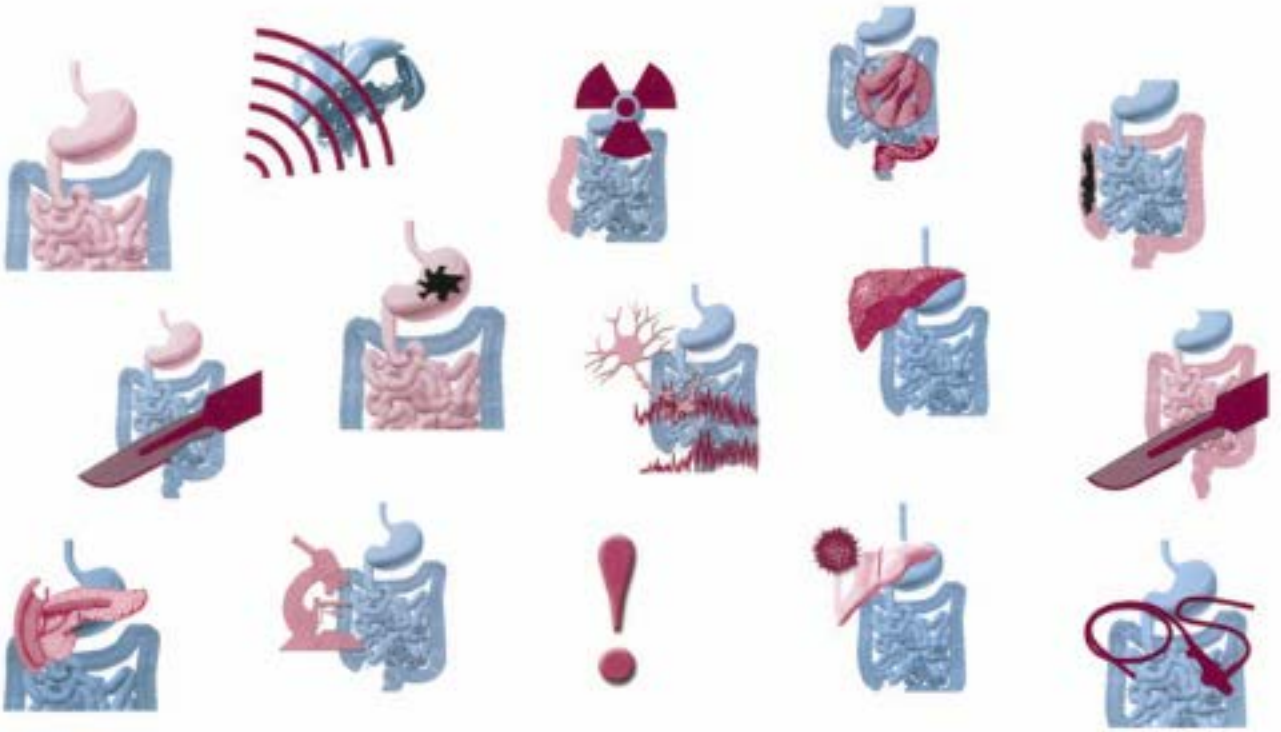
2010

GASTROUPDATE



Handbuch
GASTROENTEROLOGIE 2010

2010

18. Gastroenterologie-Update-Seminar

Wiesbaden, 5. und 6. März 2010
Berlin, 19. und 20. März 2010

Wissenschaftliche Leitung und Herausgeber:
Christian Ell, Wiesbaden
Wolfgang Fischbach, Aschaffenburg
Peter Layer, Hamburg
Hubert Zirngibl, Wuppertal

GASTROUPDATE

INHALT

Ösophagus/Magen/Dünndarm
Stephan Miehlke, Dresden
1

Onkologie: Ösophagus/Magen/Dünndarm
Wolfgang Fischbach, Aschaffenburg
2

Pankreas
Peter Layer, Hamburg
3

Chirurgie: Oberer GI-Trakt/Leber
Dietmar Lorenz, Wiesbaden
4

Ultraschall
Michael Gebel, Hannover
5

Radiologie
Karin Herrmann, München
6

Pathologie
Andrea Tannapfel, Bochum
7

Hot Topic: Proktologie
Alexander Herold, Mannheim
8

Motilität
Peter Layer, Hamburg
9

Dickdarm
Volker Groß, Amberg
10

Onkologie: Dickdarm
Rainer Porschen, Bremen
11

Chirurgie: Unterer GI-Trakt/Pankreas
Hubert Zirngibl, Wuppertal
12

Endoskopie
Christian Ell, Wiesbaden
13

Hepatologie (I)
Thomas Berg, Leipzig
14

Hepatologie (II)
Wolfgang E. Fleig, Leipzig
15

19. Gastroenterologie-Update-Seminar

Wiesbaden, 11. und 12. März 2011

Berlin, 25. und 26. März 2011

2011

GASTROUPDATE

Bitte zurücksenden an: FAX +49 (611) 204809-10

Teilnehmerregistrierung: wikonect GmbH, Hagenauer Str. 53, 65203 Wiesbaden, Tel.: +49 (611) 204809-0

Titel, Vorname und Name

Institut/Praxis Öffentlicher Träger ja ☐ nein ☐

Straße (Bitte geben Sie Ihre Klinik- oder Praxisadresse und **nicht** Ihre Privatadresse an.)

PLZ Stadt Land

Telefon Fax

E-Mail

☐ Ja, ich bin mit der Speicherung, Verarbeitung und Verwendung meiner Daten für die Zusendung von Informationen zukünftiger Update-Seminare per E-Mail einverstanden.

Zutreffendes bitte ankreuzen – alle Preise inkl. 19 % MwSt.: HB

Teilnahme für Ärzte und medizinisches Fachpersonal:

- ☐ 275,– € Frühbucher-Preis bis 19.07.2010
- ☐ 350,– € Reduzierter Preis bis 04.03.2011 (Wiesbaden) bis 18.03.2011 (Berlin)
- ☐ 400,– € Regulärer Preis ab 05.03.2011 (Wiesbaden) ab 19.03.2011 (Berlin)
- ☐ 950,– € **Industrieteilnehmer**

Mögliche Preisreduktion (Nachweis erforderlich):

- ☐ Assistenzarzt* (25,– € Rabatt)
- ☐ DGIM-Mitglied* (25,– € Rabatt)

* Nachweis bitte an o. g. Faxnummer senden.
Maximal wird eine Reduktion von 50,– € angerechnet.

Für das Gastro Update 2010 wird bei der Landesärztekammer Hessen und der Ärztekammer Berlin die Zertifizierung als Fortbildung der Kategorie A beantragt.

CME-Punkte ! CME-Punkte ! CME beantragt CME-Punkte ! CME-Punkte !

Unterrichtung zur Datenverarbeitung

Wir werden die von Ihnen zur Verfügung gestellten Daten über Ihren Namen, Ihren Titel, Ihre Berufszugehörigkeit und Ihre Anschrift für die Information über unsere Seminare und deren Durchführung erheben, verarbeiten und nutzen. Unsere Mitarbeiter und die von uns beauftragten Dienstleister sind von uns zur Verschwiegenheit und zur Einhaltung der Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes verpflichtet.

Durch Ihre Seminarteilnahme zeigen Sie Interesse an der ärztlichen Fortbildung und an praxis- sowie klinikrelevanten Empfehlungen für den ärztlichen Alltag. Unterstützung in diesen Anliegen bieten u. a. auch Arztzeitschriften und Bücher. Sie können Ihr Interesse an Angeboten unseres Kooperationspartners Springer Medizin Verlag bzgl. ärztlicher Fachzeitschriften, Büchern oder Online-Angeboten dokumentieren, indem Sie folgende Bestätigung ankreuzen:

☐ Ja, ich bin damit einverstanden, Informationen und Angebote vom Springer Medizin Verlag per Post oder E-Mail-Newsletter zu erhalten.
Meine E-Mail-Adresse lautet:

Zahlungs- und Stornierungsbedingungen

Bei einer Inanspruchnahme des Frühbucherrabatts ist eine Stornierung nicht möglich. Von dieser Regelung ausgenommen sind gesetzliche Rücktrittsrechte. Der Frühbucher-Preis ist nicht auf eine andere als die angemeldete Person übertragbar. Die Zahlung der Teilnahmegebühren wird mit der Rechnungsstellung fällig. Rechnungen zur Teilnahme an der Veranstaltung werden nur zu Händen des Teilnehmers verschickt und mit seiner Rechnungsanschrift versehen. Wir bitten um gebührenfreie Überweisung der Teilnahmebeträge erst nach Erhalt unserer Rechnung unter Angabe Ihres Namens und Ihrer Rechnungsnummer. Sollten Änderungen in der Registrierung erforderlich sein, so wenden Sie sich bitte per Post, Fax oder E-Mail an die wikonect GmbH. Im Falle von Stornierungen bis 7 Tage vor Veranstaltungsbeginn wird eine Bearbeitungsgebühr in Höhe von € 20,– erhoben. Bei Stornierungen nach diesem Termin erfolgt keine Rückerstattung der Teilnahmegebühr. Die volle Teilnahmegebühr ist auch zu zahlen, wenn ein angemeldeter Teilnehmer nicht zur Veranstaltung erscheint. Bitte beachten Sie, dass Stornierungen nur in schriftlicher Form akzeptiert werden können.

Hiermit melde ich mich rechtsverbindlich zum Gastro Update 2011 an. ☐ Wiesbaden ☐ Berlin

Ort, Datum und Unterschrift

18. Gastroenterologie-Update-Seminar

Wiesbaden, 5. und 6. März 2010

Berlin, 19. und 20. März 2010

2010 GASTROUPDATE

Expertenrat



Gastro-Update-Expertenrat unter

www.gastro-update.com

(Zugang zum Gastro-Update-Expertenrat erhalten Sie mit Ihrem DocCheck-Passwort.)

Der Gastro-Update-Expertenrat – unser 48-Stunden-Service für Sie

Das 18. Gastro Update ist für Sie erneut die Gelegenheit, sich über alle aktuellen Entwicklungen im Themenkreis der Gastroenterologie zu informieren und mit den Experten des Gastro Updates zu diskutieren. Aber vielleicht haben Sie ja jetzt schon eine Frage zu einem komplizierten gastroenterologischen Fall, auf deren Beantwortung Sie nicht bis März warten möchten? Oder benötigen Sie die Bewertung einer aktuellen Publikation? Wollen Sie wissen, welchen Einfluss eine aktuelle Studie auf die klinische Vorgehensweise hat? Dann stellen Sie Ihre Frage doch einfach jetzt schon an die Experten des Gastro Updates und zwar **unter www.gastro-update.com** im **Gastro-Update-Expertenrat.**

Der Gastro-Update-Expertenrat ist ein schneller und zuverlässiger Online-Service der Referenten des Gastro Updates. Die kompetente und ausführliche Antwort auf Ihre Frage erhalten Sie in der Regel innerhalb von 48 Stunden (zwei Werktagen). Oder schauen Sie doch einfach mal in die Rubrik Q&A des Gastro-Update-Expertenrats.
In dieser mit einer praktischen Suchfunktion ausgestatteten Datenbank wurden schon zahlreiche Fragen und Antworten eingestellt, die von Interesse für die Gastroenterologie sind. Sicherlich finden auch Sie dort wertvolle Tipps zu Vorgehensweisen und hilfreicher Literatur.

Handbuch GASTROENTEROLOGIE 2010

Herausgeber:

Prof. Dr. Christian Ell
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Dr. Horst Schmidt Kliniken GmbH
Ludwig-Erhard-Straße 100
65199 Wiesbaden

Prof. Dr. Wolfgang Fischbach
II. Medizinische Klinik
Klinikum Aschaffenburg
Am Hasenkopf 1
63739 Aschaffenburg

Prof. Dr. Peter Layer
Medizinische Klinik
Israelitisches Krankenhaus
Orchideenstieg 14
22297 Hamburg

Prof. Dr. Hubert Zirngibl
Chirurgisches Zentrum
Viszeral-, Gefäß- und Endokrine Chirurgie
HELIOS Klinikum Wuppertal
Heusnerstraße 40
42283 Wuppertal

med update GmbH
Hagenauer Straße 53
65203 Wiesbaden

Alle Rechte vorbehalten
Copyright 2010 med update GmbH

ISBN 978-3-642-11634-6 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über *http://dnb.ddb.de* abrufbar.
Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag
springer.de

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung:
Die Informationen und Publikationen in diesem Handbuch sind von dem Autorenteam nach bestem Wissen und aktuellem Kenntnisstand sorgfältig zusammengestellt und kommentiert. Die Kommentare geben ausnahmslos die persönliche Meinung der jeweiligen Autoren wieder. Informationen und Kommentare stellen keinen Ersatz für die konkrete Therapieentscheidung des Arztes dar, die in dessen alleiniger Verantwortung liegt.
Die Autoren, der Veranstalter sowie der Verlag übernehmen keinerlei Haftung für etwaige Personen- oder Sachschäden, die auf einen Rückgriff auf die in diesem Handbuch enthaltenen Informationen und Kommentare beruhen.

Produktion: Bernd Morr, Hünfelden

Prof. Dr. Stephan Miehlke



Medizinische Klinik
und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Fetscherstraße 74
01307 Dresden

stephan.miehlke@uniklinikum-dresden.de
Tel.: +49 (351) 4585-645
Fax: +49 (351) 4585-859

Ösophagus/Magen/ Dünndarm

- Gastroösophageale Refluxkrankheit
- Barrett-Ösophagus
- Eosinophile Ösophagitis
- Helicobacter pylori
  - Epidemiologie
  - Diagnostik (Resistenz)
  - Therapie
- Ulkuskrankheit
  - NSAR/ASS
- Obere Gastrointestinale Blutung (OGI)
- A- und C-Gastritis
- Magenpolypen
- Zöliakie
- Andere Dünndarmerkrankungen
- Mittlere Gastrointestinale Blutung (M

1 ÖSOPHAGUS/MAGEN/DÜNNDARM

1.1 Gastroösophageale Refluxkrankheit
1.1.1 PPI-Therapie bei nicht-untersuchter GERD
1.1.2 Welche Faktoren beeinflussen den Erfolg der PPI-Therapie bei erosiver GERD?
1.1.3 Induktion säure-assoziierter Symptome durch PPI
1.1.4 Schlafmittel bei nächtlichem Säurereflux eher ungünstig
1.1.5 12-Jahre Follow-up nach Fundoplicatio versus PPI
1.1.6 Schwangerschaft und GERD
1.1.7 H2-Blocker und PPI in der Schwangerschaft: Metaanalysen
1.1.8. PPI-Therapie bei Asthma ohne GERD-Symptome
1.1.9. PPI-Therapie bei belastungs-getriggertem Asthma
1.1.10 Nicht-kardialer Brustschmerz und GERD
1.1.11 Langzeitverlauf laryngo-respiratorischer Symptome bei GERD-Patienten

1.2. Barrettösophagus
1.2.1 Inzidenz und Demographie des Barrettösophagus
1.2.2 Alkoholkonsum und Risiko für einen Barrettösophagus
1.2.3 Barrettösophagus und Darmkrebsrisiko
1.2.4 Adhärenz an Biopsieempfehlungen
1.2.5 Schützt die PPI-Therapie vor der Entwicklung einer Barrettneoplasie?
1.2.6 Wieviel PPI ist für eine adäquate Säuresuppression bei Barrett-Patienten nötig?
1.2.7 Serum-Gastrinspiegel und Barrettneoplasie-Risiko
1.2.8 Tumorassoziierter Barrettösophagus und Radiochemotherapie

1.3 Eosinophile Ösophagitis
1.3.1 Deutliche Zunahme der Inzidenz
1.3.2 Prävalenz der eosinophilen Ösophagitis in der Routine-ÖGD
1.3.3 Klinische Differenzierung zwischen eosinophiler Ösophaghitis und GERD
1.3.4 PPI versus topisches Fluticason
1.3.5 Anti-IL5-Antikörper-Therapie (Mepolizumab)
1.3.6 Endoskopische Dilatation bei eosinophiler Ösophagitis

1.4 Helicobacter pylori
1.4.1 H. pylori und Barrettösophagus: eine Metaanalyse
1.4.2 H. pylori und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
1.4.3 Häufigkeit multiresistenter H. pylori in Deutschland
1.4.4 Erstlinientherapie
1.4.4.1 Wismut-Quadrupeltherapie versus Standardtripeltherapie
1.4.4.2 Sequenztherapie versus Standardtripeltherapie
1.4.4.3 Vierfachtherapie versus Sequenztherapie
1.4.4.4 Vierfachtherapie versus Standardtripeltherapie: Metaanalyse
1.4.4.5 Quinolone in der Erstlinientherapie?
1.4.5 Zweitlinien/Reserve-Therapie
1.4.5.1 Levofloxacin/Amoxicillin versus Wismut-Quadrupeltherapie
1.4.5.2 Zweitlinientherapie mit Moxifloxacin und Metronidazol
1.4.6. Hp-Eradikation und Magenkarzinomrisiko bei Patienten mit peptischer Ulkuskrankheit
1.4.7 Hp-Eradikation und Magenkarzinomrisiko: Metaanalyse
1.4.8 Effekt der Hp-Eradikation auf die Immunthrombozytopenie

1.5 Ulkuskrankheit (NSAR/ASS)
1.5.1 H2-Blocker zur Prävention von ASS-Ulzera?
1.5.2 Thrombozytenaggregationshemmer und PPI
1.5.2.1 Retrospektive Datenbank-Analysen: Clopidogrel ± PPI
1.5.2.2 Post-hoc-Analysen prospektiver, kardiologischer Studien

1.6 Obere GI-Blutung/Ulkusblutung
1.6.1 Risikofaktor – Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer
1.6.2 Stellenwert klinischer Risiko-Scores im Management der oberen GI-Blutung
1.6.3 Langzeitprognose der idiopathischen peptischen Ulkusblutung
1.6.4 Höhere Mortalität der Ulkus-Blutung: der Wochenend-Effekt
1.6.5 Hospitalvolumen und Mortalität der Ulkusblutung
1.6.6 Hochdosierte PPI-Therapie zur Verhütung der Ulkusrezidivblutung

1.7 Magenpolypen
1.7.1 Spektrum und Assoziationen von Magenpolypen

1.8 Zöliakie
1.8.1 Konfokale Endomikroskopie
1.8.2 Therapie der „milden" Zöliakie: eine randomisierte, kontrollierte Studie
1.8.3 Assoziation zur mikroskopischen Kolitis
1.8.4 Rückläufiges Lymphom-Risiko der Zöliakie
1.8.5 Komplikationen und Mortalität der refraktären Zöliakie

1.9 Andere Dünndarmerkrankungen
1.9.1 Bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarm

1.10 Mittlere GI-Blutung
1.10.1 Langzeitverlauf nach DBE bei obskurer GI-Blutung
1.10.2 Zeitliche Trends gastrointestinaler Komplikationen

1.11 Literatur

1.1 Gastroösophageale Refluxkrankheit

1.1.1 PPI-Therapie bei nicht-untersuchter GERD (1)

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurden 1392 Patienten mit nicht-untersuchter GERD für 4 Wochen täglich mit Rabeprazol 20 mg oder Esomeprazol 20 mg oder Esomeprazol 40 mg behandelt. Ca. 60% der Patienten waren nach 4 Wochen komplett beschwerdefrei. Eine zufriedenstellende Symptomkontrolle wurde in 86-90% der Patienten erreicht. Zwischen den 3 Behandlungsgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.

