aktiv, sollte man die Dosis auf mehr als 3 g pro Tag von 5-ASA erhöhen.

» Was verordnen Sie, wenn der Patient zusätzlich an extraintestinalen Manifestationen wie z. B. Arthritiden leidet?

Auf keinen Fall gebe ich dem C. ulcerosa-Patienten NSAR. Man könnte ihn dann in einen enormen Schub bringen. Empfehlen würde ich die Gabe von Azathioprin oder Anti-TNF, wenn es sich um schwere extraintestinale Manifestationen handelt, denn Azulfidine wäre hier sicher zu schwach.

Quelle: Symposium anlässlich der 66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen „Mesalazin: Nihil novum sub solem?“ der Shire Deutschland GmbH am 15. September 2011 in Leipzig

## SONDERBERICHT

### Problem/lösung bei chronischer Obstipation

# Prucaloprid: Nervenkitzel im Darm

**Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der chronischen Obstipation haben zu differenzierteren Möglichkeiten der Diagnostik und entsprechenden Schlussfolgerungen für eine kausale Stufen-Behandlung geführt. Neben klassischen und operativen Behandlungsoptionen stehen jetzt auch innovative Therapeutika, wie z. B. aus der Substanzklasse der Prokinetika zur Verfügung, die diese Beschwerden durch gezielten Eingriff in den Pathomechanismus lindern können. Seit fast zwei Jahren ist das Prokinetikum Prucaloprid (Resolor®) zur Behandlung bislang therapieresistenter Formen der chronischen Obstipation bei Frauen auf dem Markt. Das Präparat hilft, durch Auslösung eines physiologischen peristaltischen Reflexes über die Stimulierung der 5-HT4-Rezeptoren in den Darmwandnerven die natürliche Darmfunktion wieder herzustellen.**

Mit einer Prävalenz von 15 % aller erwachsenen Frauen und 5 % der Männer stellt die chronische Obstipation in Deutschland eine häufige Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung dar [1]. Die weite Verbreitung und die Tatsache, dass für einen Teil dieser Patienten die chronische Verstopfung mit einem hohen Leidensdruck einhergeht, unterstreichen die hohe klinische Relevanz dieses Problems.

Oft ist die Obstipation mit chronischen

abdominellen Schmerzen und einer damit verbundenen Einschränkung der Lebensqualität assoziiert, berichtete Privatdozentin Dr. Jutta Keller vom Israelitischen Krankenhaus in Hamburg im Rahmen eines Symposiums während der Jahrestagung der DGVS 2011 in Leipzig.

Aktuelle Studien [2,3] haben gezeigt, dass eine chronische Verstopfung aber keineswegs „lifestyle-bedingt“ und ein Problem der modernen westlichen Lebensweise sind.

Hierin könnte die Erklärung liegen, dass bei einem Teil der Patienten klassische Allgemeinmaßnahmen und die Einnahme von Laxantien keinen Therapieerfolg bringen. Etwa die Hälfte der Betroffenen ist mit ihrer Therapie unzufrieden [4].

Um diesen Patienten zu helfen, gilt es erstens abzuklären, ob es sich wirklich um eine chronische Obstipation handelt (s. wiss. Kriterien der Rom III Konsensuskonferenz, Abb. 1) und zweitens nach den Ursachen zu forschen, betonte Frau Dr. Keller. Hierzu zählen z. B. eine schwere Kolonmotilitätsstörung („slow transit constipation“), neurologische Erkrankungen oder die Einnahme bestimmter Medikamente.

