

Neues aus der Gastroenterologie



Privatdozent Dr. Bruno Neu



Universitätsprofessor Dr. Roland Michael Schmid

In den Bereichen Gastroenterologie und Hepatologie gab es in den vergangenen fünf Jahren eine Reihe von bedeutenden Neuerungen. Dieser Artikel versucht, einen knappen Überblick über die wichtigsten Entwicklungen zu bieten und will auch den Nicht-Gastroenterologen neugierig machen und zur Vertiefung anregen.

Von besonderer Bedeutung sind vor allem die Neuerungen in der gastroenterologischen Endoskopie, die die Diagnostik aber auch die lokale Therapie von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes verbessern konnten. Zentral sind zudem die so genannten biologics, die Einzug in die Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und der soliden Tumoren des Gastrointestinaltraktes gehalten haben. Es handelt sich hier um Medikamente, die aus rekombinanten Proteinen, monoklonalen Antikörpern oder kleinen Molekülen bestehen und spezifisch in bestimmte Signalwege der Zellen eingreifen.

Endoskopie

Die gastroenterologische Endoskopie hat sich in den vergangenen Jahren in verschiedenen Bereichen rasant entwickelt: Die Bildauflösung wurde verbessert – zum Teil schon bis zur Zellgrenze; anatomisch schwierig erreichbare Organe wie der Dünndarm oder die Gallenwege werden heute durch speziell entwickelte Endoskope erreicht. Dank verbesserter Werkzeuge und Techniken dringt die Endoskopie heute immer weiter in das Gebiet der klassischen Chirurgie vor.

Licht in das Dunkel des Dünndarms

Eine Reihe von neu publizierten Studien zur Diagnostik der Dünndarmblutung, darunter zwei Metaanalysen, konnten die deutliche Überlegenheit der im Jahr 2001 eingeführten Kapsel-Endoskopie im Vergleich zu den Standardverfahren (Röntgen-Sellink, Angiographie, Push-Intestinoskopie) belegen [1, 2]. Neben der besseren diagnostischen Ausbeute konnte auch ein positiver Einfluss auf die Therapie und den weiteren Krankheitsverlauf gezeigt werden [3]. Bei anderen Fragestellungen wie der Abklärung eines Morbus Crohn, der Diagnostik eines therapierefraktären Morbus Crohn oder zur Überwachung von Polyposis-Syndromen gibt es keine eindeutige Datenlage. Diese Fragestellungen sollten auf Grund der hohen Kosten

und möglicher Risiken wie der Retention der Kapsel mit einem spezialisierten Zentrum abgeklärt werden.

Das erste Enteroskop, mit dem der gesamte Dünndarm – zumindest bei einem Großteil der Patienten – aktiv untersucht werden kann, wurde von dem Japaner Yamamoto 2001 vorgestellt und zwei Jahre später eingeführt [4]. Mit Hilfe von je einem Ballon auf der Endoskopspitze und auf dem so genannten Overtube, die durch eine elektrische Pumpe getrennt auf- und abgelassen werden, kann der Dünndarm gleichsam wie ein Ärmel auf das Doppelballon-Enteroskop gefädelt werden. Vor kurzem wurde ein Konkurrenzprodukt vorgestellt, bei dem das Aufgefädeln durch die abgewinkelte Endoskopspitze und durch nur einen Ballon auf dem Overtube vollzogen wird (Single-Ballon). Therapeutische Manöver wie Blutstillung, Polypektomie oder Ballondilatationen im Dünndarm sind mit Hilfe dieser so genannten Push-and-Pull-Enteroskope erstmals möglich. Mit der neuen Generation der Dünndarm-Enteroskope sind diese Techniken dank größerer Arbeitskanäle auch einfach durchführbar.

Neue Diagnose-Techniken in der endoskopischen Bildgebung

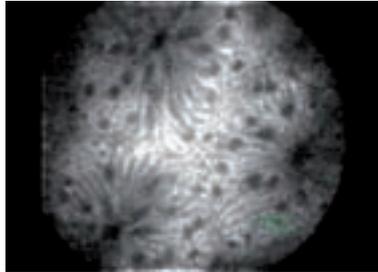
Eine deutliche Verbesserung wurde in der endoskopischen Bildgebung erreicht. Das High

definition television (HDTV) hat auch in den Endoskopie-Abteilungen Einzug gehalten. Etwa viermal so viele Bildpunkte (Pixel) gewährleisten eine erhöhte vertikale, horizontale und temporale Auflösung des endoskopischen Bildes.