1.1.2 Welche Faktoren beeinflussen den Erfolg der PPI-Therapie bei erosiver GERD? (2,3)

Dieser Frage ging eine Post-hoc-Analyse der EXPO-Studie nach. In dieser randomisierten Doppelblindstudie wurden über 300 Patienten mit erosiver Refluxkrankheit mit 40 mg Esomeprazol oder Pantoprazol für 4-8 Wochen und bei Erreichen einer Remission anschließend randomisiert mit 20 mg Esomperazol oder Pantoprazol für 6 Monaten behandelt. Prädiktive Faktoren für eine Remission nach 4 Wochen (kein Sodbrennen) waren die Therapie mit Esomeprazol (OR 1.31), Hp-Positivität (OR 1.44) und ein höheres (OR 1.013) ($p<0.001$) sowie männliches Geschlecht und das Fehlen von Regurgitation und epigastrische Schmerzen ($p<0.05$) (2). Als prädiktive Faktoren für eine symptomatische Remissionerhaltung erwiesen sich neben Esomeprazol (OR 2.08, $p<0.001$) auch ein positiver Hp-Status, höheres Alter, ein BMI < 30, das Fehlen epigastrischer Schmerzen sowie eine initial mildere Refluxsymptomatik mit kurzer Symptomdauer (≤ 5 Jahre) (3).

1.1.3 Induktion säure-assoziierter Symptome durch PPI (4)

Ein „Rebound" der Magensäuresekretion nach Absetzen eines PPI ist weitgehend bekannt, inwieweit dadurch Symptome induziert werden, ist weniger gut untersucht. In einer randomisierten, doppelblinden Studie erhielten 120 gesunde Probanden 12 Wochen Placebo oder 8 Wochen Esomeprazol 40 mg, gefolgt von 4 Wochen Placebo. Die Symptom-Scores (GSRS) für säure-assoziierte Symptome waren in der PPI-Gruppe in Woche 10, 11 und 12 signifikant höher. 44% der PPI-Gruppe hatten nach PPI-Ende (Woche 9-12) mindestens 1 relevantes säureassoziiertes Symptom (versus 15% der Placebogruppe, $p<0.001$). Der Anteil von Probanden mit säure-assoziierten Symptomen (Dyspepsie, Sodbrennen, Regurgitation) war zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten post-PPI konstant (jeweils 22% in Woche 10 und 11, 21% in Woche 12).

Kommentar: Die Rebound-Säuresekretion nach PPI kann in klinisch relevantem Umfang Symptome verursachen. Dieses Phänomen sollte bei mit PPI behandelten Patienten berücksichtigt werden.

1.1.4 Schlafmittel bei nächtlichem Säurereflux eher ungünstig (5)

Nächtlicher gastroösophagealer Säurereflux führt nicht nur zu Schlafstörungen sondern auch zu nächtlichen Arousals, die einen Schluckvorgang induzieren, und damit zur Säure-Clearance der Speiseröhre beitragen. Die Autoren dieser Arbeit gingen der Frage nach, ob dieser Schutzmechanismus durch Einnahme

von Schlafmitteln gestört sein könnte. In einer randomisierten Doppelblindstudie konnte pH-metrisch und polysomnographisch gezeigt werden, dass nächtlicher Säurereflux unter Therapie mit Zolpidem im Vergleich zu Placebo seltener zu Arousals führt (40% versus 89%). Unter Zolpidem-Gabe waren die Refluxepisoden sowohl bei GERD-Patienten als auch bei Kontrollen signifikant länger (363 versus 38 Sekunden). Auch die durchschnittliche Säure-Clearancezeit wurde durch Zolpidem signifikant verlängert (15.7 versus 1.2 Sekunden).

Kommentar: Schlafmittel reduzieren Aufwachreaktionenen und führen damit offenbar zu einer deutlichen Verlängerung der nächtlichen ösophagealen Säureexpositionszeit. Nächtliche Refluxbeschwerden sollten bei GERD-Patienten also möglichst nicht mit Schlafmitteln bekämpft werden.

1.1.5 12-Jahre Follow-up nach Fundoplicatio versus PPI (6)

Über die 7-Jahres-Follow-up-Daten der multizentrischen SOPRAN-Studie wurde bereits im Gastro Update 2008 berichtet. Nun liefert die Nordic Study Group die Ergebnisse der weiteren Nachbeobachtung über 12 Jahre. Initial wurden 310 Patienten mit erosiver Ösophagitis randomisiert mit offener Anti-Reflux-Chirurgie (n=155) oder mit Omeprazol 20 bis 40 mg (n=154) behandelt. 53 der operierten (37%) und 71 der mit PPI behandelten Patienten (46%) konnten über 12 Jahre verfolgt werden. Von diesen waren noch 53% nach Chirurgie und 45% unter Omeprazol (dosisadjustiert) in dauerhafter Remission (p=0.022). 36% der operierten Patienten benötigten wieder eine PPI-Therapie, 14% der mit Omeprazol Behandelten wurden im Verlauf mittels Fundoplicatio behandelt. Die Lebensqualität war in beiden Gruppen gleich.

Kommentar: Auch nach 12 Jahren bleibt in dieser Studie ein geringfügiger Vorteil der Antirefluxchirurgie hinsichtlich der Kontrolle der Refluxsymptome, allerdings hat jeder dritte Patient postoperativ wieder einen PPI-Bedarf.

1.1.6 Schwangerschaft und GERD (7)

Refluxsymptome in der Schwangerschaft sind bekanntermaßen häufig, wurden aber bisher noch nie durch validierte Messinstrumente erfasst. In einer prospektiven Untersuchung von 135 nicht-selektionierten Frauen im dritten Trimenon wurde eine GERD-Prävalenz von 56% gefunden. Regurgitation war das häufigste Symptom (47%). Sodbrennen wurde als das schwerwiegendste Symptom empfunden. Schwangere mit GERD-Symptomen zeigten eine signifikante Reduktion ihrer Lebensqualität (QOLRAD) in allen 5 Dimensionen. Nur 23% der Frauen mit GERD-Symptomen erhielten eine Medikation (ausnahmslos Antacida), darunter klagten 47% weiterhin über schwere Refluxsymptome. In keinem dieser Fälle wurde ein H2-Blocker oder ein PPI gegeben.

1.1.7 H2-Blocker und PPI in der Schwangerschaft: Metaanalysen (8,9)

Für die Behandlung von Refluxbeschwerden in der Schwangerschaft wird im Allgemeinen eine Step-up-Strategie empfohlen (Antacida, H2-Blocker, PPI), wobei H2-RA und PPI nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden. In 2 Metaanalysen wurde die fetale Sicherheit von H2-RA und PPI in der Frühschwangerschaft untersucht.

In die H2-RA-Metaanalyse gingen 2.398 H2-RA-exponierte und 119.892 nichtexponierte Schwangere ein. Insgesamt ergab sich kein erhöhtes fetales Risiko durch H2-RA in der Schwangerschaft (OR1.14; 0.89-1.45). Es zeigte sich auch kein erhöhtes Risiko für Spontanaborte oder Frühgeburten (8).

Für die PPI-Metaanalyse qualifizierten 7 Studien mit 134.940 Patientinnen, von denen 1.530 eine PPI-Exposition hatten. Die PPI-Gabe war nach dieser Analyse nicht mit einem erhöhten Risiko für Major-Malformationen (OR 1.12, 95%KI 0.86-1.45) assoziiert. Weiterhin ergab sich kein erhöhtes Risiko durch PPI für Spontanaborte (OR 1.29, 95%KI 0.84-1.97) oder Frühgeburten (OR 1.13, 95%KI 0.96-1.33) (9).

Kommentar: Nach den vorliegenden Metaanalysen ergibt sich kein erhöhtes fetales Risiko für H2-Blocker oder PPI in der Schwangerschaft. Ein Einsatz dieser Medikamente bei Antazida-refraktären Fällen scheint also vertretbar zu sein.

1.1.8 PPI-Therapie bei Asthma ohne GERD-Symptome (10)

Bei einem geringen Teil von GERD-Patienten findet sich ein Asthma. Auf der anderen Seite haben Asthmatiker in bis zu 80% der Fälle einen pathologischen gastroösophagealen Reflux, aber nur die etwa Hälfte dieser Patienten hat auch Refluxsymptome. Unbekannt ist, ob auch Asthma-Patienten ohne Reflux-symptome von einer PPI-Therapie profitieren. In einer randomisierten Doppel-blindstudie wurden 412 Asthmatiker, deren Symptome trotz inhalativer Steroidtherapie schlecht kontrolliert waren, nach initialer Ösophagus-pH-Metrie für 24 Wochen mit Esomeprazol 2 x 40 mg oder Placebo behandelt. Primäres Zielkriterium war die Rate an Exazerbationen auf der Basis von Asthma-Tagebüchern. Die PPI-Therapie hatte keinen Einfluss auf die Rate der Asthma-Exazerbationen (Abbildung 1). Auch sekundäre Studienziele wie Lungenfunktion, Atemwegsreagibilität, Asthmakontrolle, Symptom-Scores, nächtliches Aufwachen und Lebensqualität wurden nicht beeinflusst. Auch Patienten mit initial pathologischer pH-Metrie (40%) profitierten nicht von der PPI-Therapie.

Kommentar: Diese sehr gut konzipierte Studie zeigt eindeutig, dass eine PPI-Therapie bei Asthmapatienten ohne GERD-Symptome nicht sinnvoll ist, auch dann nicht, wenn eine pathologische pH-Metrie vorliegt. Erinnert sei an dieser Stelle an eine frühere große randomisierte Studie (siehe GastroUpdate 2008), in der nur die Asthmapatienten von einer PPI-Therapie profitiert haben, die Refluxbeschwerden und nächtliche Atemwegssymptome hatten.

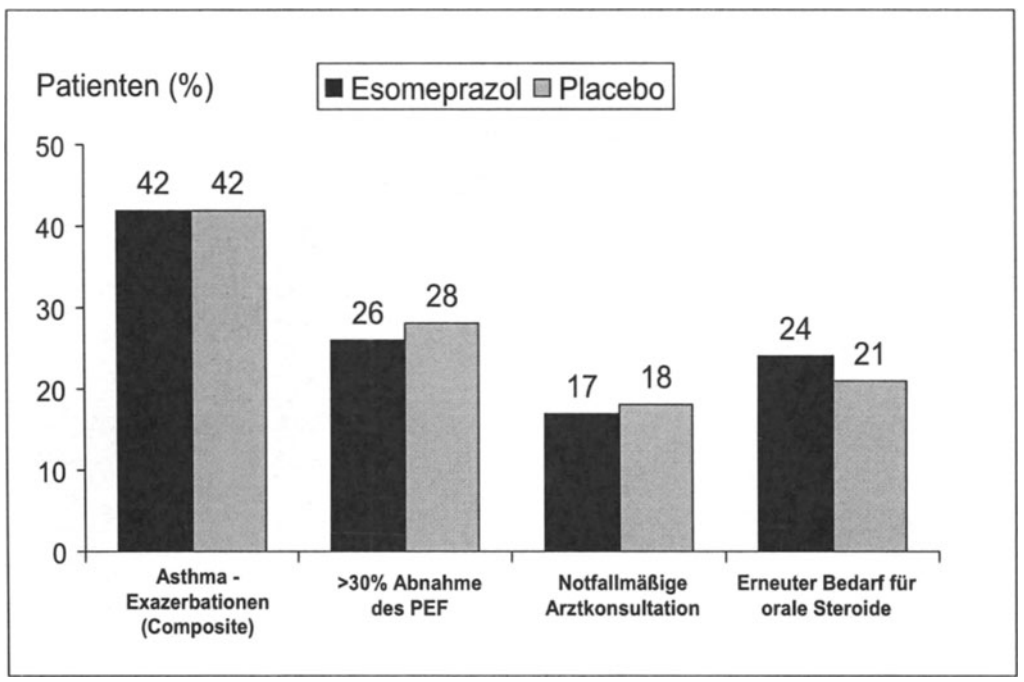


Abbildung 1: Einfluss einer 6-monatigen hochdosierten PPI-Therapie auf Asthmaexazerbationen bei Patienten mit schlecht kontrolliertem Asthma – nach (**10**)

1.1.9 PPI-Therapie bei belastungs-getriggertem Asthma (11)

Belastungs-getriggertes Asthma kann in 7% lungengesunder Personen und in bis zu 90% chronischer Asthmatiker auftreten. Es ist unklar, ob pathologischer gastroösophagealer Reflux bei belastungs-getriggertem Asthma eine Rolle spielt und ob diese Patienten von einer PPI-Therapie profitieren. Eine randomisierte Doppelblindstudie mit 31 Patienten (20 Asthmatiker, 11 Nicht-Asthmatiker hat gezeigt, dass eine 10-wöchige Behandlung mit Rabeprazol im Vergleich zu Placebo häufiger zu einer subjektiven Besserung (ja/nein-Entscheidung) belastungs-getriggerter Asthmabeschwerden führte (70% versus 25%, p=0.03). Patienten mit initial unter Belastung nachgewiesenem pathologischen Reflux (80%) gaben in 88% der Fälle nach PPI eine Besserung an (im Vergleich zu 20% nach Placebo). Die PPI-Therapie hatte keinen Einfluss auf Lungenfunktionsparameter oder Lebensqualität.

1.1.10 Nicht-kardialer Brustschmerz und GERD (12,13)

Der nicht-kardiale Thoraxschmerz gilt als eine atypische Manifestation der GERD (siehe auch Gastro Update 2008). Eine asiatische Studie bestätigt diese Assoziation (11). In 67% von Patienten mit nicht-kardialem Thoraxschmerz (n=27) fanden sich Zeichen einer GERD (definiert als erosive Ösophagitis und/oder pathologische pH-Metrie). Patienten mit nicht-kardialem Thorax-schmerz plus GERD-Zeichen profitierten signifikant häufiger von einer 2-wöchigen PPI-Therapie im Vergleich zu denen ohne GERD-Zeichen (83% vs. 11%, p<0.001).

Die langfristige Prognose von Patienten mit nicht-kardialem Thoraxschmerz ist weitgehend unklar. Eine retrospektive US-amerikanische Kohortenstudie untersuchte daher den Langzeitverlauf von Patienten (n=161), die mit nicht-kardialem Thoraxschmerz im Vergleich zu Patienten mit gesicherter GERD

(n=1218) innerhalb einer durchschnittlichen Nachbeobachtungsperiode von knapp 10 Jahren (12). Bei Patienten mit nicht-kardialem Thoraxschmerz fanden sich im Verlauf signifikant seltener GERD-assoziierte Befunde (erosive Ösophagitis, Barrettösophagus, Adenokarzinom des Ösophagus, Hiatushernie), aber signifikant häufiger kardiale Faktoren (z.B. KHK). Entsprechend waren diese Patienten tendenziell häufiger in kardiologische Kliniken vorstellig und wurden signifikant seltener mit H2-RA oder PPI behandelt. In 96% der Fälle „verschwand" innerhalb von 2 Jahren die Diagnose „Nicht-kardialer Thoraxschmerz" aus der elektronischen Krankenhausdokumentation. Die Überlebensrate war innerhalb des Beobachtungszeitraums in beiden Gruppen gleich.

Kommentar: Bei nicht-kardialem Thoraxschmerz sollte konsequent nach einer zugrundeliegenden GERD gefahndet werden.

1.1.11 Langzeitverlauf laryngo-respiratorischer Symptome bei GERD-Patienten (14)

Epidemiologische Untersuchungen zeigen eine Assoziation zwischen der GERD und laryngorespiratorischen Symptomen, über den Langzeitverlauf dieser Symptome ist jedoch wenig bekannt. Bei knapp der Hälfte der ProGERD-Studienpatienten (n=2.886) konnten laryngo-respiratorische Symptome (chronischer Husten, Asthma, laryngeale Symptome) initial und nach 5 Jahren analysiert werden. Die Prävalenz von chronischem Husten und laryngealen Symptomen nahm nach 5 Jahren geringfügig ab (von 13.3% auf 12.7% bzw. von 10.6% auf 8.8%), während die von Asthma von 4.5% auf 7.8% zunahm. Nur ein geringer Teil der GERD-Patienten hatte persistierende Symptome (chronischer Husten 4%, Asthma und laryngeale Symptome je 2%). Die Besserung der laryngo-respiratorischen Symptome waren unabhängig von klinischen Charakteristika der GERD (erosive Ösophagitis, Refluxsymptome, Dauer der Refluxkrankheit) oder der PPI-Medikation.

Kommentar: Die Daten der Pro-GERD-Studie sprechen eher gegen eine kausale Beziehung zwischen laryngo-respiratorischen Symptomen und der GERD.

1.2 Barrettösophagus

1.2.1 Inzidenz und Demographie des Barrettösophagus (15)

Die demographische Verteilung und der zeitliche Trend der Diagnose eines Barrettösophagus war Gegenstand einer Untersuchung auf dem Boden der Mitglieder der kalifornischen Kaiser Permanente Gesundheitsorganisation. Zwischen 1994 und 2006 wurden 4.205 Patienten mit Barrettösophagus erfasst. Die jährliche Inzidenz des Barrettösophagus war in 2006 in der weißen Bevölkerung (39/100.000) deutlich höher als in anderen ethnischen Gruppen. Männer waren signifikant häufiger betroffen als Frauen, ebenso bestand eine Korrelation mit höherem Alter. Die Inzidenz (auch adjustiert nach Endoskopievolumen) und die Prävalenz des Barrettösophagus nahmen über den Beobachtungszeitraum zu.

Kommentar: Akkurate Erhebung, große Fallzahl, aber keine wesentlich neuen Erkenntnisse.