### Therapieentscheidung nach differenzierter Diagnostik

Die wesentliche Frage, ob es sich um eine verlangsamte Dickdarmpassage („slow-transit constipation“) oder eine anorektale Entleerungsstörung („outlet obstruction“) han-

### Rom III

- Beginn der Symptome mind. sechs Monate vor Diagnosestellung
- $\geq 2$  der nachfolgenden Symptome während der letzten drei Monate:
  - Stuhlgang mit Beschwerden
  - Klumpige oder harte Stühle
  - Gefühl einer unvollständigen Entleerung
  - Gefühl einer anorektalen Obstruktion/Blockierung
  - Manuelle Manöver notwendig
- Selten weicher Stuhl ohne Anwendung von Laxanzien
- Symptom für die Diagnose eines Reizdarmsyndroms (IBS) nicht ausreichend

$\geq 25$  % der  
Defäkationen

Brandt et al. Am J Gastroenterol 2005; 100: S5

Abb. 1: Definition der chronischen Obstipation.

delt, kann durch eine genaue Anamnese sowie klinische und rektale Untersuchungen beantwortet werden, verdeutlichte Prof. Dr. Thomas Frieling, Direktor der Medizinischen Klinik II des Helios Klinikums Krefeld. Die Ursachen einer Transitstörung sind meistens schon im Gespräch mit dem Patienten zu entdecken (Ernährung, Bewegungsmangel, neurologische Erkrankung, Medikamente). Nur im Einzelfall ist eine weiterführende Diagnostik mit Hilfe verschiedener Techniken angezeigt, erläuterte Frieling.

Bei Verdacht auf eine Stuhlentleerungsstörung muss immer eine proktologische und gegebenenfalls proktoskopische Untersuchung erfolgen.

### Behandlung nach Stufenschema

Für die Therapie der chronischen Obstipation empfiehlt es sich, in vier Schritten vorzugehen:

1. Ausschluss organischer oder medikamentöser Ursachen bzw. Erkennen von Ursachen einer mechanischen anorektalen Obstruktion
2. Einleitung von nicht medikamentösen Allgemeinmaßnahmen (Diät, Bewegung)
3. Die Applikation von Laxanzien

Trotz der Wirksamkeitsnachweise für die ersten drei Stufen der Obstipationstherapie bleibt man bei einigen Patienten mit dieser Behandlung erfolglos, konstatierte Prof. Dr. Michael Karas vom Evangelischen Krankenhaus in Göttingen Weende. Deshalb kann das Stufenschema jetzt in einem vierten Schritt mit dem Einsatz von Prokinetika wie Prucaloprid ergänzt werden – vorerst allerdings nur für Frauen mit Laxativa-refraktärer chronischer Obstipation. Eine entsprechende Studie mit männlichen Patienten ist angelaufen.

Zurzeit wird eine S2k-Leitlinie mit Empfehlungen zur Diagnose und Therapie der chro-

nischen Obstipation erarbeitet, in denen diese Vorgehensweise bestätigt wird. Die Fertigstellung dieser Leitlinie ist im Dezember dieses Jahres geplant. [5]

„Die 5-HT<sub>4</sub>-vermittelte Stimulation basiert auf einem dualen Wirkprinzip, bestehend aus der Aktivierung myogener und nervaler Mechanismen. Eine myogene Hemmung der Muskulatur verbunden mit einer nervalen Stimulation scheint Grundlage der gesteigerten Darmperistaltik zu sein.“



Prof. Dr. rer. nat. Michael Schemann

### Die natürliche Darmtätigkeit wieder herstellen

Die komplizierten Mechanismen der Verdauung mit Kontraktion und Erschlaffung der dort vorhandenen Muskulatur und deren Steuerung durch das enterische Nervensystem (ENS) erklärte Prof. Dr. Michael Schemann von der TU München. Die Grundlage des kontrollierten koordinierten Transports des Darminhaltes ist der peristaltische Reflex, der die Aktivierung und die Hemmung der Muskulatur koordiniert. Bei der Erforschung möglicher Targets für eine therapeutische Intervention, d. h. eine Beeinflussung dieses Reflexes bei Obstipation, wurde Serotonin (5-HT) als einer der zen-

tralen Modulatoren der peristaltischen Aktivität des Darms identifiziert. Die Freisetzung von Serotonin erfolgt durch die Nerven des ENS sowie durch enterochromaffine Zellen der Darmschleimhaut. Die serotogene Beeinflussung der Darmfunktion basiert auf einer komplexen Aktivierung verschiedener 5-HT Rezeptoren, die in der Muskulatur, im Epithel, auf sensorischen Nervenfasern und im ENS exprimiert werden. So beeinflussen 5-HT<sub>4</sub> und 5-HT<sub>1P</sub>-Rezeptoren sowohl ner- vale Aktivität als auch Motilität.