Bei der Diagnostik des Barrett-Karzinoms, kleiner Plattenepithelkarzinome oder flacher, eingesenkter Adenome im Kolon wurden bisher relativ zeitaufwändige Färbeverfahren (Chromoendoskopie) zur Kontrastverstärkung eingesetzt. Die Hersteller von Endoskopen versuchen nun, durch eine Fokussierung des Lichtspektrums ebenfalls eine verbesserte Darstellung der Oberflächenstruktur zu erzielen [5, 6] (NBI: Narrow Band Imaging, 370 bis 450 nm; bzw. FICE: Fuji Intelligent Color Enhancement). Der Nutzen dieser heute schon in vielen Endoskopen zuschaltbaren Technologien muss aber erst in klinischen Studien bewertet werden.

Die konfokale Laserscanning-Mikroskopie des Epithels des Gastrointestinaltraktes ist heute schon während der Endoskopie beim lebenden Menschen möglich: entweder mit einem speziell ausgerüsteten Endoskop oder mit Hilfe einer über den Arbeitskanal einführbaren Sonde. Die optische Auflösung mit einem Faktor um 1000 erlaubt eine Darstellung oberflächlicher Zellstrukturen und somit eine in-vivo-Mikroskopie während der endoskopischen Untersuchung.

Erste erfolgversprechende Daten wurden zur Detektion der Barrett-Schleimhaut und assoziierter Neoplasien im Ösophagus und zur Überwachung bei der Colitis ulcerosa publiziert [7, 8]. Nachteile der konfokalen laserbasierten Endomikroskopie sind die aufwändige Technologie, die Verlängerung der Untersuchungszeiten und die notwendige Erfahrung des Endoskopikers in der histopathologischen Beurteilung des Epithels.



Normale Kolonkrypte während der Koloskopie mit Hilfe der Laserscanning-Mikroskopie dargestellt (die Zellen sind radiär um das punktförmige, schwarz dargestellte Kryptenlumen angeordnet, die schwarzen Punkte entsprechen Becherzellen).

Freundlicherweise von Privatdozent Dr. A. Meinung zur Verfügung gestellt.

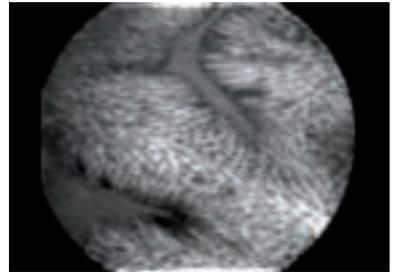
Die Einschätzung zur Barrett-Schleimhaut als Metaplasie mit potenziellem Entartungsrisiko hat sich nicht verändert. Die Inzidenz eines Karzinoms auf dem Boden dieses spezialisierten intestinalen Epithels wird jedoch heute mit 1:100 geringer als früher (1:10) eingestuft. Derzeit werden noch Stufenbiopsien mit einer Entnahme von Proben aus allen vier Quadranten im Abstand von ein bis zwei Zentimeter empfohlen. Ob eine bessere Detektion des Karzinoms durch Kontrastverstärkung (Chromoendoskopie, NBI, FICE, siehe oben) erzielt wird oder die konfokale Laserscanning-Mikroskopie die Biopsie ersetzen kann, wird noch untersucht.

Neue Verfahren der Dickdarmdiagnostik

Eine Koloskopie kann in Einzelfällen technisch schwierig und für den Patienten ohne Sedierung belastend sein. Neue Entwicklungen zielen

auf sanftere Techniken, um möglichst viele Patienten für Vorsorgeuntersuchungen gewinnen zu können. Eine Weiterentwicklung der Dünndarmkapsel ist die Kolonkapsel, die sich nach einer 90-minütigen Schlummerphase einschaltet und bis zu acht Stunden aufzeichnet. Die beiden ersten Publikationen zu diesem The-

ma berichten über eine Sensitivität von etwas über 75 Prozent und eine Spezifität zwischen 70 bis 100 Prozent in Bezug auf die Detektion von Polypen über drei bzw. sechs Millimeter [12, 13]. Problematisch hierbei ist die noch unzureichende Sensitivität und der Nachteil aller rein diagnostischer Verfahren – die Polypen



Kolonadenom in der Laserscanning-Mikroskopie (tubuläre Anordnung der Zellen).