1.2.2 Alkoholkonsum und Risiko für einen Barrettösophagus (16,17)

Stellt Alkohol einen Risikofaktor für den Barrettösophagus, die GERD oder das Adenokarzinom der Speiseröhre dar? Die Datenlage hierzu ist bislang nicht eindeutig. Zwei hochrangig publizierte Arbeiten haben sich erneut mit diesem Thema beschäftigt.

Eine sehr sorgfältige Fallkontrollstudie innerhalb der kalifornischen Kaiser Permanente Population mit 320 Barrettösophagus-Patienten, 316 GERD-Patienten und 317 Kontrollen, die auch zahlreiche sozioökonomische Faktoren berücksichtigte, ergab folgendes Bild: Alkoholkonsum insgesamt war nicht mit einem erhöhten Risiko für einen Barrettösophagus assoziiert. Regelmäßiger Weinkonsum (durchschnittlich 1 Glas/Tag) reduzierte das Barrettrisiko sogar (OR 0.44; 0.20-0.99). Diese inverse Assoziation blieb auch nach Adjustierung für diverse sozioökonomische Faktoren bestehen. Bierkonsum und Barrettösophagus waren nicht assoziiert. Dagegen hatten regelmäßige Schnapstrinker (1 Shot/Tag) zumindest ein tendenziell erhöhtes Barrettrisiko. Ein höherer Ausbildungsstatus war ebenfalls mit einem niedrigeren Barrettrisiko assoziiert.

Im Rahmen der landesweiten irischen FINBAR-Studie wurden Informationen zum Alkoholkonsum im Alter von 21 Jahren sowie 5 Jahre vor dem Interview von Patienten mit Barrettösophagus (n=224), Refluxösophagitis (n=230), Adenokarzinom des Ösophagus (n=227) und gematchten Kontrollen (n=260) ausgewertet. Alkoholkonsum 5 Jahre vor dem Interview war nicht mit einem erhöhten Risiko für Refluxösophagitis, Barrettösophagus oder Adenokarzinom assoziiert. Alkoholkonsum im Alter von 21 Jahren erhöhte das Risiko für ein Refluxösophagitis (OR 2.24; 1.35-3.74), nicht jedoch für Barrettösophagus oder Adenokarzinom. Weinkonsum reduzierte das Risiko für eine Refluxösophagitis und (tendenziell) auch für einen Barrettösophagus.

Kommentar: Alkoholkonsum per se ist offenbar kein entscheidender Risikofaktor für den Barrettösophagus, regelmäßiger Weinkonsum scheint dagegen sogar eher protektiv zu sein.

1.2.3 Barrettösophagus und Darmkrebsrisiko (18)

Dieser Frage ging eine holländische Kohortenstudie nach. Analysiert wurden 42.207 Barrettpatienten. In einem Zeitraum von 5.6 Jahren wurden bei 713 (1.7%) ein kolorektales Karzinoms diagnostiziert (Durchschnittsalter 74 Jahre). 96% aller Kolonkarzinome wurden im Alter über 50 Jahre gefunden. 44% der KRK wurden innerhalb eines Jahres nach Barrettdiagnose detektiert. Für alle Barrettpatienten ergab sich ein Kolonkarzinomrisiko von 1.7 (1.58-1.83), wobei das Risiko innerhalb des ersten Jahres nach Barrettdiagnose am höchsten war (OR 4.76).

Kommentar: Die Autoren merken selbstkritisch an, dass das in dieser Studie gefundene erhöhte Darmkrebsrisiko größtenteils durch einen diagnostischen Bias bedingt ist. Eine Empfehlung für ein intensiveres Darmkrebsscreening bei Barrettpatienten ergibt sich aus dieser Studie jedenfalls nicht.

1.2.4 **Adhärenz an Biopsieempfehlungen** (19)

Die 4-Quadrantenbiopsie (Seattle-Protokoll) wird nach wie vor als Standard in der Barrettüberwachung empfohlen. Diese Empfehlungen werden aber offenbar nur sehr unzureichend umgesetzt (siehe auch Gastro Update 2009; 1.2.4).

Ein Studie basierend auf der Datenbank eines großen pathologischen Instituts in den USA (Caris Diagnostics) untersuchte 2.245 Barrett-Überwachungsendoskopien zwischen 2002 und 2007 bezüglich der Anzahl der entnommenen Biopsien und fand ein ernüchterndes Bild: Nur in der Hälfte der Fälle (51%) wurde empfehlungskonform biopsiert. Die Adhärenzquote war über den Zeitraum von 6 Jahren konstant. Je länger der Barrettösophagus, umso schlechter war die Adhärenz (< 3 cm: 79%, 3-5 cm: 34%, 6-8 cm: 18%, ≥ 9cm: 11%). Die Nicht-Adhärenz an die Biopsieempfehlung war mit signifikant niedrigeren Detektionsraten von Dysplasien assoziiert.

Kommentar: Auch in den USA werden die Biopsieempfehlungen im Rahmen der Barrettüberwachung nur unzureichend umgesetzt. Wie sind eigentlich die Erfahrungen der Pathologen in Deutschland?

1.2.5 **Schützt die PPI-Therapie vor der Entwicklung einer Barrettneoplasie? (20)**

Diese Frage beschäftigt schon lange die Gemüter und war Gegenstand einer retrospektiven Singlecenter-Studie, die dazu 344 Barrettpatienten (Alter 61 Jahre, 94% männlich) auswertete. Nach der Barrettdiagnose wurde 67% der Patienten PPI über einen durchschnittlichen Zeitraum von 5 Jahren verschrieben. Etwa die Hälfte der Patienten (49%) erhielten NSAR über durchschnittlich 3.6 Jahre und 25% erhielten Statine über 2.8 Jahre. Innerhalb von 2.620 Patientenjahren entwickelten 33 Patienten eine High-grade-Neoplasie oder ein Ösophagusadenokarzinom. Die PPI-Therapie war mit einem reduzierten Risiko für eine maligne Transformation assoziiert (OR 0.43; 0.21-0.83). Diese inverse Beziehung blieb auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Barrettlänge bestehen. NSAR/ASS waren mit einem nichtsignifikanten Trend für eine niedrigere Neoplasie-Inzidenz vergesellschaftet. Statine hatten keinen Einfluss auf das Neoplasie-Risiko.

1.2.6 **Wieviel PPI ist für eine adäquate Säuresuppression bei Barrett-Patienten nötig?** (21)

Auch diese Frage wird je nach Therapieziel durchaus kontrovers diskutiert. Aus pathophysiologischer Sicht scheint eine möglichst effektive Säuresuppression sinnvoll. In einer randomisierten, offenen Crossover-Studie mit 113 Barrett-Patienten wurde der intragastrale pH > 4 (primärer Endpunkt) unter Esomeprazol und Lansoprazol, jeweils in einfacher oder doppelter Standarddosis, miteinander verglichen. Esomeprazol war Lansoprazol jeweils überlegen (einfache Dosis: 67% vs. 51%, doppelte Dosis: 81% vs. 64%, p<0.0001). Der Zugewinn durch Dosiserhöhung war unter Esomeprazol höher, der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

1.2.7 Serum-Gastrinspiegel und Barrettneoplasie-Risiko (22)

PPI-Therapie führt bei manchen Patienten zu einem Anstieg des Serum-Gastrinspiegels. Erhöhtes Serumgastrin wurde mit verschiedenen gastrointestinalen Tumoren in Zusammenhang gebracht. Spielt das Gastrin bei der Barrettneoplasie eine Rolle? In einer kleiner Fallkontrollstudie mit insgesamt 95 Barettösophagus-Patienten unterschiedlicher Dysplasiegrade (keine, lg-EIN, hg-EIN, Karzinom) wurde ein medianer Serumgastrinspiegel von 40 pM ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Neoplasie-Graden (p=0.68) gefunden. In der multivariaten Analyse ergab sich für die höchste Quartile des Serumgastrins ein signifikantes Risiko für eine fortgeschrittene Neoplasie (OR 5.4; 1.2-24.8).

Kommentar: Auch die im vergangenen Jahr zu diesem Themenkomplex erschienenen Arbeiten ändern sicher nichts an den derzeitigen Empfehlungen zur PPI-Therapie bei Barrettösophagus. Unstrittig ist die Indikation bei gleichzeitigen Refluxsymptomen und/oder Ösophagitis. Beim asymptomatischen Barrettösophagus werden sich weiterhin die Gemüter erhitzen.

1.2.8 Tumorassoziierter Barrettösophagus und Radiochemotherapie (23)

Diese Frage wurde in einer kleinen retrospektiven Studie eines NCI Comprehensive Cancer Care Centers anhand von 43 Patienten mit Barrettadenokarzinom verschiedener Stadien, die eine neoadjuvante RCT mit nachfolgender Resektion oder eine definitive RCT erhielten, untersucht. In den meisten Fällen (93%) persistierte der Barrettösophagus. Nach neoadjuvanter RCT fand sich ein komplettes Tumoransprechen in 59%, der Barrettösophagus blieb aber in allen Fällen unverändert. Nach definitiver RCT wurde eine Persistenz des Barrettösophagus in 88% der Fälle beobachtet. Auch auf die Barrettlänge hatte die RCT keinen signifikanten Einfluss.

1.3 Eosinophile Ösophagitis

1.3.1 Deutliche Zunahme der Inzidenz (24)

Eine retrospektive Kohortenstudie der Mayo-Klinik untersuchte die Inzidenz der eosinophilen Ösophagitis in der Olmsted County Population (ca. 120.000 Einwohner) im Zeitraum 1976 bis 2005. Insgesamt wurden 78 Fälle (definiert als mindestens 15 Eosinophile/HPF in der Ösophagusbiopsie und signifikante ösophageale Symptome) identifiziert, 23 (29%) davon waren Kinder. Innerhalb der letzten drei 5-Jahres-Intervalle stieg die Inzidenz der EÖ von 0.35/100.000 (1991-1995) auf 9.45/100.000 (2001-2005) signifikant an. Parallel dazu wurde allerdings auch eine deutliche Zunahme der ÖGDs registriert (Abbildung 2). Die Prävalenz der EÖ am Ende des Beobachtungszeitraums war mit 55.0/100.000 höher als in früheren Studien berichtet wurde. Die EÖ wurde tendenziell häufiger im Spätsommer/Herbst diagnostiziert. Die meisten Patienten wurden medikamentös behandelt (topische Steroide in 51%, PPI in 40%). In 20% der Fälle wurde endoskopisch dilatiert. Die Rate klinischer Rezidive betrug 31.5% nach 3 Jahren und 49.2 % nach 4 Jahren.

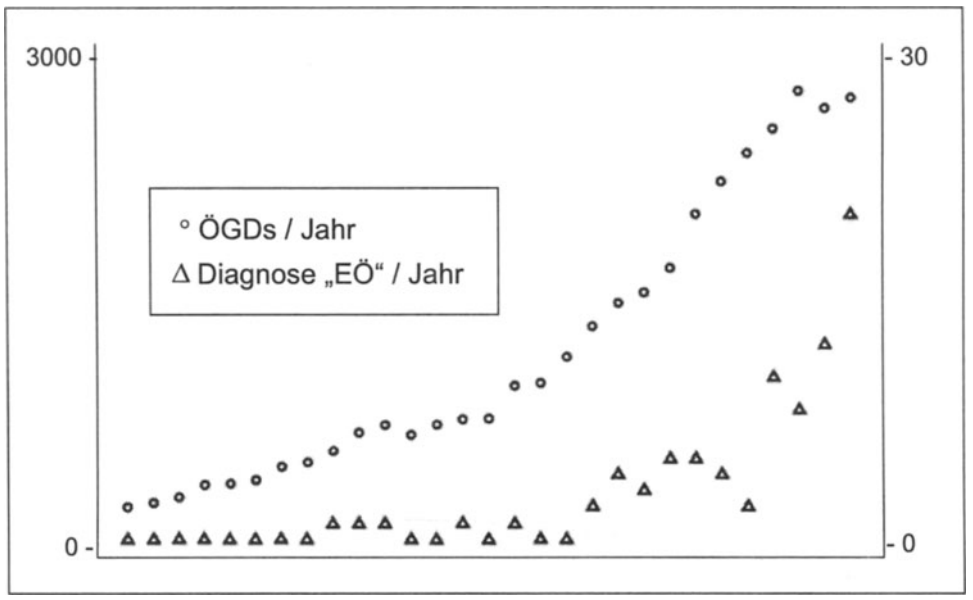


Abbildung 2: Endoskopievolumen und Anzahl diagnostizierter Fälle mit eosinophiler Ösophagitis im Olmsted County, USA, von 1977 bis 2005 – nach (**24**)

1.3.2 Prävalenz der eosinophilen Ösophagitis in der Routine-ÖGD (25)

Eine prospektive U.S.-Studie widmete sich der Frage, wie oft eine EÖ bei erwachsenen Personen diagnostiziert wird, die sich aus verschiedenen Indikationen elektiv zu einer ambulanten ÖGD vorstellen. In einem Zeitraum von 7 Monaten (März bis September 2007) wurden 400 konsekutive Personen eingeschlossen. Pro Patient wurden 8 Biopsien aus dem proximalen und distalen Ösophagus entnommen. Als Diagnosekriterium galten mindestens 20 Eosiniophile/HPF. Patienten mit bekannter EÖ wurden ausgeschlossen. Die häufigsten Indikationen für die ÖGD waren Refluxsymptome (24%), Dysphagie (15%) und abdominelle Schmerzen (15%). Die Prävalenz der EÖ in dieser Kohorte betrug 6.5%. Patienten mit EÖ waren häufiger männlich (80% vs. 48%), jünger als 50 Jahre (72% vs. 49%) und hatten häufiger Asthma (32% vs. 11%), Bolusimpaktation (32% vs. 9%), Dysphagie (64% vs. 38%) und „klassische" endoskopische Befunde (Furchen, Ringe, Strikturen etc.). Als unabhängige Prädiktoren für ein EÖ wurden Asthma (OR 4.48), männliches Geschlecht (OR 4.23) und ösophageale Ringe (OR 13.1) identifiziert. Der Nachweis „klassischer" endoskopischer Befunde hatte in dieser Untersuchung eine Sensitivität von 72%, eine Spezifität von 89% und einen negativen prädiktiven Wert von 98%.

Kommentar: Es besteht wenig Zweifel, dass die eosinophile Ösophagitis zunehmend häufiger diagnostiziert wird (siehe auch Gastro Update 2009; 1.4.1). Unklar bleibt, ob dies durch eine wahre Zunahme der Erkrankung oder durch eine erhöhte Wachsamkeit des Endoskopikers bedingt ist. Die Studie der Mayo-Klinik deutet darauf hin, dass die steigende Inzidenz der eosinophilen Ösophagitis zumindest teilweise auch auf eine Zunahme der Endoskopiefrequenz zurückzuführen ist.

1.3.3 Klinische Differenzierung zwischen eosinophiler Ösophaghitis und GERD (26)

Die Differentialdiagnose zwischen der EÖ und der GERD kann zuweilen schwierig sein. Mit dem Ziel, Charakteristika herauszuarbeiten, die eine möglichst zuverlässige Differenzierung dieser beiden Erkrankungen ermöglichen, wurden 151 Patienten mit EÖ und 226 Patienten mit GERD in einer retrospektiven Fallkontroll-Studie gegenübergestellt. Im Vergleich zu GERD-Patienten waren EÖ-Patienten jünger (25 vs. 33 Jahre, p=0.001) und hatten EÖ-Patienten häufiger Dysphagie (73% vs. 28%, p<0.001) und atopische Erkrankungen. Endoskopisch fanden sich signifikant häufiger ösophageale Ringe, Längsfurchen oder weiße Plaques und signifikant seltener eine Hiatushernie. Die maximale Eosinophilenzahl war höher (121 vs. 34, <0.001) und eosinophile Degranulation (94% vs. 52%, <0.001) und Mikroabzesse (67% vs.19%) waren häufiger. Eine ROC-Analyse auf der Basis dieser 9 Faktoren ergab einen hohen prädiktiven Wert (AUC=0.94). Die EÖ wurde auch in dieser Institution EÖ zunehmend häufiger diagnostiziert. Von 2002 bis 2007 nahm zwar auch das Volumen der ÖGD und der Ösophagusbiopsie zu (um 65% bzw. 77%), die Zahl der EÖ-Diagnosen stieg aber deutlich stärker (um 750%).

Kommentar: Die Erkenntnisse aus dieser Studie sind nicht neu, aber die klinischen Charakteristika, die eine gewisse Prädiktion der Diagnose erlauben, wurden noch mal sehr schön herausgearbeitet.

1.3.4 PPI versus topisches Fluticason (27)

Die topische Therapie mit Steroiden, insbesondere mit Fluticason, hat auf der Basis kontrollierter Studien in der Behandlung der EÖ mittlerweile einen gesicherten Stellenwert. Kleine retrospektive Fallserien haben berichtet, dass Patienten mit EÖ offenbar auch von einer säuresuppressiven Therapie mit PPI profitieren. In einer randomisierten Studie wurden 30 adulte Patienten mit EÖ (≥ 15 Eosinophile/HPF) und dysphagischen Symptomen entweder mit Esomeprazol 40 mg täglich oder mit topischem Fluticason (440 mcg 2 x tgl. geschluckt) jeweils für 8 Wochen behandelt. Endoskopisch wiesen fast alle Patienten ösophageale Ringe auf. 56% hatten initial eine pathologische pH-Metrie, 58% hatten auf dem Boden eines validierten Fragebogens (RDQ) eine Refluxkrankheit. Eine Besserung der Dysphagie (Abnahme des Dysphagie-Scores um mindestens 2 Punkte) wurde bei 3 von 12 Patienten nach PPI und bei 6 von 12 Patienten nach Fluticason beobachtet (p=0.4). In beiden Gruppen sank der durchschnittliche Dysphagie-Score, die Unterschiede waren nicht signifikant. Die durchschnittliche Zahl der Eosinophilen sank von 45.8 auf 22 nach PPI-Therapie (p=0.02) und von 62.1 auf 30.1 nach Fluticason (0.07).

Kommentar: Eosinophile Ösophagitis und gastroösophagealer Reflux sind häufig koexistent. Diskutiert wird auch, ob Säurereflux per se auch eine pathophysiologische Bedeutung in der Entwicklung einer eosinophilen Ösophagitis haben könnte. In jedem Fall scheint es gerechtfertigt, zunächst versuchsweise mit einem PPI zu behandeln, bevor eine topische Steroidtherapie zum Einsatz kommt.