### Resolor® zielt auf die beeinträchtigte Motilität ab

Prucaloprid ist der erste Wirkstoff einer neuen Klasse hoch selektiver Serotonin (5-HT<sub>4</sub>)-Rezeptoragonisten mit starker enterokinetischer Aktivität. Durch die Stimulation des ENS wird die Darmpassage beschleunigt, die Bewegung des Darminhalts im Dickdarm gefördert und die Entleerung kommt wieder in den natürlichen Rhythmus. Mit einer Dosierung von 2 mg (bzw. 1 mg bei Frauen über 65 Jahre, die bei Bedarf auf 2 mg gesteigert werden kann), beschleunigt sich die Darmtransitzeit um durchschnittlich 12 Stunden. Das zeigten die gepoolten Daten von 280 überwiegend weiblichen Patienten dreier Phase II-Studien.[6] Prucaloprid ist überwiegend gut verträglich. Doppelblinde Studien zeigten, dass die Inzidenz QT-bezogener unerwünschter Ereignisse sowie ventrikuläre Arrhythmien mit Placebo vergleichbar sind. Am ersten Tag der Einnahme können Kopfschmerzen und Übelkeit auftreten. Insgesamt bewirkt die Besserung der Obstipation eine signifikante Steigerung der Lebensqualität. [7]

### REFERENZEN

- 1 <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>
- 2 Rajindrajith S et al. 2010
- 3 Collete VL et al. 2010
- 4 Johanson und Kralstein 2007
- 5 (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/11/021-019.html>)
- 6 Emmanuel und Kerstens 2011
- 7 Tack und Kerstens 2011

Quelle: Symposium „Prucaloprid: Präzisionswerkzeug am Serotoninrezeptor“ im Rahmen der 66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) am 16. September 2011 in Leipzig, Veranstalter: Shire Deutschland GmbH



## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

# Flower Power für den Gastroenterologen Evidenz zur Phytotherapie bei funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen erbracht

Pflanzliche Präparate, die vor allem eine empirische Historie haben, stehen heute zunehmend auf dem Prüfstand. Sie müssen beweisen, dass sie Mechanismen bewegen, die tatsächlich in die Krankheit eingreifen“, sagte Prof. Dr. Peter Malfertheiner, der diesjährige Präsident der DGVS-Jahrestagung und Chairman eines Satelliten-Symposiums im Rahmen der „Viszeralmedizin 2011“. Dass dies auch tatsächlich der Fall ist, zeigen zahlreiche Forschungsergebnisse, u. a. zur Phytotherapie bei funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen. Besonders eindrucksvoll sind die Daten einer Iberis-amara-Kombination, die belegen, dass dieses Phytopharmakon auf alle wichtigen Ursachen und Symptome funktioneller Magen-Darm-Erkrankungen wirkt, auch bei Sodbrennen in Kombination mit anderen Magenbeschwerden.

### Wirknachweis auf molekularer Ebene gelungen

„Phytotherapie ist viel mehr als ein Mythos und es gibt tatsächlich definierte molekulare Targets und Mechanismen“, sagte Prof. Dr. Michael Schemann von der TU München. In einer bisher unveröffentlichten Untersuchung am Tiermodell untersuchte er die Wirkung der Iberis-amara-Kombination auf die Magenkontraktion. In einem in-vitro-Modell vom Meerschweinchen-Magen konnte bestätigt werden, dass der Muskelstreifen aus dem Fundus durch Gabe des Phytopharmakons dosisabhängig relaxiert. Es wurde gezeigt, dass Iberogast den Ca<sup>2+</sup>-Einstrom durch TRPC1/SOC-Kanäle hemmt und dadurch den Magenspeicher relaxiert.