Anzeige

Ein bärenstarker Partner!

Die GOÄ-Experten.
Seit 28 Jahren.

Rufen
S i e
u n s
a n !

T E L E F O N

089 14310-115

Herr Wieland www.medas.de




MEDAS privatärztliche
Abrechnungsgesellschaft mbH

als potenzielle Präkanzerosen nicht therapeutisch entfernen zu können.

Bei der konventionellen Koloskopie kann die Schleifenbildung des Gerätes in den nicht fixierten Kolonabschnitten zu Schmerzen beim Patienten führen. Neuere Entwicklungen versuchen diesem Problem zu begegnen; im Folgenden seien nur zwei Beispiele genannt:

Das NeoGuide-Koloskop besteht aus 64 beweglichen Segmenten, die sich Rechner-gesteuert dem natürlichen Verlauf des Darmes anpassen. Hiermit kann eine Schleifenbildung des Gerätes weitgehend vermieden werden [14].

Das Invendoskop ist ein Einmal-Koloskop, das sich an der Spitze aus sich selbst herausstülpt und ohne Druck auf die Darmwand in Biegungen auszuüben durch das Lumen bewegen kann. Allen diesen faszinierenden Technologien ist gemeinsam, dass sie sich im Erprobungsstadium befinden und ihre Relevanz für die Routine noch nicht abgeschätzt werden kann.

Interventionelle und therapeutische Endoskopien

Die endoskopische Resektion von Frühkarzinomen, die auf die Mukosa beschränkt sind und noch nicht Lymph- oder Gefäßbahnen infiltriert haben, ist bereits eine etablierte Therapie. Von Nachteil hierbei ist, dass die Läsion nicht in einem Stück, sondern oft in vielen kleinen Teilen entfernt werden muss. Dies erschwert dem Pathologen die Beurteilung einer tumorfreien Resektion. Mit Hilfe der endoskopischen Submukosa-Dissektion können nun auch größere Läsionen en bloc reseziert werden. Hierbei wird ein Flüssigkeitspolster in den Submukosa-Raum durch Unterspritzen eingebracht, die Schleimhaut zirkulär mit speziellen endoskopischen Messern inzidiert und in der Schicht der Submukosa abpräpariert. Gerade werden neue Techniken erprobt, die ein Arbeiten mit zumindest zwei Werkzeugen gleichzeitig in verschiedenen Ebenen erlaubt [8, 9].

Viele Gastroenterologen sehen in der Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES) den Beginn einer neuen endoskopischen Ära, während manche Viszeralchirurgen dabei Grundsätze der Chirurgie verletzt sehen. Die konventionelle Endoskopie beschränkt sich auf die endoluminale Diagnostik und Therapie in Hohlorganen, NOTES dringt dagegen mit flexiblen Endoskopen in den Intraperitonealraum vor. Mit einem Standardendoskop wird peroral durch eine Inzision der Magenwand, peranal durch eine Inzision des Sigmas oder transvaginal ein Zugang in die Bauchhöhle geschaffen – ohne Verletzung der Bauchwand werden dann intraperitoneale Eingriffe vorgenom-



Singleballon- ...



... und Doppelballon-Enteroskop.

men. In mehreren tierexperimentellen Studien wurden bereits Tubenligaturen, Adnektomien, Gastroenterostomien, Hysterektomien oder Cholezystektomien durchgeführt [10]. Ende 2007 wurde bereits über die komplikationslose transvaginale Cholezystektomie bei einer 30-jährigen Patientin berichtet [11].

Neues zur Therapie der Virushepatitiden

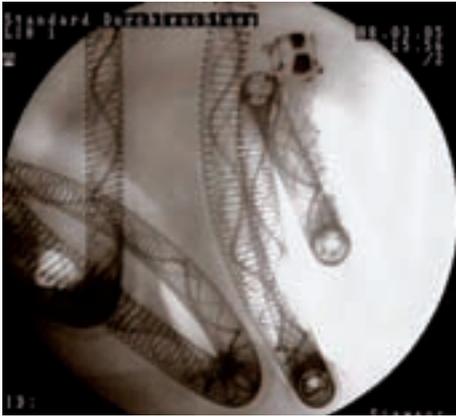
Die Behandlung der Virushepatitiden ist durch die Zulassung neuer Medikamente – im Besonderen zur Therapie der chronischen Hepatitis B und C – bereichert worden.