1.3.5 Anti-IL5-Antikörper-Therapie (Mepolizumab) (28)

Interleukin-5 (IL-5) spielt eine wichtige Rolle für das Wachstum und die Entwicklung von Eosinophilen. Mepolizumab ist ein voll humanisierter, monoklonaler Anti-IL5-Antikörper, der in einer ersten offenen Studie in 4 Patienten mit EÖ vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat. Die Arbeitsgruppe um A. Straumann berichtete nun über die erste randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. 11 adulte Patienten mit symptomatischer eosinophiler Ösophagitis erhielten an Tag 0 und 7 jeweils 750 mg Mepolizumab intravenös (n=5) oder Placebo (n=6). Bei histologischer Non-Response wurde nach 4 und 8 Wochen noch mal jeweils 1.500 mg Mepolizumab oder Placebo verabreicht. Der primäre Endpunkt der Studie (histologische Response definiert als < 5 Eosinophile/HPF) wurde von keinem Patienten erreicht. Gleichwohl war in der Mepolizumab-Gruppe eine signifikante Reduktion der Eosinophilenzahl im Blut und in der Ösophagusschleimhaut zu verzeichnen. Mepolizumab reduzierte die Expression verschiedener Biomarker für Inflammation (Eosinophil-derived Neurotoxin, Eotaxine), und die Expression von „Remodelling"-Biomarkern (TGF-ß1, Tenascin C). Hinsichtlich des klinischen Ansprechens gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen (je 2 Patienten). Die Therapie mit Mepolizumab war insgesamt gut verträglich.

Kommentar: Ein spannender Therapieansatz. Mepolizumab führt offenbar zu einer histologischen Besserung der eosinophilen Ösophagitis. Der Beweis eines klinischen Nutzens steht allerdings noch aus.

1.3.6 Endoskopische Dilatation bei eosinophiler Ösophagitis (29)

In einer Analyse zweier Datenbanken (USA, Schweiz) wurden insgesamt 207 Patienten mit EÖ, die nur mit endoskopischer Dilatation behandelt wurden (n=63) oder die kombiniert mit Dilatation und anti-eosinophiler Medikation behandelt wurden (n=144), untersucht. In beiden Kohorten führte die Dilatation zu einer signifikanten Besserung der Dysphagie. Die Zeit bis zum Dysphagie-Rezidiv unterschied sich nicht (23 ± 22) Monate versus 20 (± 14 Monate). Perforationen oder Majorblutungen traten nicht auf. 74% der Patienten beklagten postinterventionell retrosternale Schmerzen.

Kommentar: Die endoskopische Dilatation führt zu einer langanhaltenden Besserung der Dysphagie. Die Zeit bis zum symptomatischen Rezidiv scheint durch eine kombinierte medikamentöse Therapie nicht wesentlich verlängert zu werden.

Abschließender Kommentar: Basierend auf den Publikationen der letzten Jahre lässt sich die Therapie der eosinophilen Ösophagitis in dem folgenden Algorithmus zusammenfassen (Abbildung 3). Zu empfehlen sind auch 2 hochrangig publizierte Übersichtsartikel, die sich umfassend mit der eosinophilen Ösophagitis befassen (**30**,31).

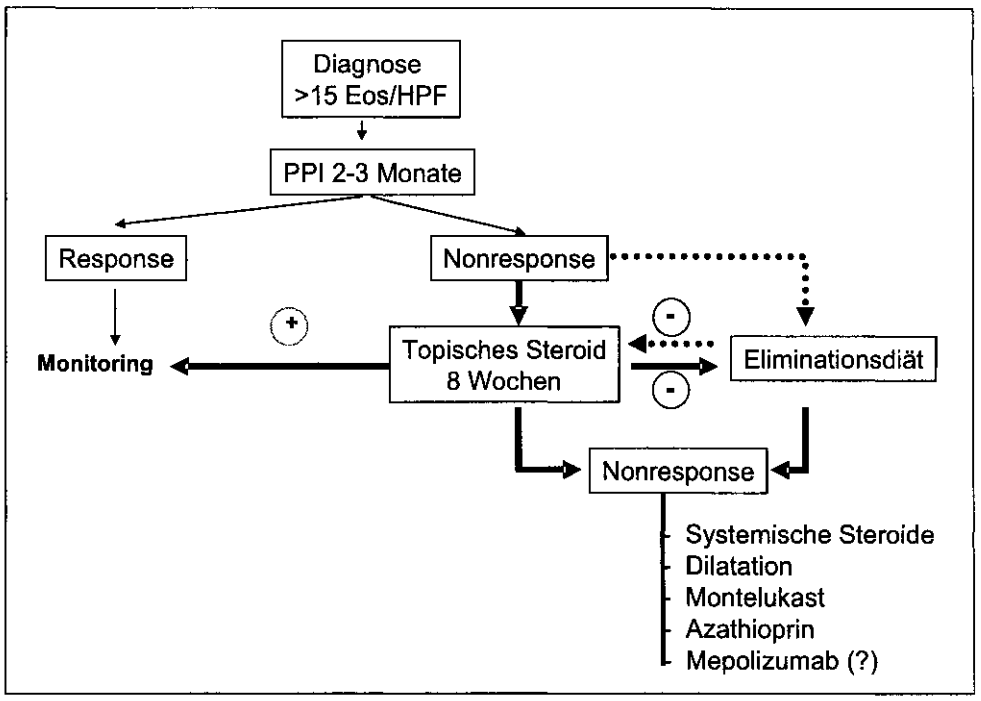


Abbildung 3: Therapiealgorithmus der eosinophilen Ösophagitis

1.4 Helicobacter pylori

1.4.1 H. pylori und Barrettösophagus: eine Metaanalyse (32)

Zahlreiche Untersuchungen deuten auf eine inverse Korrelation zwischen der Helicobacter pylori-Infektion und dem Barrettösophagus hin, wenngleich die Datenlage dazu durchaus widersprüchlich ist. In einer Metaanalyse von 12 Fall-Kontrollstudien fand sich kein signifikanter Unterschied in der Hp-Prävalenz zwischen Barrettösophagus-Patienten (n=550) und Kontrollen (42.9% versus 43.9%), allerdings bestand eine signifikante Studienheterogenität. Für die Studien, in denen endoskopisch gesunde Kontrollen als Vergleichsgruppe dienten (n=9), ergab sich eine niedrigere Hp-Prävalenz bei Barrett-Patienten (23.1% versus 42.7%). In 3 Studien, in denen gesunde Blutspender als Kontrollen dienten, fand sich bei Barrett-Patienten eine höhere Hp-Prävalenz (71.1 % versus 48.1%).

Kommentar: Die Kontroverse um die Beziehung zwischen H. pylori und dem Barrettösophagus wird auch durch diese Metaanalyse nicht gelöst, es scheint aber eher eine inverse Korrelation zu bestehen.

1.4.2 H. pylori und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (33)

Eine Metaanalyse von 23 Studien ergab eine niedrigere Hp-Prävalenz bei CED-Patienten (27%) im Vergleich zu Kontrollen (41%), allerdings bestand eine signifikante Studienheterogenität. Die Autoren schlussfolgern, dass H. pylori möglicherweise einen protektiven Effekt gegen die Entwicklung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen haben könnte.

1.4.3 Häufigkeit multiresistenter H. pylori in Deutschland (34)

Die Kollegen des nationalen Referenzzentrums in Freiburg untersuchten die aktuelle Prävalenz multiresistenter H. pylori (3 oder 4 Resistenzen) in ihrem Routine-Einsendungsgut zwischen Juli 2006 und Dezember 2007. Von 1.118 Hp-Isolaten wiesen 150 (13.4%) eine Resistenz gegen Metronidazol, Clarithromycin und Quinolone auf, 10 (0.9%) zeigten Resistenzen gegen Metronidazol, Clarithromycin und Rifampicin. In 8 Isolaten (0.7%) wurde eine Quadrupelresistenz (Metronidazol, Clarithromycin, Quinolone und Rifampicin oder Tetrazyklin) nachgewiesen. Alle Isolate stammten von Patienten, bei denen die Eradikationstherapie mehrfach erfolglos war.

Kommentar: Mehr als 15% der Hp-Stämme im Einsendungsgut des nationalen Referenzzentrums sind multiresistent. Insbesondere die Quinolonresistenz hat deutlich zugenommen. Diese Entwicklung bedarf sicher weiterer aufmerksamer Beobachtung.

1.4.4 Erstlinientherapie

1.4.4.1 Wismut-Quadrupeltherapie versus Standardtripeltherapie (35)

Die europäischen und die US-amerikanischen Guidelines empfehlen in der Erstlinienbehandlung der Hp-Infektion eine Tripeltherapie mit PPI, Clarithromycin und Amoxicillin oder eine Quadrupeltherapie mit PPI, Wismut, Tetrazyklin und Metronidazol. Die vorliegende Metaanalyse verglich die Effektivität und Verträglichkeit dieser Regime in der Erstlinientherapie. 9 randomisierte Studien mit 1.679 Patienten wurden eingeschlossen. Die Eradikationsraten waren vergleichbar (78.3% versus 77.0% (RR 1.002)). Auch die Nebenwirkungsraten unterscheiden sich nicht signifikant (RR 1.04).

Kommentar: Die Metaanalyse zeigt vor allem, dass beide Regime, auch die französische Tripeltherapie, nur suboptimale Ergebnisse in der Erstlinientherapie erzielen. In der deutschen S3-Leitlinie wird das Wismut-basierte Quadrupelregime für die Erstlinientherapie nicht empfohlen.

1.4.4.2 Sequenztherapie versus Standardtripeltherapie (36)

Im letzten Gastro Update habe ich über die erste Metaanalyse zum Vergleich der sequenziellen Therapie (PPI + Amoxicillin für 5 Tage, gefolgt von PPI, Clarithromycin und Metronidazol für 5 Tage) und der Standardtripeltherapie berichtet. Nur der Vollständigkeit halber sei die nun vorliegende zweite Metaanalyse erwähnt, die 10 randomisierte Studien mit insgesamt 3.006 Erwachsenen und 3 randomisierte Studien mit 260 pädiatrischen Patienten einschloss. Bei Erwachsenen war die Wahrscheinlichkeit für eine Hp-Eradikation durch Sequenztherapie signifikant höher (OR 2.99, NNT 6). Die Sequenztherapie war auch gegenüber einer 10-tägigen Standardtripeltherapie (OR 2.92, NNT 8) und bei Vorliegen einer Clarithromycinresistenz (OR 10.2) überlegen. In den pädiatrischen Studien erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz. Die Verträglichkeit war insgesamt nicht unterschiedlich (OR 1.01).

1.4.4.3 Vierfachtherapie versus Sequenztherapie (37)

Das etwas komplexere Schema der Sequenztherapie wird allgemein als Nachteil empfunden. Die Frage ist, ob der sequenzielle Aufbau überhaupt nötig ist? In einer randomisierten taiwanesischen Studie mit 232 Patienten wurde klar gezeigt, dass eine 10-tägige Vierfachtherapie ohne Sequenzaufbau (PPI 2 x tgl., Clarithromycin 2 x 500 mg, Amoxicillin 2 x 1 g und Metronidazol 2 x 500 mg) einer Sequenztherapie ebenbürtig war (ITT-Eradikationsraten 93.0% versus 92.3%). Interessanterweise hatte das Vorliegen einer Doppelresistenz einen signifikanten negativen Einfluss auf die Sequenztherapie, aber nicht auf die Vierfachtherapie.

1.4.4.4 Vierfachtherapie versus Standardtripeltherapie: Metaanalyse (38)

Ob die Vierfachtherapie ohne Sequenzaufbau gegenüber der Standard-tripeltherapie überlegen ist, war Gegenstand einer aktuellen Metaanalyse. Beurteilt wurden 5 randomisierte Studien, die die Vierfachtherapie (Therapie-dauer 3 bis 5 Tage) mit der Tripeltherapie (Therapiedauer 5 bis 10 Tage) verglichen, sowie 4 unkontrollierte Studien zur Vierfachtherapie (Therapiedauer 3 bis 7 Tage). Insgesamt ergab sich für alle 10 Behandlungsarme der Vierfachtherapie eine Eradikationsrate von 89.7% ITT und 92.9% PP. Die Analyse der randomisierten Studien zeigte, dass die Vierfachtherapie der Standradtripeltherapie überlegen war (ITT: OR 2.86, 95% KI 1.95-6.38).

Gemeinsamer Kommentar: Sowohl die Sequenztherapie als auch die Vierfachtherapie ohne Sequenzaufbau scheinen der Standardtripeltherapie überlegen zu sein. Beide werden in der deutschen S3-Leitlinie derzeit zumindest als Alternative für die Erstlinientherapie empfohlen. Die aktuellen Studien zeigen meines Erachtens klar, dass der unnötig komplizierende Sequenzaufbau offenbar nicht notwendig ist. Entscheidend für den größeren Therapieerfolg ist offenbar die Kombination der 3 Antibiotika.

1.4.4.5 Quinolone in der Erstlinientherapie? (39)

Die quinolonhaltige Tripeltherapie (mit Levofloxacin oder Moxifloxacin) ist in der Zweitlinien- und Reservetherapie mittlerweile etabliert. In einer holländischen Studie wurde die Wirksamkeit einer quinolonhaltigen Tripeltherapie in der Erstlinienbehandlung der Hp-Infektion in 104 Patienten geprüft. Eine einwöchige Therapie mit Esomeprazol 2 x 40 mg, Levofloxacin 2 x 500 mg und Amoxicillin 2 x 1 g oder mit Clarithromycin 2 x 500 mg führt in 96% (91-100) bzw. 93% (87-100) der Fälle zu einer Keimeradikation. Nebenwirkungs-bedingter Therapieabbruch trat in nur 2 Fällen auf.

Kommentar: Obwohl die quinolonhaltige Tripeltherapie in diesen (wie auch in früheren) Studien in der Erstlinientherapie sehr gut abschneidet, sollte der Einsatz dieses Regimes aufgrund der bereits zunehmenden Quinolonresistenz auf die Zweitlinien- bzw. Reservetherapie beschränkt bleiben.

1.4.5 Zweitlinien-/Reserve-Therapie

1.4.5.1 Levofloxacin/Amoxicillin versus Wismut-Quadrupeltherapie (40)

Eine randomisierte Studie aus Taiwan bestätigt den Stellenwert der Quinolon-Tripeltherapie in der Zweitlinientherapie der Hp-Infektion. I66 Patienten erhielten nach Versagen der französischen Tripeltherapie Esomeprazol, Levofloxacin und Amoxicillin für 7 Tage oder eine Wismut-Quadrupeltherapie für 7 Tage. Die Effektivität war in der ITT-Analyse vergleichbar, allerdings im Verhältnis zu anderen Studien relativ niedrig (69.9% versus 63.9%). Schlechte Compliance, ein homozygoter Schnellmetabolisiererstatus (CYP2C19) und eine Levofloxacin-Resistenz erwiesen sich als Prädiktoren für ein Therapieversagen.

1.4.5.2 Zweitlinientherapie mit Moxifloxacin und Metronidazol (41)

In einer randomisierten Studie erhielten 160 Patienten nach Versagen einer primären Standard-Tripeltherapie entweder Omeprazol 2 x 20 mg, Moxifloxacin 1 x 400 mg und Metronidazol 3 x 500 mg für 7 Tage oder eine Wismut-basierte Quadrupeltherapie für 7 Tage. 4 Patienten der Moxifloxacin-Gruppe und 11 Patienten der Quadrupeltherapiegruppe brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die ITT-Eradikationsrate war nach Moxifloxacin-Tripel-therapie signifikant höher als nach der Vierfachtherapie (73.2% versus 53.8%, p=0.018).

Kommentar: Die Studien bestätigen den Stellenwert der quinolonhaltigen Tripeltherapie in der Zweitlinientherapie. Die Kombination Moxifloxacin/ Metronidazol sollte allerdings nicht eingesetzt werden, wenn eine erfolglose italienische Tripeltherapie vorangegangen, ergo eine Metronidazolresistenz hochwahrscheinlich ist.

Die in 2009 publizierten Studien zur H. pylori-Therapie stehen im Einklang mit den aktuellen Therapieempfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie der DGVS (42), die an dieser Stelle nochmals schematisch zugefasst dargestellt sei:

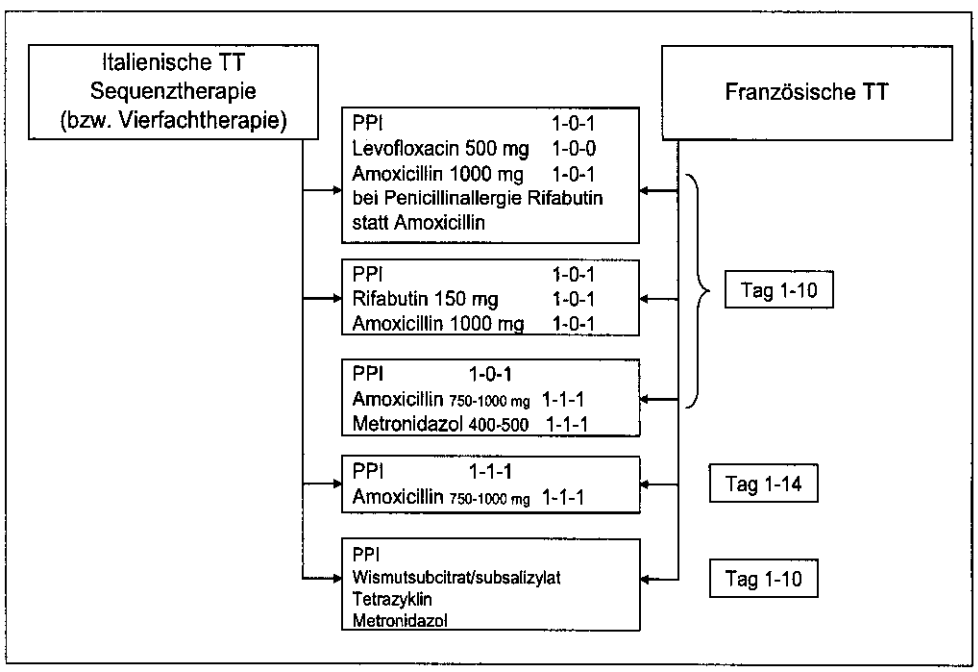


Abbildung 4: Optionen für die empirische Zweitlinientherapie der Hp-Infektion entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie der DGVS – nach (42)

1.4.6 Hp-Eradikation und Magenkarzinomrisiko bei Patienten mit peptischer Ulkuskrankheit (43)

In einer retrospektiven Kohortenstudie aus Taiwan wurden auf der Basis einer landesweiten Datenbank 80.225 Patienten identifiziert, die zwischen 1997 und 2004 erstmals wegen einer peptischen Ulkuskrankheit hospitalisiert wurden und eine Eradikationstherapie erhielten. Verglichen wurde eine frühe Eradikationskohorte (Eradikation innerhalb 1 Jahres nach der Index-Hospitalisation, im Median nach 14 Tagen, n=54.576) und eine späte Eradikationskohorte (Eradikation ein Jahr oder später nach der Index-Hospitalisation, im Median nach 1.053 Tage, n=25.679). Im Follow-up (durchschnittlich 5.9 bzw. 7.2 Jahre) traten 136 bzw. 113 Magenkarzinome auf. Die kumulative Magenkarzinominzidenz der frühen Eradikationskohorte war im Vergleich zur späten Eradikationskontrolle signifikant niedriger. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung hatte die frühe Eradikationskohorte kein erhöhtes Magenkarzinomrisiko, dagegen war die „späte Eradikation" mit einem erhöhten Magenkarzinomrisiko assoziiert (standardisierte Inzidenzratio (SIR) 1.36). In der frühen Eradikationskohorte sank bei Ulcus-ventriculi-Patienten die SIR von 1.6 nach 3-4 Jahren auf 1.05 nach 7-10 Jahren, bei Ulcus-duodeni-Patienten von 0.57 auf 0.33. In der späten Eradikationskohorte sank die SIR von 2.14 auf 1.32 bei Ulcus-ventriculi-Patienten und von 0.9 auf 0.66 bei Ulcus-duodeni-Patienten. Die „frühe Eradikation" und häufiger Gebrauch von ASS/NSAR erwiesen sich als unabhängige protektive Faktoren.