### Differenzierte Motilitätsbeeinflussung im Magen hat hohe klinische Relevanz bei funktioneller Dyspepsie

Die klinische Relevanz der Relaxation des Magenfundus sei insbesondere für Patienten mit funktioneller Dyspepsie enorm, so Schemann. In diesen Fällen sei die Akkommodation durch zu hohen Muskeltonus gestört, so dass die Volumenverteilung anormal ist. Motilitätsassoziierte Symptome wie Sodbrennen können die Folge sein. Die Komponenten von Iberogast, die für die spasmolytische Wirkung verantwortlich sind, sind Angelika, Kamille und Süßholz.

Interessant sei auch, dass die Iberis-amara-Kombination nicht überall im Magen diese spasmolytische Wirkung auslöste. So zeigte ein analoges Tiermodell mit dem unteren Ösophagusphinkter, dass sich in diesem Bereich der Tonus sogar erhöhte. „Das liegt daran, dass die einzelnen Komponenten der 9-Pflanzen-Kombination auf unterschiedliche Kanäle wirken und im Endeffekt die Expression oder die Kanaldichte auf den Zellen ent-

scheidend ist, was für eine Auswirkung sie auslösen“, erklärte Schemann. Dieses breite Wirkspektrum der Multi-Target Therapie käme gerade Patienten mit multifaktoriellen Erkrankungen wie z. B. funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen zugute, bestätigte der Wissenschaftler.

### Gestörte Fundusrelaxation löst Sodbrennen und andere Beschwerden aus

Prof. Dr. Hans-Dieter Allescher, Garmisch-Partenkirchen, ging bei seinem Vortrag explizit auf die klinischen Mechanismen der funktionellen Dyspepsie ein. „Ein zentrales Problem, das Patienten mit einer funktionellen Dyspepsie – und zwar hauptsächlich die mit postprandialem Distresssyndrom – haben, ist eine gestörte Fundusrelaxation. Diese reduzierte Akkommodationsreaktion löst verschiedene Beschwerden wie z. B. Sodbrennen und Völlegefühl aus“, so Allescher. Damit rückt bei der funktionellen Dyspepsie die motilitätsbeeinflussende Therapie in den Fokus, wohingegen die Behandlung mit Protonenpumpenhemmern, die allein auf die Säure abzielt, oft zu Therapieversagern führt.

Bei der funktionellen Dyspepsie schneiden die Protonenpumpenhemmer gegenüber Placebo sogar schlechter ab, sodass man das eigentlich nicht als Therapieemp-

fehlung angeben kann“, konstatiert Allescher.

### Eindrucksvolle australische Studie belegt, dass Iberogast schnell den Fundus relaxiert und das Antrum tonisiert

In einer industrieunabhängigen Studie an der Universität von Adelaide (Australien) wurde jetzt der Nachweis erbracht, dass Iberogast die Magenmotilität verbessert. [1] Prof. Allescher fasste die Ergebnisse zusammen: „In der Studie hat sich gezeigt, dass die Einnahme von Iberogast innerhalb von nur 5 bis 10 Minuten zu einer deutlichen Relaxation des Magenfundus führt und diese Wirkung über zwei Stunden anhält. Und sie konnte auch belegen, dass Iberogast zu einer Steigerung der Motilität im Antrum führt.“ Die Studie erklärt auch die schnelle Wirksamkeit bei motilitätsbedingten Magenbeschwerden wie zum Beispiel Sodbrennen, Völlegefühl und Magenschmerzen.