Hepatitis B

Eine im Erwachsenenalter erworbene Hepatitis B heilt zwar in 90 bis 95 Prozent folgenlos aus, 90 Prozent von infizierten Neugeborenen und Kinder bleiben jedoch HBV-Träger [15]. In großen Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass die Höhe der Viruslast mit der Ent-

wicklung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms korreliert [16, 17].

Bei fulminanten Verläufen einer akuten Hepatitis B sollte die Therapie mit Lamivudin (Zeffix®, 100 mg per die) begonnen und frühzeitig der Kontakt mit einem Transplantationszentrum aufgenommen werden. Nach den aktuellen Empfehlungen der Konsensuskonferenz besteht eine Behandlungsindikation der chronischen Hepatitis B bei Patienten mit signifikanter Virämie (HBV-DNA $\geq 2 \times 10^3$ IE/ml), bei erhöhten Leberwerten (GPT mehr als zweifach erhöht) oder wenn in der Histologie ein schwereres Stadium als eine „minimale Entzündungsaktivität“ beziehungsweise eine „geringe Fibrose“ nachgewiesen wurde. Heute stehen mehr Medikamente für die Behandlung der chronischen Hepatitis B zur Verfügung: Interferon (pegyliertes Interferon-alpha-2a (Pegasys®), Interferon-alpha-2a (Roferon®), Interferon-alpha-2b (Intron A®), Nukleosidanaloga Lamivudin (Zeffix®), Entecavir (Baraclude®), Telbivudin (Sebivo®) und Nukleotidanaloga Adefovir dipivoxil



Röntgenbild des stark flexiblen Invendoskops im Darm.

Freundlicherweise von Professor Dr. T. Röscher zur Verfügung gestellt.

(Hepsera®). Eine Interferon-alpha-Therapie kann bei 25 bis 40 Prozent der Patienten zu einer Normalisierung der Transaminasen und zu einer Serokonversion von HBe-Ag zu Anti-HBe, bei fünf bis zehn Prozent sogar zu einer Konversion von HBs-Ag zu Anti-HBs führen. Die einjährige Behandlung mit Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga führt bei 15 bis 25 Prozent zu einer HBe-Serokonversion. Eine Fortsetzung der Behandlung führt zu gering höheren Konversionsraten. In der Regel wird eine Dauertherapie mit den Nukleosid/Nukleotidanaloga durchgeführt, um eine Unterdrückung der Virusaktivität zu erzielen. Hierbei kann es jedoch zu einem Auftreten von resistenten Virusvarianten kommen – häufiger unter Lamivudin als unter Entecavir [18]. Dies kann einen Wechsel des Präparates oder eine zusätzliche Gabe einer zweiten Substanz notwendig machen (add-on-Therapie) [19].

Hepatitis C

Im Gegensatz zur Hepatitis B persistiert der Hepatitis C-Virus bei 50 bis 90 Prozent der infizierten Patienten und verursacht eine chronische Leberentzündung. Nach einer Krankheitsdauer von zehn bis 25 Jahren entwickeln 25 bis 40 Prozent der Patienten eine Leberzirrhose mit erhöhtem Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms. Glücklicherweise kann heute durch eine antivirale Therapie bei den meisten Patienten mit Hepatitis C-Infektion eine Elimination des Virus und damit das Aufhalten der Erkrankung erzielt werden. Hierbei wird pegyliertes Interferon-alpha 2a oder 2b zusammen mit Ribavirin eingesetzt. Da das Ansprechen der Interferon-Therapie vom Genotyp des HC-Virus abhängig ist, werden unterschiedlich lange Therapieintervalle empfohlen: Der in Europa am häufigsten vorkommende Genotyp 1 wird üblicherweise 48

Wochen, Genotyp 2 und 3 24 Wochen behandelt. Eine langfristige klinische Ausheilung wird beim HCV-Genotyp-1 in 42 bis 52 Prozent beim Genotyp 2 oder 3 in 76 bis 84 Prozent der Patienten erreicht. Die Therapiedauer wird unter Berücksichtigung prädiktiver Faktoren zunehmend individualisiert: Bei Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA des Genotyps-1 nach vier Wochen und niedriger Viruslast ($< 6 - 800\,000$ IE/ml) vor Therapiebeginn wird empfohlen die Behandlung auf 24 Wochen zu reduzieren. Fällt dagegen bei Patienten mit Infektion des Genotyps-1 die Viruslast nach zwölf Wochen nicht um mindestens zwei Logstufen gegenüber der Viruslast vor Therapiebeginn ab, so kann auf Grund der geringen Wahrscheinlichkeit eines weiteren Ansprechens die Therapie abgebrochen werden [20].