Kommentar: Die Studie besticht vor allem durch die Fallzahl und den Umfang der statistischen Analyse. Bemerkenswert ist sicher auch, dass die Autoren sehr umfangreich die Schwächen der eigenen Arbeit diskutieren. Die Daten deuten zumindest darauf hin, dass die Hp-Eradikation auch bei Patienten mit peptischer Ulkuskrankheit das Magenkarzinomrisiko senken könnte.

1.4.7 Hp-Eradikation und Magenkarzinomrisiko: Metaanalyse (44)

In diese Metaanalyse wurden 6 Studien eingeschlossen, die in Hp-positiven Patienten den Effekt der Hp-Eradikation versus keine Therapie auf die Magenkarzinominzidenz oder die Progression präneoplasticher Läsionen untersuchten. 5 Studien waren aus Asien, nur 2 adressierten den Endpunkt Magenkarzinom und nur 2 hatten ein doppelblindes Design. Insgesamt traten Magenkarzinome bei 37 von 3.388 behandelten Patienten (1.1%) und bei 56 von 3.307 unbehandelten Patienten (1.7%) auf (relatives Risiko 0.65, 95%KI 0.43-0.98).

1.4.8 Effekt der Hp-Eradikation auf die Immunthrombozytopenie (45)

Ein systematisches Literaturreview identifizierte zu dieser Frage 25 Studien mit 1.555 ITP-Patienten. Eine komplette Response (Thrombozyten ≥ 100.000) und ein Gesamtansprechen (Thrombozyten ≥ 30.000 und mindestens eine Verdoppelung im Vergleich zu baseline) wurde bei 43% bzw. 50% der Patienten erreicht. Bei Patienten mit initial sehr niedrigen Thrombozytenzahlen war das komplette und das Gesamtansprechen schlechter (20% und 35 %).

Kommentar: Bei Immunthrombopenie sollte unter anderem eine Hp-Diagnostik erfolgen und im positiven Fall eine Eradikationtherapie durchgeführt werden.

1.5 Ulkuskrankheit (NSAR/ASS)

1.5.1 H2-Blocker zur Prävention von ASS-Ulzera ? (**46**, 47)

Der Nutzen von PPI in der Verhütung ASS-induzierter Ulzera ist sowohl für die Sekundärprophylaxe als auch in der Primärprävention gut belegt (siehe auch Gastro Update 2009; 1.6.3). Studien aus den 90er Jahren haben gezeigt, dass Famotidin die Inzidenz NSAR-bedingter Ulzera senken kann. Ob dies auch für ASS-Ulzera gilt, ist unbekannt.

In einer randomisierten Doppelblindstudie aus Schottland (**46**) erhielten 404 Patienten, die ASS (75-325 mg/Tag) sowie weitere kardioprotektive Medikamente einnahmen und bei denen initial gastroduodenale Ulzera oder eine erosive Ösophagitis ausgeschlossen wurden, Famotidin (2 x 20 mg/Tag) oder Placebo. Primäres Zielkriterium waren gastroduodenale Ulzera oder eine erosive Ösophagitis nach 12 Wochen. 82 Patienten (33 der Famotidin-Gruppe, 49 der Placebogruppe erschienen nicht zur 12-Wochen-Endoskopie. Von diesen Patienten nahm man bemerkenswerterweise an, dass sie einen unauffälligen Befund hatten (!). Nach 3 Monaten wiesen 7 Patienten der Famotidingruppe (3.4%) und 30 der Placebogruppe (15%) ein Ulcus ventriculi auf (p=0.0002). Auch der Anteil von Patienten mit Ulcus duodeni oder erosiver Ösophagitis war in der Famotidin-Gruppe niedriger (0.5% vs. 8.5%, p=0.0045 bzw. 4.4% vs. 19%, p<0.0001). 4 Patienten der Placebogruppe mussten wegen oberer GI-Blutung hospitalisiert werden, dagegen keiner der Famotidin-Patienten.

Eine weitere randomisierte Doppelblindstudie aus Hongkong beschäftigte sich mit der Sekundärprävention von ASS-Ulzera (47). Patienten, die unter ASS 80-320 mg/Tag ein gastroduodenales Ulkus oder > 5 Erosionen entwickelt hatten, wurden nach Abheilung der Läsionen und ggf. nach Hp-Eradikation mit ASS 80 mg/Tag plus Famotidin 2 x 40 mg/tgl. oder Pantoprazol 1 x 20 mg/tgl. behandelt. Alle 16 Wochen erfolgte eine klinische Visite. Eine Endoskopie wurde nur dann durchgeführt, wenn trotz Antazida moderate dyspeptische Symptome und/oder klinische Zeichen einer GI-Blutung auftraten. Primärer Endpunkt waren symptomatische oder komplizierte Ulzera/Erosionen. Diesen Endpunkt ereichten 20% der Famotidin-Gruppe (7.7% GI-Blutung, 12.3 % symptomatische Ulzera/Erosioen) und kein Patient der Pantoprazol-Gruppe (p<0.0001).

Kommentar: Famotidin ist in der Primärprophylaxe von ASS-Ulzera einer Placebotherapie offenbar überlegen (wünschenswert wäre ein Vergleich gegen PPI), in der Sekundärprophylaxe von ASS-Ulzera einer PPI-Therapie deutlich unterlegen. Angesichts der aktuellen Diskussion um mögliche Interaktionen zwischen PPI und Clopidogrel, die im Folgenden ausführlich besprochen wird, werden die H2-Blocker wieder vermehrt in die Diskussion kommen.

1.5.2 Thrombozytenaggregationshemmer und PPI

Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos unter kombinierter Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS plus Clopidogrel (40-50% höheres Risiko im Vergleich zu ASS allein) empfehlen die aktuellen Leitlinien amerikanischer Fachgesellschaften (ACCF, ACG und AHA) und die S3-Leitlinie der DGVS eine PPI-Komedikation (42). In 2008 wurde erstmals in einer randomisierten Ex-vivo-Studie gezeigt, dass Omeprazol den plättcheninhibierenden Effekt von

Clopidogrel hemmt (siehe auch GastroUpdate 2009; 1.3.4), was potenziell zu einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse führen könnte. Im Juni 2009 warnte die EMEA vor der gleichzeitigen Einnahme von Clopidogrel und PPI. Erwartungsgemäß erschienen im vergangenen Jahr zahlreiche Studien zu dieser klinisch relevanten Thematik mit durchaus kontroversen Ergebnissen. Im Folgenden werden die relevanten und voll publizierten Studien berichtet, die Daten zum klinischen Outcome liefern.

1.5.2.1 Retrospektive Datenbank-Analysen: Clopidogrel ± PPI (**48**,49,50,51)

In einer retrospektiven Kohortenstudie basierend auf der US-amerikanischen Veterans Administration-Datenbank wurden 8.205 Patienten, die aufgrund eines akuten Koronarsyndroms hospitalisiert waren und mit Clopidogrel entlassen wurden, analysiert (**48**). Die mediane Nachbeobachtung betrug 521 Tage. Bei den Patienten, denen zusätzlich ein PPI verschrieben wurde (64%), traten insgesamt häufiger Rehospitalisierungen oder Todesfälle durch akutes Koronarsyndrom auf im Vergleich zu denen, die kein PPI hatten (29.8% versus 20.8%, multivariate Analyse OR 1.25, 95% KI 1.11-1.14). Hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit ergab sich kein signifikanter Unterschied (19.9% versus 16.9%, OR 0.91). Am häufigsten wurde Omeprazol verordnet (60%), Rabeprazol in 3% der Patienten. 37% erhielten verschiedene PPI. Ein erhöhtes Risiko ergab sich sowohl für Omeprazol als auch für Rabeprazol. Andere PPI konnten aufgrund der geringen Fallzahl nicht analysiert werden. Ein Zusammenhang zur PPI-Dosis konnte nicht gezeigt werden, wohl aber zur Dauer der Einnahme von Clopidogrel plus PPI (Abbildung 5). Hervorzuheben ist, dass Patienten mit Clopidogrel + PPI älter waren und signifikant mehr Komorbiditäten hatten (z.B. Diabetes mellitus, frühere Myokardinfarkte, Herzversagen, pAVK, COPD, Nieren- und Leberkrankungen). In einer Vergleichsgruppe von Koronarpatienten ohne Clopidogrel (n=6.450) war Einnahme von PPI nicht mit einem erhöhten Risiko koronarer Ereignisse assoziiert.

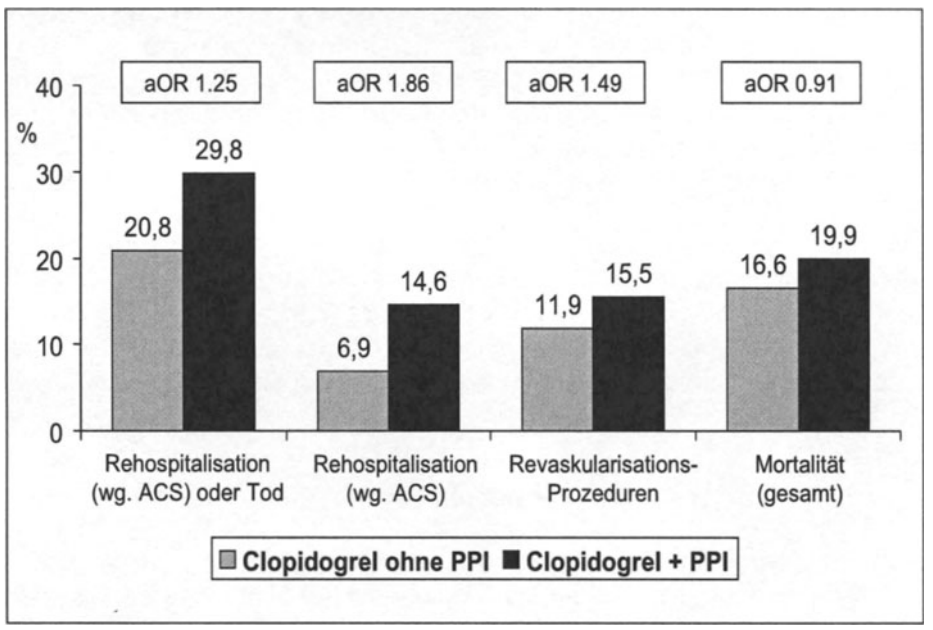


Abbildung 5: Kumulatives Risiko für rekurrierende koronare Ereignisse und Gesamtmortalität bei Patienten unter Clopidogrel ± PPI nach akutem Koronarsyndrom (ACS) (aOR: adjustierte odds ratio) - nach (**48**)

Eine nahezu zeitgleich publizierte kanadische Fallkontrollstudie analysierte basierend auf dem Ontario Public Drug Programm 13.636 Patienten, denen nach Myokardinfarkt Clopidogrel verschrieben wurde. Patienten, die innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung aufgrund eines erneuten Myokardinfarkts stationär aufgenommen wurden (n=734), wurden mit ereignisfreien gematchten Kontrollen (n=2057) verglichen. Nur die kürzliche PPI-Einnahme (innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Ereignis) war mit einem erhöhten Re-Infarktrisiko assoziiert (OR1.27, 95% KI 1.03-1.57). Weiter zurückliegende PPI-Einnahme verursachte keine Risikoerhöhung. Ebenso wurde für Pantoprazol kein erhöhtes Reinfarktrisiko gefunden. Auch in dieser Studie hatten die Reinfarkt-Patienten signifikant mehr Komorbiditäten (49).

315 Patienten eines VA Hospitals in Arkansas, die nach perkutaner Koronarintervention mit Clopidogrel entlassen wurde, von denen 72 eine PPI-Komedikation hatten (davon 78% Rabeprazol), wurden über einen Zeitraum von durchschnittlich 50 Monaten analysiert. Demographie und Komorbiditäten waren vergleichbar. Die Clopidogrel+PPI-Gruppe hatte im Vergleich zur Clopidogrel-Gruppe signifikant häufiger Bare-Metal-Stents (75% vs. 58%) erhalten. Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse traten häufiger unter Clopidogrel + PPI auf als unter Clopidogrel allein auf (56% versus 38%, p=0-025, OR 1.95). Bezüglich der Mortalität ergab sich kein signifikanter Unterschied (50).

In einer großen U.S.-Kohortenstudie wurden 18.565 Patienten > 64 Jahre untersucht, die nach akutem Koronarsyndrom oder perkutaner Koronarintervention Clopidogrel erhielten. Patienten mit Clopidogrel+PPI-Komedikation hatten im Vergleich zu denen ohne PPI-Komedikation keine erhöhte Rate an Reinfarkten (2.6% vs. 2.1%) oder Revaskularisierungen (3.4% vs. 3.1%) und keine erhöhte Mortalität 1.5% vs. 0.9 % (51).

Kommentar: Die bislang veröffentlichten retrospektiven Kohortenstudien weisen mehrheitlich (3 von 4) auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch PPI-Komedikation bei Clopidogrel-Patienten hin.

1.5.2.2 Post-hoc-Analysen prospektiver kardiologischer Studien (**52**, 53, **54**)

In der PRINCIPLE-TIMI-44-Studie (**52**) konnte bei 201 Patienten nach elektiver perkutaner Koronarintervention gezeigt werden, dass die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Clopidogrel durch PPI vermindert wird, während die Wirkung von Prasugrel nicht durch PPI beeinflusst wird. In der TRITON-TIMI-38-Studie (**52**) wurden 13.608 Patienten mit akutem Koronarsyndrom randomisiert mit Prasugrel oder Clopidogrel behandelt. Primärer Composite-Endpunkt waren kardiovaskulärer Tod, nicht-letaler Myokardinfarkt und Schlaganfall. 33% der Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Randomisation PPI ein (1.844 Pantoprazol, 1.675 Omeprazol, 613 Esomeprazol, 441 Lansoprazol, 66 Rabeprazol). Es konnte keine Assoziation zwischen der PPI-Einnahme und einem erhöhten Risiko für die genannten kardiovaskulären Ereignisse gefunden werden (Abbildung 6). In einer weiteren molekulargenetischen Analyse von 1.477 Clopidogrel-Patienten der TRITON-TIMI-38-Studie (53) konnte dagegen gezeigt werden, dass Träger von mindestens einem Loss-of-Function-Allel des CYP2C19, das zu einer reduzierten Clopidogrel-Aktivierung beiträgt, im Vergleich zu Nichtträgern ein um 53% höheres Risiko für den Composite-Endpunkt (12% vs. 8%, OR 1.53, p=0.01) und ein

um den Faktor 3 erhöhtes Risiko für Stentthrombosen hatten (2.6% vs. 0.8%, OR 3.09, p=0.02).

Eine Post-hoc-Analyse der französischen FAST-MI-Studie mit 2.208 Clopidogrel-Patienten konnte ebenfalls zeigen, dass Patienten mit mindestens 2 Loss-of-Function-Allelen des CYP2C19 ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben. Dagegen gab es keinen Unterschied im klinischen Outcome innerhalb eines Jahres zwischen Patienten mit und ohne PPI (p=0.75) bzw. zwischen Patienten mit und ohne Omeprazol (**54**).

Kommentar: Die Daten der bislang vorliegenden Post-hoc-Analysen prospektiver Studien können kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen durch PPI-Komedikation bei Clopidogrel-Patienten detektieren.