### Iberis-amara-Kombination verbessert Sodbrennen und andere säurebedingte Beschwerden eindrucksvoll

Überzeugende Ergebnisse in Bezug auf das Symptom Sodbrennen lieferte auch eine Subgruppenanalyse [2] mit 306 Patienten mit funktioneller Dyspepsie, die mäßig bis stark an säurebedingten Beschwerden wie Sodbrennen, saurem Aufstoßen und retrosternalen Missempfindungen litten. Dabei zeigte sich eine deutliche Verbesserung aller Symptome und des Gesamtsummen-Scores für die Iberis-amara-Kombination im Vergleich zu Placebo. Dabei wurde die Verträglichkeit des Phytopharmakons von 87,8 % der Patienten als sehr gut oder gut bezeichnet. „In der Tat hat sich gezeigt, dass 32 % der Patienten mit funktioneller Dyspepsie Sodbrennen hatten und unter

Therapie mit Iberogast eine signifikante Abnahme des Reflux-Scores erzielt werden konnte“, so Allescher.

### Beeindruckende klinische Datenlage zu Iberogast

„Wenn wir von Evidenz sprechen, haben wir beim Reizmagensyndrom fünf plazebokontrollierte Studien sowie zwei Metaanalysen und beim Reizdarmsyndrom eine plazebokontrollierte Studie. Wir haben desweiteren noch 12 offene klinische Prüfungen und drei Anwendungsbeobachtungen, eine davon bei Kindern“, fasste PD Dr. Ahmed Madisch, Hannover, die Datenlage zu Iberogast zusammen. Zum Reizmagensyndrom war der Hauptzielparameter ein gastrointestinaler Symptomen-Score, der typische Reizmagensymptome [3] umfasst und anhand einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet wird. Die Studien und Metaanalysen zeigten, dass der gastrointestinale Symptom-Score durch die Gabe der Iberisamara-Kombination im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant abfiel.

Madisch fasste zusammen: „Das Phytotherapeutikum Iberogast stellt eine evidenzbasierte Therapie dar, sowohl für das Reizmagen- als auch für das Reizdarmsyndrom. Es ist auch mittlerweile in der neuen Reizdarm- und der Reizmagen-Leitlinie der DGVS hinterlegt und damit ist es das einzige Therapeutikum in Deutschland, das für beide Syndrome empfohlen ist.“

### Literatur

- Pilichiewicz AN et al. Effects of Iberogast® on Proximal Gastric Volume, Antropyloroduodenal Motility and Gastric Emptying in Healthy Men. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1-8
- Madisch A et al. Das Phytopharmakon STW 5 (Iberogast®) bessert signifikant begleitende Refluxsymptome bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie. Z Gastroenterol 2008; 46: 1028
- Adam, B., Liebrechts, T., Saadat-Gilani, K., Vinson, B., Holtmann, G.: Validation of the gastrointestinal symptom score for the assessment of symptoms in patients with functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 357-363

Quelle: Symposium „Flower Power für den Gastroenterologen“ auf der 66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen am 15. September 2011 in Leipzig

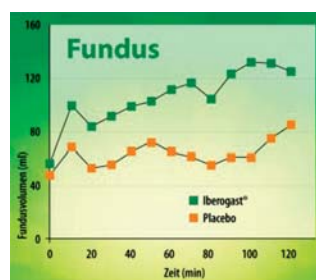
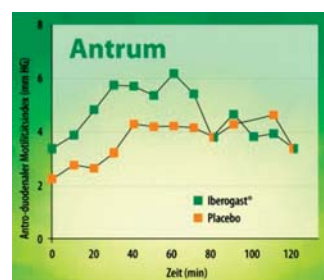


Abb. 1: links: Iberogast erhöht den antro-duodenalen Motilitätsindex signifikant stärker als Placebo. Rechts: Iberogast erhöht die Fundusrelaxation und das Fundusvolumen signifikant stärker als Placebo.