Onkologie

Im Bereich der Onkologie sind alle Hoffnungen auf die „gezielte Tumorthherapie“ (targeted therapy) gerichtet. Ihr Prinzip basiert auf den Einsatz von Medikamenten, die gegen tumorspezifische Rezeptoren, Oberflächenproteine oder Enzyme gerichtet sind. Die heute verfügbaren Medikamente (biologics) sind gentechnisch hergestellte monoklonale Antikörper (Namensendung: -mab) oder kleine Moleküle („small molecules“, Namensendung: -nib oder -mib). Spektakuläre Ansprechraten konnten bei dem seltenen gastrointestinalen Stromatumor erzielt werden. Klinisch relevante, wenn auch weniger spektakuläre Behandlungserfolge werden – wohl auf Grund der komplexeren molekularen Pathogenese – bei soliden gastrointestinalen Tumoren erzielt.

Kolonkarzinom

Das Kolonkarzinom im metastasierten Stadium hat weiterhin eine schlechte Prognose: Nach kurativer Resektion beträgt die Fünfjahres-Überlebensrate über alle Tumorstadien gemittelt weniger als 50 Prozent. Bis vor wenigen Jahren war bei der adjuvanten Chemotherapie nach R0-Resektion die Monotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) etabliert. Durch Kombinationstherapien mit 5-FU, Leucovorin und Oxaliplatin (FOLFOX-Protokolle) konnte das Rezidivrisiko gesenkt und das krankheitsfreie Überleben nach vier Jahren von 69 Prozent auf 76 Prozent verbessert werden. Bei der palliativen Therapie haben sich die FOLFOX und FOLFIRI (5-FU, Leucovorin, Irinotecan)-Regime gleichermaßen durchgesetzt. Das mediane Überleben konnte durch diese Kombinationstherapie bis auf 20 Monate verbessert werden. Von den biologics sind zur Behandlung des Kolonkarzinoms Cetuximab (Antikörper gegen den Epidermal-Growth-Factor – EGF) und



FACHGESPRÄCH MAL ANDERS

BAYERN-LEASING Chef Klaus Koller (links) im Gespräch mit dem langjährigen Geschäftsführer des Interessenverbandes Deutscher Leasinggesellschaften, Manfred Bock im Sportpark in Aschheim bei München.

Leasing-Finanzierungen für mobile Wirtschaftsgüter
JETZT Leasing-Finanzierungsangebot online anfordern

PKW Leasing	Transporter Leasing	LKW Leasing
Maschinen Leasing	Medizinische Geräte Leasing	Vertriebsleasing



BAYERN-LEASING.de

Die schnelle und einfache Finanzierungs-lösung für Mittelständler. Wir entscheiden über Leasing-Finanzierungen bis 100.000 € mit wenig Unterlagen innerhalb eines Tages.

Auch per Fax möglich:

LEASING-FINANZIERUNGS-ANGEBOT ANFORDERN

Einfach kopieren, ausfüllen und per Fax an

Fax 089/94 55 22-20

Wir planen folgende Investitionen und bitten unverbindlich um ein Leasing-Finanzierungsangebot.

Fahrzeuge/Maschinen
IT/Medizinische Geräte

Liefertermin

Anschaffungswert EUR ohne MwSt

Unsere Anschrift/Stempel

Telefon

Zuständig: Frau/Herr

Fax

BAYERN-LEASING GMBH
Erdinger Landstraße 14
85609 München-Aschheim

Mehr Information und Beratung
☎ 089-9455220

Bevacizumab (Antikörper gegen den Vascular-Endothelial-Growth-Factor – VEGF) zugelassen. In Kombination mit den bisherigen Behandlungsregimen konnte für Bevacizumab eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um etwa vier Monate gezeigt werden.