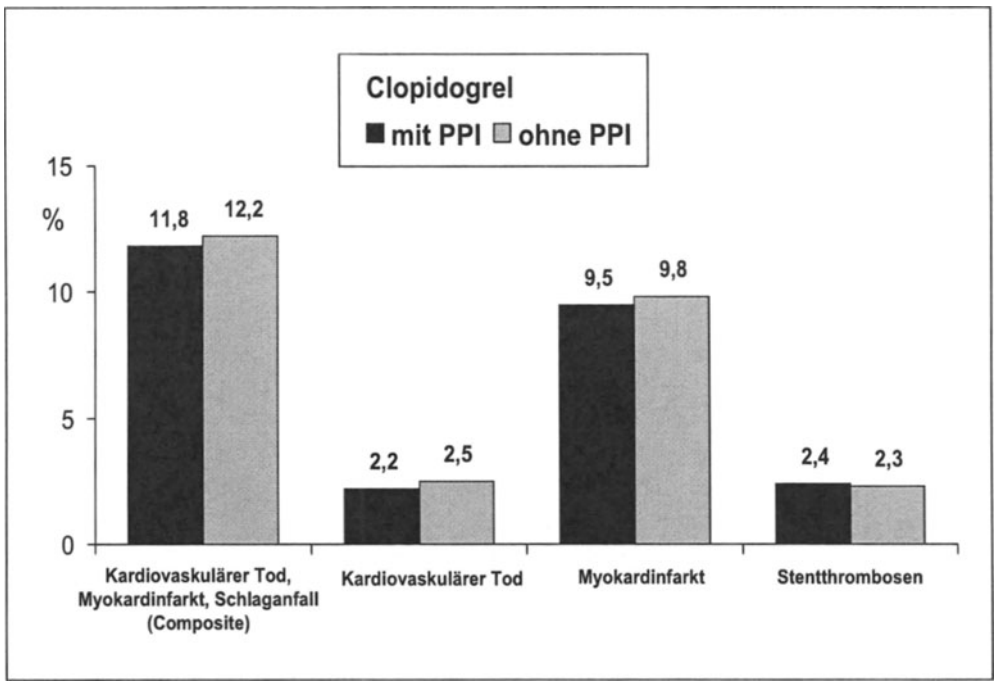


Abbildung 6: Kumulative Inzidenz von kardiovaskulärer Ereignsse in Patienten mit Clopidogrel ± PPI (**52**)

Zusammenfassender Kommentar: Auf dem Boden der bislang publizierten retrospektiven Studien und der Post-hoc-Analysen prospektiver Studien bleibt es unklar, ob und wenn ja, in welchem Ausmaß PPI mit dem kardioprotektiven Effekt von Clopidogrel interferieren, und ob es sich um einen Klasseneffekt handelt. Die Ergebnisse der Post-hoc-Analysen scheinen eher Entwarnung zu geben. Die Frage, wie man sich derzeit im Spannungsfeld der aktuellen Daten, Leitlinienempfehlungen und EMEA-Warnungen verhalten sollte, lässt sich nicht definitiv beantworten. Meines Erachtens ist es gegenwärtig gerechtfertigt, Patienten, die eine doppelte Plättchenhemmung benötigen, entsprechend der Leitlinienempfehlung eine PPI-Prophylaxe zu geben. Aufgrund der in Mehrzahl der Vitro-Studien würde ich derzeit eher kein Omeprazol einsetzen. Ein Ausweg könnte vielleicht darin bestehen, die Einnahme von Clopidogrel und PPI zeitlich zu versetzen, um mögliche kompetitive CYP2C19-Interaktionen zu vermeiden (nicht geprüfte These!). Weitere prospektive Studien zu diesem Thema werden in Kürze mit Spannung erwartet.

1.6 Obere GI-Blutung/Ulkusblutung

1.6.1 Risikofaktor – Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (55)

SSRI hemmen die vom Serotonin-Transporter abhängige Thrombozytenaggregation und führen damit annehmbar zu einem erhöhten Blutungsrisiko. Dies bestätigte eine große Fall-Kontrollstudie aus Dänemark auf der Basis von 3.653 Patienten mit einer OGI und 36.502 Kontrollen. Die adjustierten ORs für eine obere GIB war 1.67 (1.46-1.92) bei aktueller SSRI-Einnahme, und 1.88 (1.42-2.5) bzw. 1.22 (1.07-1.39) bei kürzlich oder länger zurückliegender SSRI-Einnahme. Es zeigte sich ein Klasseneffekt, aber keine Dosisabhängigkeit. Die gleichzeitige Einnahme von SSRI und NSAR ergab eine adjustierte OR von 8.0 (4.8-13). Am höchsten war das Blutungsrisiko für Patienten mit SSRI, NSAR und ASS (OR 28, 7.6-103). Patienten mit SSRI und PPI hatten kein erhöhtes Risiko für eine OGI (OR 0.96, 0.5-1.82).

Kommentar: SSRI erhöhen das Risiko für eine obere GI-Blutung. Die Indikation sollte bei Patienten mit Risikofaktoren dementsprechend kritisch gestellt werden. PPI scheinen einen protektiven Effekt zu haben.

1.6.2 Stellenwert klinischer Risiko-Scores im Management der oberen GI-Blutung (56)

Patienten mit klinischen Zeichen einer oberen GI-Blutung (Hämatemesis, kaffeesatzartiges Erbrechen, Meläna) werden in der Regel stationär zur Überwachung ± frühzeitiger Endoskopie aufgenommen. In einer multizentrischen Studie aus England wurde geprüft, ob Patienten mit klinischen Zeichen einer oberen GIB, die nach dem Glasgow-Blatchford-Blutungs-Score (GBS) als Low-risk-Patienten eingestuft wurden, auch ambulant geführt werden können. Als Low-risk-Kriterien des GBS gelten: normaler Hb, normaler Harnstoff, systol. Blutdruck ≥110 mmHg, Puls < 100/Minute, Abwesenheit von Meläna, Synkope, Herzversagen oder Lebererkrankung. Von 676 Patienten, die mit klinischen Zeichen einer oberen GIB vorstellig wurden, waren 16% low-risk (GBS-Score von 0). Bezüglich der Prädiktion einer notwendigen Intervention oder Tod war der GBS dem (post-Endoskopie)-Rockall-Score überlegen. In einem zweiten prospektiven Studienteil hatten 123 Patienten mit klinischen Zeichen einer oberen GIB einen GBS-Score von 0 (22%). Von diesen verblieben 68% ohne Komplikationen ambulant. Keiner der 123 Low-risk-Patienten benötigte im Follow-up eine Intervention.

Kommentar: Die Autoren dieser hochrangig publizierten Arbeit schlussfolgern, dass sich mithilfe des Glasgow-Blatchford-Blutungs-Score Patienten klinisch (ohne Endoskopie) identifizieren lassen, die sicher ambulant geführt werden können.

1.6.3 Langzeitprognose der idiopathischen peptischen Ulkusblutung (57)

Idiopathische peptische Ulzera (Hp-negativ, kein NSAR/ASS, keine anderen Ursachen wie M. Crohn, ZES, CMV etc.) scheinen im Zeitalter rückläufiger Hp-Prävalenz verhältnismäßig zuzunehmen und haben im Vergleich zu Hp-assoziierten Ulzera offenbar eine deutlich schlechtere Prognose. Eine Arbeitsgruppe aus Hongkong berichtet die Ergebnisse einer 7-jährigen

Nachbeobachtung von 120 Patienten mit Zustand nach idiopathischer Ulkusblutung und 213 Patienten mit Zustand nach Hp-assoziierter Ulkusblutung. Patienten mit idiopathischer Ulkusblutung waren älter (73 vs. 61 Jahre), hatten höhere ASA-Grade, häufiger ein Ulkus ventriculi und bluteten häufiger während eines stationären Aufenthalts. Innerhalb des 7-Jahres-Follow-up war die kumulative Inzidenz einer Ulkusrezidivblutung bei Patienten mit initial idiopathischer Ulkusblutung signifikant höher (42.3% versus 11.2%, p<0.0001) (Abbildung 7). Auch nach Elimination der Rezidivblutungen, die mit NSAR/ASS-Einnahme vergesellschaftet waren, blieb die Differenz zwischen beiden Gruppen signifikant bestehen (25% vs. 3 %, p<0.0001). Die Gesamtmortalität der Patienten mit idiopathischer Ulkusblutung war ebenfalls deutlich höher (87% vs. 37%, p<0.0001).

Kommentar: Patienten nach idiopathischer Ulkusblutung haben ein hohes Risiko für Ulkusrezidivblutungen und eine hohe Mortalität. Eine dauerhafte medikamentöse Ulkusprophylaxe ist bei diesen Patienten möglicherweise sinnvoll.

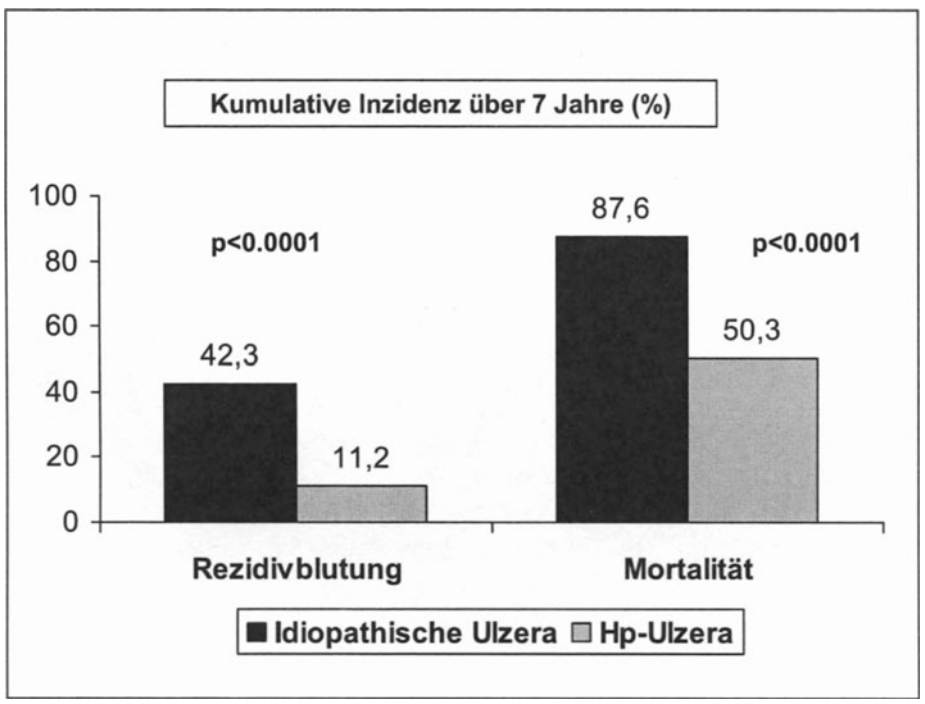


Abbildung 7: Rezidivblutung und Gesamtmortalität von bei Patienten mit Zustand nach idiopathischer Ulkusblutung im Vergleich zu Patienten mit Zustand nach Hp-assoziierter Ulkusblutung (**57**)

1.6.4 Höhere Mortalität der Ulkus-Blutung: der Wochenend-Effekt (58,59)

Die Krankenhauseinweisung am Wochenende ist ein bekannter Risikofaktor für ein schlechteres Outcome unterschiedlichster Erkrankungen. Dass dies auch für obere GI-Blutungen gilt, wurde in 2 Fall-Kontrollstudien aus den USA und Kanada bestätigt. Die US-Studie wertete dazu 28.820 Patienten mit Varizenblutung und 391.119 Patienten mit nichtvariköser Blutung aus (58). In der multivariaten Analyse hatten Patienten mit nichtvariköser oberer GI-Blutung, die am Wochenende stationär aufgenommen wurden, eine höhere Krankenhausmortalität (OR 1.21, 1.09-1.35) und erhielten seltener eine frühe (innerhalb

von 24 h) Endoskopie (OR 0.64). Auch Patienten mit variköser Blutung, die am Wochenende eingewiesen wurden, erhielten seltener eine frühe Endoskopie (0.65), das Krankenhausmortalitätsrisiko war jedoch nicht erhöht (OR 0.94).

In der kanadischen Studie wurden 237.412 Patienten mit Ulkusblutung, die zwischen 1993 und 2005 in 3.166 Krankenhäuser eingewiesen wurden, ausgewertet (59). Auch in dieser Kohorte, war die Aufnahme am Wochenende im Vergleich zu wochentags mit einer höheren Mortalität assoziiert (3,4% vs. 3.0%, OR 1.08, 1.02-1.15). Die Rate chirurgischer Interventionen war signifikant höher (3.4% vs. 3.1%, OR 1.09), ebenso die Krankenhausverweildauer. Die Wahrscheinlichkeit für eine Endoskopie am Aufnahmetag war signifikant niedriger (30% vs. 34%, p<0.0001). Auch nach Adjustierung des Endoskopiezeitpunkts blieb die Wochenend-Aufnahme ein unabhängiger Prädiktor für erhöhte Mortalität.

Kommentar: Die Gründe für den Wochenend-Effekt auf die Mortalität der Ulkusblutung sind vielschichtig, einer davon ist annehmbar die längere „Wartezeit" bis zur Endoskopie.

1.6.5 Hospitalvolumen und Mortalität der Ulkusblutung (60)

Die Effektivität der Notfallendoskopie im Hinblick auf die Blutungskontrolle dürfte unter anderem auch von der Erfahrung des Untersuchers abhängen. Eine US-Studie untersuchte den Einfluss des Hospital-Volumens auf den Outcome der oberen nichtvarikösen GI-Blutung. Dazu wurden 135.366 Patienten aus *Low-volume*-Kliniken (1-125 Fälle/Jahr), 132.746 aus *Medium-volume*-Kliniken (126-250 Fälle/Jahr) und 123.007 aus *High-volume*-Kliniken (> 250 Fälle/Jahr) analysiert. Nach Adjustierung für Alter, Komorbiditäten und Komplikationen hatten Patienten in *High-volume*-Häusern eine signifikant niedrigere Hospitalmortalität als Patienten in *Low-volume*-Häusern (OR 0.85, 0.74.-0.98). Patienten in *High-volume*-Häusern erhielten häufiger eine Endoskopie innerhalb von 24 h. Die frühe Endoskopie war mit einer niedrigeren Krankenhausverweildauer und niedrigeren Kosten assoziiert.

1.6.6 Hochdosierte PPI-Therapie zur Verhütung der Ulkusrezidivblutung (61)

Der Einsatz hochdosierter PPI-Therapie nach erfolgreicher endoskopischer Therapie der Ulkusblutung wird kontrovers diskutiert. Ein Grund dafür sind unter anderem inkonsistente Ergebnisse innerhalb verschiedener ethnischer Gruppen (asiatische versus nicht-asiatische Studien). Die PUB-Studie ist die erste multinationale Studie (19 Kliniken aus 16 Ländern) zu dieser Fragestellung. 767 Patienten mit einer Forrest Ia-IIb-Ulkusblutung erhielten nach endoskopischer Therapie randomisiert Esomeprazol 80 mg i.v.-Bolus gefolgt von 8 mg/h für 72 Stunden oder Plazebo. Anschließend erhielten alle Patienten Esomeprazol 40 mg/Tag oral für 27 Tage. Die Rezidivblutungsrate innerhalb von 72 Stunden (primärer Endpunkt) wurde durch Esomeprazol signifikant reduziert (5.9% vs. 10.3%, p=0.026). Der Unterschied in der Rezidivblutungsrate blieb auch nach 7 und 30 Tagen signifikant (Abbildung 10). Auch die Rate endoskopischer Re-Therapie wurde signifikant gesenkt (6.4% vs. 11.6%, p=0.012). Die Unterschiede in der Rate chirurgischer Interventionen (2.7% vs. 5.4%) und in der Gesamtmortalität (0.8% vs. 2.1%) waren statistisch nicht signifikant (Abbildung 8).

Kommentar: Bei Patienten mit einer Hochrisiko-Ulkusblutung führt hochdosiertes intravenöses Esomeprazol zu einer signifikanten und anhaltenden Reduktion der Rezidivblutungsrate. Ob das Hochdosis-Schema wirklich sein muss, wird hierzulande vor allem unter Kostenaspekten hitzig diskutiert. Sollte die Zulassung für dieses Schema kommen, wäre alles andere *off-label use*, was die Diskussion sicherlich etwas abkühlen dürfte.

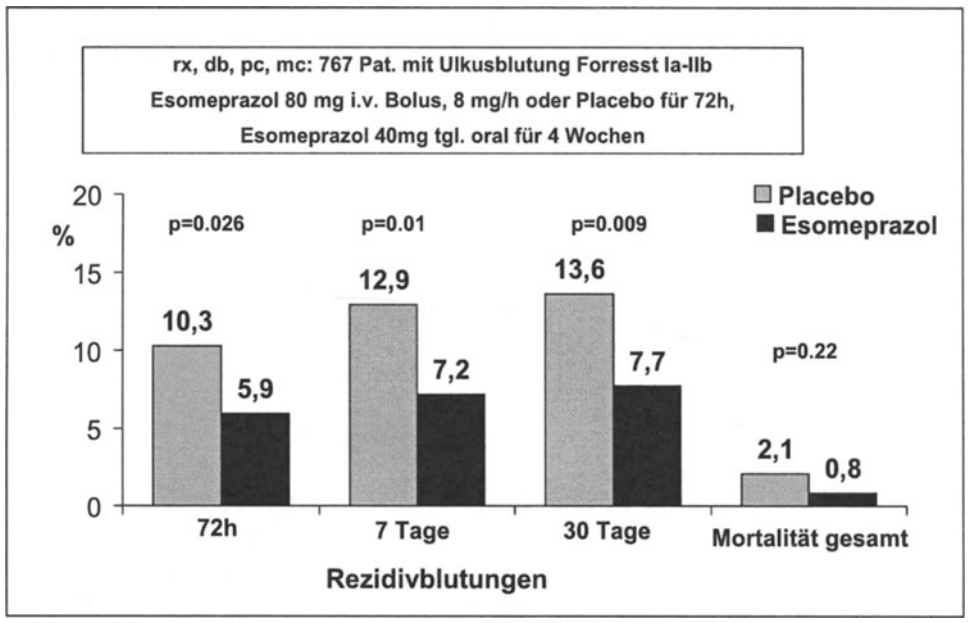


Abbildung 8: Ulkusrezidivblutungen nach hochdosiertem intravenösen Esomeprazol für 72 Stunden versus Plazebo (**61**)

1.7 Magenpolypen

1.7.1 Spektrum und Assoziationen von Magenpolypen (62,63)

Anhand einer großen pathologischen Datenbank (Caris Diagnostics, USA) wurden knapp 79.000 Patienten mit ÖGDs inkl. Biopsien ausgewertet. 6,4% der Patienten hatten Magenpolypen, die häufigsten waren Drüsenkörperzysten (77%) und hyperplastische Polypen/foveoläre Hyperplasien (17%). Adenome machten nur 0.7% aus, 2% waren Karzinome. Keine der benignen Polypen waren mit einer Hp-Infektion assoziiert (62). 68% der Patienten mit Drüsenkörperzysten waren weiblich. Nur bei 0.5% der Patienten mit Drüsenkörperzysten war Hp histologisch nachweisbar (versus 13% der Fälle ohne DKZ). Frauen mit Drüsenkörperzysten hatten signifikant häufiger Kolonadenome als Frauen ohne DKZ (42% vs. 33.8%, p<0,001).

Kommentar: Die Autoren konstatieren, dass die Prävalenz von Drüsenkörperzysten im Vergleich zu früheren Serien deutlich zugenommen hat, vermutlich bedingt durch den weit verbreiteten Einsatz von PPI. Dagegen habe die Prävalenz von Hp-assoziierten Polypen und Adenomen deutlich abgenommen. Für die vertiefende Lektüre sei auf eine sehr umfassende Übersicht über das Spektrum und klinische Management von Magenpolypen hingewiesen, die von den Autoren in Nature Review Gastroenterology & Hepatololgy publiziert wurde (64).

1.8 Zöliakie

Eine lesenswerte Übersichtarbeit zur Zöliakie wurde von D. Schuppan in Gastroenterology publiziert, die insbesondere einen umfassenden Überblick über aktuelle pathophysiologische Konzepte sowie über experimentelle, zum Teil in Phase I und II befindliche Therapieansätze gibt (65).

1.8.1 **Konfokale Endomikroskopie** (66)

Wie bei verschiedenen anderen gastrointestinalen Erkrankungen, gelingt es offenbar auch bei der Zöliakie, die Diagnose mittels Endomikroskopie vorherzusagen. Dies bestätigte eine australische untersucherverblindete Studie mit 17 Patienten (6 unbehandelt, 11 behandelt) und 14 Kontrollen. Unter Verwendung 5 definierter Punkte des Duodenums erreichte die Endomikroskopie eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 92% sowie eine hohe Korrelation mit der Marsh-Graduierung. Die Endomikroskopie konnte hochsignifikant zwischen Zöliakie-Patienten und gesunden Kontrollen sowie die Veränderungen nach diätetischer Therapie differenzieren.

1.8.2 **Therapie der „milden" Zöliakie: eine randomisierte, kontrollierte Studie** (67)

Eine finnische Studie untersuchte den Effekt einer glutenfreien Diät bei Patienten mit milder Enteropathie (definiert als Marsh I-II und positive endomysiale Antikörper). Von 70 Zöliakie-Patienten wiesen 23 dieses Kriterium auf und wurden randomisiert über 1 Jahr glutenfrei (n=13) oder glutenhaltig (n=10) und nach 1 Jahr glutenfrei ernährt. 47 Patienten mit Marsh III-Zöliakie dienten als Kontollgruppe, die ebenfalls glutenfrei ernährt wurde. Patienten mit Marsh I-II, die glutenhaltig ernährt wurden, zeigten eine Progression der Histologie und eine Persistenz der Symptome und AK-Titer. Glutenfrei ernährte Marsh I-II-Patienten zeigten nach 1 Jahr bzw. nach Crossover eine weitgehende Normalisierung der Histologie und AK-Titer sowie eine deutliche Symptombesserung, vergleichbar mit den diätetisch behandelten Marsh III-Patienten.

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern, dass Endomysium-AK-positive Patienten unabhängig vom Ausmaß der histologischen Veränderungen von einer glutenfreien Ernährung profitierten. Das hätte wohl auch niemand bezweifelt, nun wurde es aber auch formal und hochrangig publiziert bestätigt.

1.8.3 **Assoziation zur mikroskopischen Kolitis** (68)

Die Assoziation zwischen Zöliakie und mikroskopischer Kolitis ist bekannt. Eine amerikanische Studiengruppe fand auf der Basis einer prospektiv geführten Datenbank unter 1.009 Zöliakie-Patienten in 4.3% der Fälle eine koexistente mikroskopische Kolitis. Im Vergleich zur Normalbevölkerung bedeutet dies ein 70-fach erhöhtes Risiko. Zöliakie-Patienten mit mikroskopischer Kolitis sprachen in der Mehrzahl der Fälle (~90%) nicht auf eine glutenfreie Diät an, 66% benötigten im Verlauf Steroide oder Immunsuppressiva, in 50% der Fälle auch als Erhaltungstherapie.

Kommentar: Bei Nichtansprechen der Zöliakie auf glutenfreie Diät sollte u. a. nach einer mikroskopischen Kolitis gefahndet werden. Die Behandlung der

mikroskopischen Kolitis bei gleichzeitiger Zöliäkie scheint problematischer zu sein im Vergleich zu mikroskopischen Kolitis allein.

1.8.4 Rückläufiges Lymphom-Risiko der Zöliakie (69)

Studien aus den 90er Jahren sprechen dafür, dass das Lymphomrisiko für Patienten mit Zöliakie rückläufig ist. Eine große populationsbasierte Studie des Karolinska-Instituts hat bestätigt, dass sich dieser Trend weiter fortsetzt. War die Diagnose einer Zöliakie zwischen 1975 und 1984 noch mit einem 13-fach erhöhten NHL-Risiko vergesellschaftet, so sank das Risiko kontinuierlich in den folgenden Dekaden. Eine Zöliakiediagnose zwischen 1995 und 2004 war nur noch mit einem 3.8-fachen NHL-Risiko-assoziiert. Weiterhin zeigte die Studie erstmals, dass Patienten mit einem an Zöliakie erkrankten Geschwister ein 2-fach erhöhtes NHL-Risiko hatten.

Kommentar: Mögliche Ursachen für den Rückgang des Lymphom-Risikos bestehen nach Ansicht der Autoren darin, dass die Zöliakie insgesamt früher diagnostiziert und therapiert wird.

1.8.5 Komplikationen und Mortalität der refraktären Zöliakie (70)

Über den Langzeitverlauf der refraktären Zöliakie wurde in den letzten Jahren mehrfach berichtet (siehe auch Gastro Update 2009; 1.8.3). Die Charité berichtete jetzt ihre Erfahrungen mit 32 Patienten (23 Typ I, 9 Typ 2) über einen Nachbeobachtungszeitraum von 55 Monaten. Thrombembolische Ereignisse traten in 9 Patienten auf (28%). 4 Typ II-Patienten entwickelten intestinale T-Zell-Lymphome, an denen 3 Patienten verstarben. 4 der Typ I-Patienten verstarben an infektiösen Komplikationen. Im Vergleich zu Patienten mit refraktärer Zöliakie Typ I hatten Typ II-Patienten eine signifikant niedrigere 5-Jahresüberlebensrate (53% versus 90%, $p<0.05$).

Kommentar: Die Daten stimmen recht gut mit denen anderer publizierter Serien überein. Bemerkenswert ist die hohe Rate thrombembolischer Komplikationen, die bislang bei Patienten mit refraktärer Zöliakie noch nicht berichtet wurde.

1.9 Andere Dünndarmerkrankungen

1.9.1 Bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms (71)

Für die Behandlung der bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms liegen nur wenige kontrollierte Studien vor. 142 Patienten, bei denen basierend auf H2-Glucose-Atemtests und klinischer Vorgeschichte die Diagnose einer bakteriellen Fehlbesiedelung gestellt wurde, wurden randomisiert für 7 Tage mit Rifaximin 1.200 mg/Tag oder Metronidazol 750 mg/Tag behandelt. Eine Normalisierung des H2-Atemtests wurde signifikant häufiger nach Rifaximin beobachtet (63.4% vs. 43.7%). Die Therapie mit Rifaximin war insgesamt besser verträglich.

1.10 Mittlere GI-Blutung

1.10.1 Langzeitverlauf nach DBE bei obskurer GI-Blutung (72)

Über den langfristigen Verlauf von Patienten, die wegen einer obskuren GI-Blutung mittels DBE untersucht und ggf. therapiert wurden, gibt es bislang nur wenige Daten. Von 274 Patienten(43% mit Angiodysplasien), die wegen einer obskuren GI-Blutung enteroskopiert wurden, waren 101 Patienten nach 12 Monaten und 85 Patienten nach 30 Monaten zu einem Telefoninterview bereit, in dem sie unter anderem nach overten Blutungen, Eisensubstitution und/oder Bluttransfusionen befragt wurden. Nach 12 Monaten gaben 43% keine dieser Ereignisse an, 23% berichteten über overte Blutungen und 35% über weitere Eisensubstitution und/oder Bluttransfusionen. Nach 30 Monaten waren 59% ereignisfrei, 24% berichteten overte Blutungen und 18% Eisensubstitution und/oder Bluttransfusionen. Von 40 Patienten, die wegen Angiodysplasien therapiert wurden, waren 43% nach 12 Monaten und 55% nach 30 Monaten ereignisfrei. Von 40 Patienten, die bis zur tiefsten Insertion einen Normalbefund hatten, waren 48% nach 12 Monaten und 58% nach 30 Monaten ereignisfrei.

Kommentar: Ca. 40% von Patienten mit obskurer GI-Blutung zeigen im Langzeitverlauf nach DBE erneute Blutungsereignisse – auch nach unauffälliger (inkompletter) DBE!

1.10.2 Zeitliche Trends gastrointestinaler Komplikationen (73)

Eine spanische Arbeitsgruppe untersuchte die zeitlichen Trends von Hospitalisierungen aufgrund von Komplikationen (Blutungen/Perforationen) des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts in 10 spanischen Kliniken von 1996 bis 2005. Während sich die Hospitalisierungen aufgrund oberer GI-Komplikationen in diesem Zeitraum fast halbierten (von 87 auf 47/100.000), nahmen die aufgrund unterer GI-Komplikationen von 20 auf 33/100.000 zu. Untere GI-Komplikationen verursachten eine höhere Mortalität (8.8% vs. 5.5%), eine längere KH-Verweildauer (11.6 vs. 7.9 Tage) und einen höheren Ressourcenverbrauch. Obere GI-Komplikationen waren häufiger als untere mit NSAR und männlichem Geschlecht assoziiert. Untere GI-Komplikationen waren häufiger mit höherem Patientenalter und Anzahl der Komorbiditäten assoziiert.

Kommentar: Das Spektrum gastrointestinaler Komplikationen, die zu Krankenhausaufenthalten führen, hat sich in den letzten Jahren offenbar geändert. Komplikationen des unteren GI-Trakts nehmen an Häufigkeit und klinischer Bedeutung zu.

1.11 Literatur

1. Eggleston A, Katelaris PH, Nandurkar S, Thorpe P, Holtmann G. Clinical trial: the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in primary care – prospective randomized comparison of rabeprazole 20 mg with esomeprazole 20 and 40 mg. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:967-78.

2. Labenz J, Armstrong D, Zetterstrand S, Eklund S, Leodolter A. Clinical trial: factors associated with resolution of heartburn in patients with reflux oesophagitis – results from the EXPO study. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:959-966.

3. Labenz J, Armstrong D, Zetterstrand S, Eklund S, Leodolter A. Clinical trial: factors associated with freedom from relapse of heartburn in patients with healed reflux oesophagitis – results from the maintenance phase of the EXPO study. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:1165-1171.

4. **Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology 2009;137:80-87.**

5. Gagliardi GS, Shah AP, Goldstein M, Denua-Rivera S, Doghramji K, Cohen S, Dimarino AJ Jr. Effect of zolpidem on the sleep arousal response to nocturnal esophageal acid exposure. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:948-52.

6. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Hatlebakk JG, Wallin L, Engström C, Julkunen R, Montgomery M, Malm A, Lind T, Walan A; Nordic GERD Study Group. Comparison of outcomes twelve years after antireflux surgery or omeprazole maintenance therapy for reflux esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1292-8.

7. Malfertheiner SF, Malfertheiner MV, Mönkemüller K, Röhl FW, Malfertheiner P, Costa SD. Gastroesophageal reflux disease and management in advanced pregnancy: a prospective survey. Digestion 2009;79:115-20.

8. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2009;104:1541-5.

9. Gill SK, O'Brien L, Koren G. The safety of histamine 2 (H2) blockers in pregnancy: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2009;54:1835-8.

10. **Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, Wise RA. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. N Engl J Med 2009;360:1487-99.**

11. Peterson KA, Samuelson WM, Ryujin DT, Young DC, Thomas KL, Hilden K, Fang JC. The role of gastroesophageal reflux in exercise-triggered asthma: a randomized controlled trial. Dig Dis Sci 2009;54:564-71.

12. Mohd H, Qua CS, Wong CH, Azman W, Goh KL. Non-cardiac chest pain: prevalence of reflux disease and response to acid suppression in an Asian population. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:288-93.

13. Williams JF, Sontag SJ, Schnell T, Leya J. Non-cardiac chest pain: the long-term natural history and comparison with gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2009;104:2145-52.

14. Jaspersen D, Nocon M, Labenz J, Leodolter A, Richter K, Stolte M, Vieth M, Lind T, willich SN, Malfertheiner P. Clinical course of laryngo-respiratory symptoms in gastro-oesophageal reflux disease during routine care – a 5-year follow-up. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:1172-1178.

15. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Rumore G, Quesenberry C, Buffler P. Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994-2006. Gut 2009;58:182-8.

16. Kubo A, Levin TR, Block G, Rumore GJ, Quesenberry CP Jr, Buffler P, Corley DA. Alcohol types and sociodemographic characteristics as risk factors for Barrett's esophagus. Gastroenterology 2009;136:806-15.

17. Anderson LA, Cantwell MM, Watson RG, Johnston BT, Murphy SJ, Ferguson HR, McGuigan J, Comber H, Reynolds JV, Murray LJ. The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. Gastroenterology 2009;136:799-805.

18. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW, Casparie MK, Meijer GA, Kuipers EJ. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Barrett's Esophagus: A Dutch Population-Based Study. Am J Gastroenterol 2009 Sep 1. [Epub ahead of print]

19. Abrams JA, Kapel RC, Lindberg GM, Saboorian MH, Genta RM, Neugut AI, Lightdale CJ. Adherence to biopsy guidelines for Barrett's esophagus surveillance in the community setting in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:736-42.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

20. Nguyen DM, El-Serag HB, Henderson L, Stein D, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Medication usage and the risk of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1299-304.

21. Spechler SJ, Barker PN, Silberg DG. Clinical trial: intragastric acid control in patients who have Barrett's oesophagus--comparison of once- and twice-daily regimens of esomeprazole and lansoprazole. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:138-45.

22. Wang JS, Varro A, Lightdale CJ, Lertkowit N, Slack KN, Fingerhood ML, Tsai WY, Wang TC, Abrams JA. Elevated Serum Gastrin Is Associated With a History of Advanced Neoplasia in Barrett's Esophagus. Am J Gastroenterol 2009 Nov 10. [Epub ahead of print]

23. Barthel JS, Kucera ST, Lin JL, Hoffe SE, Strosberg JR, Ahmed I, Dilling TJ, Stevens CW. Does Barrett's esophagus respond to chemoradiation therapy for adenocarcinoma of the esophagus? Gastrointest Endosc 2009, [Epub ahead of print]

24. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, Locke GR 3rd, Talley NJ. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1055-61.

25. Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, Baker TP, Maydonovitch C, Lake JM, Wong RK, Osgard EM. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:420-6.

26. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT, Shaheen NJ. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1305-13.

27. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, Emerson LL, Wills JC, Fang JC. Comparison of Esomeprazole to Aerosolized, Swallowed Fluticasone for Eosinophilic Esophagitis. Dig Dis Sci 2009 Jun 18. [Epub ahead of print].

28. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, Beglinger C, Smith D, Patel J, Byrne M, Simon HU. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Gut 2009 Oct 13. [Epub ahead of print]

29. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, Conus S, Simon HU, Straumann A, Hirano I. Esophageal Dilation in Eosinophilic Esophagitis: Effectiveness, Safety, and Impact on the Underlying Inflammation. Am J Gastroenterol 2009 Nov 24. [Epub ahead of print]

30. Atkins D, Kramer R, Capocelli K, Lovell M, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: the newest esophageal inflammatory disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:267-78.

31. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis Gastroenterology 2009t;137:1238-49.

32. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. Helicobacter pylori infection and Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2009;104:492-500.

33. Luther J, Dave M, Higgins PD, Kao JY. Association between Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: A meta-analysis and systematic review of the literature. Inflamm Bowel Dis 2009 Sep 16. [Epub ahead of print]

34. Wueppenhorst N, Stueger HP, Kist M, Glocker E. Identification and molecular characterization of triple- and quadruple-resistant Helicobacter pylori clinical isolates in Germany. Antimicrob Chemother 2009;63:648-53.

35. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric Quadruple vs. Triple Therapy for Primary Treatment of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Tolerability. Am J Gastroenterol 2009, Sep 15. [Epub ahead of print]

36. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. Am J Gastroenterol 2009;104:3069-79.

37. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, Opekun AR, Kuo CH, Wu IC, Wang SS, Chen A, Hung WC, Graham DY. Sequential and Concomitant Therapy with 4 Drugs are Equally Effective for Eradication of H. pylori Infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2009 Oct 3. [Epub ahead of print]

38. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Helicobacter 2009;14:109-18.

39. Schrauwen RW, Janssen MJ, de Boer WA. Seven-day PPI-triple therapy with levofloxacin is very effective for Helicobacter pylori eradication. Neth J Med 2009;67:96-101.

40. Kuo CH, Hu HM, Kuo FC, Hsu PI, Chen A, Yu FJ, Tsai PY, Wu IC, Wang SW, Li CJ, Weng BC, Chang LL, Jan CM, Wang WM, Wu DC. Efficacy of levofloxacin-based rescue therapy for Helicobacter pylori infection after standard triple therapy: a randomized controlled trial. J Antimicrob Chemother 2009;63:1017-24.

41. Bago J, Pevec B, Tomić M, Marusić M, Bakula V, Bago P. Second-line treatment for Helicobacter pylori infection based on moxifloxacin triple therapy: a randomized controlled trial. Wien Klin Wochenschr 2009;121:47-52.

42. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Götze O, Höhne W, Kist M, Koletzko S, Labenz J, Layer P, Miehlke S, Morgner A, Peitz U, Preiss JC, Prinz C, Rosien U, Schmidt WE, Schwarzer A, Suerbaum S, Timmer A, Treiber G, Vieth M. [S3-guideline "Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease"] Z Gastroenterol 2009;47:68-102.

43. Wu CY, Kuo KN, Wu MS, Chen YJ, Wang CB, Lin JT. Early Helicobacter pylori eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. Gastroenterology 2009;137:1641-8.

44. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, Grilli D, Bazzoli F. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? Ann Intern Med 2009;151(2):121-8.

45. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, Provan D, Newland A, Amadori S, Bussel JB. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood 2009;113:1231-40.

46. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009;374:119-25.

47. Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chu WM, Chance P, Ling YH, Kng C, Yuen WC, Lau YK, Kwan A, Wong BC. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. Gastroenterology 2009 Oct 15. [Epub ahead of print

48. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 2009;301:937-44.

49. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009;180:713-8.

50. Gupta E, Bansal D, Sotos J, Olden K. Risk of Adverse Clinical Outcomes with Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Percutaneous Coronary Intervention. Dig Dis Sci 2009 Sep 3. [Epub ahead of print]

51. Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. Circulation 2009;120:2322-9.

52. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. Lancet 2009;374:989-97.

53. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med 2009;360:354-62.

54. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med 2009;360:363-75.

55. Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT, Hansen JM, Hallas J. An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1314-21.

56. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, Mowat C, Gaya DR, Thompson E, Warshow U, Groome M, Cahill A, Benson G, Blatchford O, Murray W. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. Lancet 2009;373:42-7.