Hepatozelluläres Karzinom

Beim lokal begrenzten hepatozellulären Karzinom (HCC) sind die Resektion bzw. Lebertransplantation die Therapien der Wahl. Beim fortgeschrittenen HCC gab es bisher keinen Therapiestandard, da für keine der bekannten Therapiemodalitäten (lokal ablativ Verfahren, Chemoembolisation, Chemotherapien) ein eindeutiger Vorteil gezeigt werden konnte. Spektakulär sind daher die aktuellen Daten über Sorafenib, einem Multityrosinkinase-Inhibitor: Für Patienten mit HCC und Child-A-Zirrhose konnte unter der Sorafenib-Therapie mit 46 Wochen eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Patienten unter Placebo (34 Wochen) gezeigt werden (SHARP – Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol Trial). Dies macht zumindest bei Patienten mit Child-A-Zirrhose Sorafenib zum aktuellen Standard in der Erstlinientherapie des Leberzellkarzinoms.



Kapselendoskopie.

Neues zur Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind systemische Erkrankungen, die bedingt durch eine genetische Disposition eine hohe Aktivierung des lokalen Immunsystems aufweisen. Daher ist das Therapieziel mit 5-Aminosalizylsäure, Kortikosteroiden, Azathioprin, Methotrexat und Antibiotika die Entzündungsreaktion zu hemmen. Seit einiger Zeit ist bei schweren, therapieresistenten Schüben oder fistulierendem

Morbus Crohn sowie zur Remissionserhaltung bei ungenügender Wirksamkeit der anderen immunsuppressiven Medikamente Infliximab (Remicade®), ein gegen den Tumornekrosefaktor TNF α gerichteter chimärer (Mensch/Maus-Protein) Antikörper zugelassen. 2006 wurde in Deutschland die Indikation für Infliximab auch auf die mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa erweitert. Ein Nachteil dieses Präparates ist neben dem erhöhtem Infektionsrisiko der Wirksamkeitsverlust durch Antikörperbildung. Daher ist hierbei die Auswahl der Patienten von entscheidender Bedeutung. Im Jahr 2007 pu-

blierte Studien zeigten die Wirksamkeit von zwei neuen TNF-Antagonisten bei der Therapie des Morbus Crohn: Certolizumab Pegol ist ein anti-TNF-bindendes Fab-Fragment mit geringerem Proteinanteil, Adalimumab (Humira®) ist ein bereits in der Rheumatologie etablierter, vollständig humaner, monoklonaler Antikörper [21, 22, 23]. Beide Präparate können vom Patienten selbst subkutan appliziert werden.

Neben den immunsupprimierenden Ansätzen werden Immuntoleranz-fördernde Medikamente (zum Beispiel E. coli-Nissle) eingesetzt und Mucosa-reperative Ansätze (Phosphatidylcholin) erprobt.

Das Literaturverzeichnis kann beim Verfasser angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärzteblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten haben, deren Interessen vom Manuskript positiv oder negativ betroffen sein könnten.

Privatdozent Dr. Bruno Neu, Universitätsprofessor Dr. Roland Michael Schmid, Klinikum rechts der Isar der TU München, II. Medizinische Klinik, Ismaninger Straße 22, 81675 München

Das Wichtigste in Kürze

Die Kapsel-Endoskopie hat sich in der Diagnostik der Dünndarmblutung als Standard etabliert. Mit den neu entwickelten Push-and-Pull-Enteroskopen ist der gesamte Dünndarm therapeutisch zugänglich. Beide Verfahren werden in Bayern flächendeckend in großen endoskopischen Einrichtungen angeboten. Die endoskopische Bildauflösung und spezifische Detektion von Präkanzerosen oder Frühkarzinomen wird zunehmend verbessert. Es liegen erste Erfahrungen in Deutschland mit den neuen Techniken der interventionellen Endoskopie zur Entfernung von großflächigen Mukosa-Arealen und entzündeten Organen im Peritoneum (NOTES) vor.

Neu entwickelte immunmodulierende Medikamente (biologics) werden zur Therapie von chronisch entzündlichen und onkologischen Erkrankungen eingesetzt.

Neu entwickelte Medikamente erleichtern die Behandlung der Hepatitis B und C, um die spätere Entstehung einer Leberzirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms zu verhindern.