57. Wong GL, Wong VW, Chan Y, Ching JY, Au K, Hui AJ, Lai LH, Chow DK, Siu DK, Lui YN, Wu JC, To KF, Hung LC, Chan HL, Sung JJ, Chan FK. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with Helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers. Gastroenterology 2009;137:525-31.

58. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K. Outcomes of weekend admissions for upper gastrointestinal hemorrhage: a nationwide analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:296-302.

59. Shaheen AA, Kaplan GG, Myers RP. Weekend versus weekday admission and mortality from gastrointestinal hemorrhage caused by peptic ulcer disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:303-10.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

60. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K. Higher hospital volume is associated with lower mortality in acute nonvariceal upper-GI hemorrhage. Gastrointest Endosc 2009;70:422-32.

61. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, Mössner J, Jensen DM, Stuart R, Lau JY, Ahlbom H, Kilhamn J, Lind T; Peptic Ulcer Bleed Study Group. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. Ann Intern Med 2009;150:455-64.

62. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. Am J Gastroenterol 2009;104:1524-32.

63. Genta RM, Schuler CM, Robiou CI, Lash RH. No association between gastric fundic gland polyps and gastrointestinal neoplasia in a study of over 100,000 patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:849-54.

64. Carmack SW, Genta RM, Graham DY, Lauwers GY Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:331-41.

65. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. Gastroenterology 2009;137:1912-33.

66. Leong RW, Nguyen NQ, Meredith CG, Al-Sohaily S, Kukic D, Delaney PM, Murr ER, Yong J, Merrett ND, Biankin AV. In vivo confocal endomicroscopy in the diagnosis and evaluation of celiac disease. Gastroenterology 2008;135:1870-6.

67. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavalainen P, Partanen J, Laurila K, Huhtala H, Paasikivi K, Mäki M, Kaukinen K. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. Gastroenterology 2009;136:816-23.

68. Green PH, Yang J, Cheng J, Lee AR, Harper JW, Bhagat G. An association between microscopic colitis and celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1210-6.

69. Gao Y, Kristinsson SY, Goldin LR, Björkholm M, Caporaso NE, Landgren O. Increased risk for non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. Gastroenterology 2009;136:91-8.

70. Daum S, Ipszynski R, Schumann M, Wahnschaffe U, Zeitz M, Ullrich R. High rates of complications and substantial mortality in both types of refractory sprue. Eu J Gastroenterol Hepatol 2009;21:66-70

71. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Ojetti V, Roccarina D, Villita A, Fiore E, Flore R, Santoliquido A, Tondi P, Gasbarrini G, Ghirlanda G, Gasbarrini A. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;13:111-6.

72. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, Perez-Gisbert J, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Rodrigo L, Calvet X, Del-Pino D, Garcia S. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. Am J Gastroenterol. 2009 Jul;104(7):1633-41. Epub 2009 May 5.

73. Gerson LB, Batenic MA, Newsom SL, Ross A, Semrad CE. Long-term outcomes after double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Jun;7(6):664-9.

Prof. Dr. Wolfgang Fischbach



II. Medizinische Klinik
Klinikum Aschaffenburg

Am Hasenkopf 1
63739 Aschaffenburg

wolfgang.fischbach@klinikum-aschaffenburg.de
Tel.: +49 (6021) 3230-10
Fax: +49 (6021) 3230-31

Onkologie: Ösophagus/Magen/ Dünndarm

- Ösophaguskarzinom
  - Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention
  - Diagnose und Staging
  - Therapie
- Magenkarzinom
  - Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention
  - Diagnose und Staging
  - Therapie
- Lymphome (Magen, Dünndarm)
- GIST-Tumoren
- Neuroendokrine Tumoren
- Dünndarmtumoren
- Neue Tumortherapeutika

2 ONKOLOGIE: ÖSOPHAGUS/MAGEN/DÜNNDARM

2.1 Allgemeines
2.1.1 Prävention
2.1.2 Epidemiologie
2.1.3 Diagnostik
2.1.4 Chemotherapie- (CTx-)induzierte Übelkeit und Erbrechen

2.2 Ösophaguskarzinom
2.2.1 Risikofaktoren
2.2.2 Epidemiologie des Adenokarzinoms und des Barrett-Ösophagus
2.2.3 Therapie des Ösophaguskarzinoms
2.2.3.1 Postoperative Lebensqualität nach Ösophagektomie
2.2.3.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie
2.2.3.3 Prädiktive Faktoren des Therapieansprechens
2.2.3.4 Gefahr von Thrombosen bei Karzinompatienten
2.2.3.5 Palliative Therapie

2.3 Magenkarzinom
2.3.1 Risikofaktoren
2.3.2 Prävention
2.3.3 Diagnostik
2.3.4 Therapie
2.3.4.1 Adjuvante Therapie
2.3.4.2 Palliative Therapie

2.4 Magenlymphom
2.4.1 Epidemiologie
2.4.2 Diagnostik
2.4.3 Therapie

2.5 Gastrointestinale Stromatumore (GIST)
2.5.1 Diagnostik und Verlaufskontrolle
2.5.2 Adjuvante Therapie
2.5.3 Palliative Therapie
2.5.4 ESMO Empfehlungen
2.5.5 Übersichtsarbeiten zur Zweit- und Drittlinientherapie

2.6 Neuroendokrine Tumore (NET)

2.7 Dünndarmtumore

2.8 Literatur

2.1 Allgemeines

2.1.1 Prävention

Antioxidanzien sind zur Prävention gastrointestinaler Karzinome nicht geeignet (1)

In dieser Metaanalyse von 20 randomisierten Studien mit über 200.000 Teilnehmern wurde die Wirkung von Betakarotin, der Vitamine A, C und E und von Selen untersucht. Es fand sich keine Evidenz für eine Prävention gastrointestinaler Karzinome (RR 0,94; 95 % CI: 0,83-1,06). Im Gegenteil, sie erhöhten sogar die Gesamtmortalität (1,04; 1,02-1,07).

Kommentar: Eine Nahrungssupplementation mit Antioxidanzien zur Prävention gastrointestinaler Karzinome kann nicht empfohlen werden. Es ist eher davon abzuraten.

2.1.2 Epidemiologie

EUROCARE-4: Überleben von Krebspatienten aus den Jahren 1995-1999 (2)

EUROCARE-4 präsentiert die Daten von über 3 Millionen erwachsenen Patienten mit malignen Neoplasien aus 23 europäischen Ländern. Das Überleben bei den meisten soliden Tumoren, deren Prognose wesentlich vom Tumorstadium bei Diagnose abhängt (u. a. Magen und Kolon), war in Nordeuropa generell am höchsten und in Osteuropa am niedrigsten. Deutschland nahm lediglich einen Mittelplatz ein. Die 5-Jahres-Überlebensraten waren für Karzinome des Verdauungstraktes wie folgt: Kolorektum 54 %, Magen 25 %, Ösophagus 11 %, Leber 9 %, Gallenwege 14 % und Pankreas 6 %.

Die Heilungschancen für Karzinompatienten in Europa variieren (3)

Die EUROCARE-4-Studie zeigt für die europäischen Länder erhebliche Unterschiede in den Heilungsraten verschiedener Karzinome. Für das Magenkarzinom variierten die Heilungschancen zwischen 9 % und 27 %. Bemerkenswert ist die Verbesserung der Heilungschancen in dem Zeitraum von 1988 bis 1999.

Kommentar: Diese epidemiologischen Daten sind eine wichtige Grundlage für die Diskussion über diagnostische und therapeutische Strategien. Leider ist Deutschland hier insofern unterrepräsentiert, als in Form des saarländischen Krebsregisters nur 1 % der bundesweiten Bevölkerung abgebildet ist (im Vergleich zu vielen nationalen Krebsdatenbanken mit 100 % Erfassung aller Fälle).

2.1.3 Diagnostik

Revidierte RECIST-Kriterien (4)

Mit der Einführung der RECIST-Kriterien im Jahr 2000 wurden sie der entscheidende Parameter zur Beurteilung des Therapieansprechens. Nunmehr wurden die Kriterien überarbeitet. Folgende Änderungen in den revidierten RECIST-Kriterien sind für den Kliniker bedeutsam:

- Die Zahl der zu beurteilenden Läsionen wurde reduziert: maximal 5 (statt bisher 10) und maximal 2 pro Organ (statt bisher 5)

- die Beurteilung pathologischer Lymphknoten wurde aufgenommen. Als mess- und damit beurteilbar werden Lymphknoten ≥ 15mm angesehen. Eine Größenrückgang < 10mm wird im Sinne einer Normalisierung gesehen.

- als Kriterium für eine Tumorprogression wird über die Größenzunahme der Messläsion um 20 % hinaus eine absolute Größenzunahme um mindestens 5mm gefordert.

Kommentar: Ich gehe davon aus, dass die revidierten RECIST-Kriterien umfassend im Kapitel Radiologie dargestellt werden.

2.1.4 Chemotherapie- (CTx-)induzierte Übelkeit und Erbrechen

Aprepitant zur Prävention von CTx-induzierter Übelkeit und Erbrechen (5)

Diese randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie verglich bei CTx-naiven Patienten, die eine moderat emetogene CTx erhielten, die beiden folgenden prophylaktischen Regime: (A) Aprepitant (Emend^{R}) 125mg 1 Stunde vor CTx Tag 1 und jeweils 80mg Tag 2 und 3; 8mg Ondansetron 30-60 Minuten vor CTx und 8 Stunden danach Tag 1; 12mg Dexamethason 30 Minuten vor CTx Tag 1; alle oral; (B) Ondansetron wie in (A); 20mg Dexamethason (Kontrollarm). Die Kombination mit Aprepitant (A) erwies sich in der Prävention der akuten und verzögerten CTx-induzierten Übelkeit und Erbrechen signifikant überlegen. Andere Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen gleich häufig vertreten.

Kommentar: Ich hatte im vergangenen die Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften zur antiemetischen Prävention der CTx-induzierten Übelkeit und Erbrechen vorgestellt (Gastro Update 2009:2).

Abb. 1: Emetogenes Potenzial und Prävention des CTx induzierten Erbrechens
Kommentar

Hoch	moderat	gering	minimal
Cisplatin	Carboplatin	Cetuximab	Bevacizumab
Cyclophosphamid (>1500mg/m²)	Cyclophosphamid (<1500mg/m²)	Docetaxel	Erlotinib
	Doxorubicin	Etoposid	Sorafenib
	Epirubicin	5-FU	Sunitinib
	Irinotecan	Gemcitabine	
	Oxaliplatin	Paclitaxel	Vincristin
		Pemetrexed	
5-HT3 RA + Dexamethason + Aprepitant ± Lorazepam	5-HT3 RA + Dexamethason + Aprepitant ± Lorazepam	Dexamethason oder Metoclopramid ± Lorazepam	Keine Routine-prophylaxe

Gastro Update 2010 – GI-Onkologie: Ösophagus/Magen/Dünndarm

Abb. 1 klassifiziert die Zytostatika, die bei gastrointestinalen Karzinomen regelmäßig Anwendung finden, entsprechend ihrem emetogenen Potenzial und zeigt Möglichkeiten der Prä-vention.

Eine adäquate Begleitmedikation muss von Anfang an in vollem Umfang eingesetzt werden. Für die zeit- und dosisgerechte Durchführung einer Chemotherapie und damit für die Ausschöpfung ihres ganzen therapeutischen Potenzials sind eine effektive antiemetische Prävention und gegebenenfalls Therapie von eminenter Bedeutung.

2.2 Ösophaguskarzinom

2.2.1 Risikofaktoren

Alkohol (6,7)

Alkohol gilt allgemein als Risikofaktor für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Seine Assoziation mit dem Adenokarzinom ist weniger gut untersucht. In dieser Fall-Kontroll-Studie aus Australien wurden 365 Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus, 426 Patienten mit einem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und 303 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom mit 1.580 Kontrollen hinsichtlich ihres Alkoholkonsums verglichen. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Adenokarzinom. Unterhalb eines Alkoholkonsums von 170g pro Woche galt dies auch für die Plattenepithelkarzinome, oberhalb dieser Grenzdosis zeigte sich indessen ein linearer Anstieg des Krebsrisikos. Für das Plattenepithelkarzinom fand sich zudem eine sigifikante Interaktion zwischen Alkohol und Rauchen. Moderater Weingenuss (<50-90g/Woche) reduzierte das Risiko für alle drei Karzinomarten im Vergleich zu Alkoholabstinenten (6).

Wie beeinflusst Alkoholkonsum im Alter von 21 Jahren und 5 Jahre vor dem Interview das Risiko für Refluxösophagitis (n=230), Barrett-Ösophagus (n=224) und Adenokarzinom des Ösophagus (n=227)? Diese Fall-Kontroll-Studie aus Irland kommt zu folgenden Ergebnissen. Alkohol in der Jugend kann zur Entwicklung einer Refluxösophagitis beitragen. Dagegen erhöht späterer Alkoholgenuss weder das Risiko für Refluxösophagitis oder Barrett-Ösophagus noch für Adenokarzinome. Wie in der o.g. Studie (6) fand sich auch hier eine Risikoreduktion für alle drei Ösophaguserkrankungen durch Wein (7).

Heiße Getränke und Nahrungsmittel (8)

Kaffee und Tee könnten durch eine thermische Schädigung der Schleimhaut ein Ösophaguskarzinom begünstigen. Die chemische Zusammensetzung und die Menge könnten das Risiko ihrerseits erhöhen oder senken. In dieser systematischen Literatursuche fand sich kein Hinweis für eine Assoziation zwischen der Menge von Tee oder Kaffe und dem Karzinomrisiko. Dagegen war letzteres für heiße Getränke signifikant erhöht. Der histologische Subtyp des Karzinoms blieb unberücksichtigt.

Nahrungsmittelantioxidanzien, Früchte und Gemüse (9)

Diese Fall-Kontroll-Studie aus Kalifornien wies eine inverse Beziehung zwischen Nahrungsmittelantioxidanzien, Früchten und Gemüse und dem Risiko für einen Barrett-Ösophagus nach. Nahrungsergänzungsmittel ließen dagegen keine Assoziation erkennen (siehe 1).

Kommentar zu Risikofaktoren: Zahlreiche Risikofaktoren für das Ösophaguskarzinom sind bekannt (**Abb. 2**). Sie sollten im Einzelfall bei der Entscheidung über eine Indexendoskopie bedacht werden. Umgekehrt gibt es auch Schutzfaktoren: körperliche Bewegung, H. pylori.

Abb. 2: Risikofaktoren für das Ösophaguskarzinom

Kommentar

Risikofaktoren	Bemerkungen
Familienanamnese	Nur Adeno-Ca Gastro Update 2008:1
Übergewicht/ Adipositas	Dosis abhängige Assoziation Adeno-Ca Gastro Update 2009:9
GERD	
Rauchen, Alkohol	Nur Plattenepithelkarzinom 6,7; Gastro Update 2008:4
Medikamente (Ca-Antagonisten, Theophyllin, Bronchodilatatoren)	Via Wirkung auf unteren Ö-Sphinkter und Förderung des Refluxes
Kopf-/Halskarzinome	Risiko 5-14% für simultanes o. metachrones Zweitkarzinom Gastro Update 2008:13,14
Heisse Getränke	8

Gastro Update 2010 – GI-Onkologie: Ösophagus/Magen/Dünndarm

2.2.2 Epidemiologie des Adenokarzinoms und des Barrett-Ösophagus

Häufigkeit des Barrett-Ösophagus (10)

Die Häufigkeit des ösophagealen Adenokarzinoms hat während der letzten 3 Jahrzehnte in den USA um mehr als 500 % zugenommen. Der Barrett-Ösophagus als anerkannte Präkanzerose des Adenokarzinoms stieg in dieser Observationsstudie aus den USA in dem Zeitraum von 1994 bis 2006 in seiner Häufigkeit ebenfalls linear an. Die demographischen Charakteristika von Patienten mit Barrett-Ösophagus ähneln denen der Patienten mit einem Adenokarzinom. Die Autoren sehen darin einen Hinweis darauf, dass das Karzinomrisiko weit mehr auf der Chance basiert einen Barrett-Ösophagus zu haben als auf Unterschieden in der neoplastischen Progression.

Endoskopische Ablation und Karzinomrisiko (11)

Eine systematische Literatursuche und gepoolte Datenanalyse deuten an, dass im Vergleich zu historischen Berichten über den Spontanverlauf des Barrett-Ösophagus die endoskopische Ablation zu einer Senkung des Karzinomrisikos führen könnte. Den größten Vorteil der Ablation sahen die Autoren bei Patienten mit hochgradigen Dysplasien. Sie betonen indessen selbst die eingeschränkte Aussagekraft ihrer Analyse angesichts der Heterogenität der Studien.

Kommentar: Diese Arbeit ist kritisch zu sehen. Es gilt generell zu bedenken, dass die Ablation von Dysplasien ohne histologische Evaluation kein korrektes onkologisches Vorgehen darstellt. Dennoch wird das Vorgehen mit größtem Nachdruck propagiert (siehe auch die hochkarätig publizierte Arbeit der gleichen

Gruppe: Shaheen NJ, N Engl J Med 2009, auf die C. Ell sicher eingehen wird). Nichtsdestoweniger besitzt natürlich die Beseitigung des Barrett-Epithels (ohne Dysplasie) mittels RFA ein potenziell karzinopräventives Potenzial.

2.2.3 Therapie des Ösophaguskarzinoms

2.2.3.1 Postoperative Lebensqualität nach Ösophagektomie (12)

Diese bevölkerungsbasierte Studie aus Schweden hatte die Identifikation prädiktiver Faktoren für die postoperative gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Ziel. Demographische und klinische Daten von Patienten mit Ösophaguskarzinom aus den Jahren 2001 bis 2005 wurden prospektiv gesammelt. Zur Beurteilung der Lebensqualität dienten die Fragenbögen C30 und OES18 der EORTC. Die Lebensqualität 6 Monate nach Ösophagektomie wurde letztlich in „gut" oder „schlecht" kategorisiert. Alter, Geschlecht und BMI hatten keinen Einfluss auf die Lebensqualität. Patienten mit Komorbiditäten, einem weiter fortgeschrittenen Tumorstadium (III oder IV), einer Tumorlokalisation im mittleren oder oberen Ösophagus oder einem Plattenepithelkarzinom wiesen ein größeres Risiko für eine schlechte Lebensqualität auf.

Kommentar: Die Lebensqualität wäre ein wichtiger Endpunkt für zukünftige Studien, die den Vergleich von definitiver Radiochemotherapie und neoadjuvanter (Radio-)/Chemotherapie und Ösophagusresektion zum Ziel haben.

2.2.3.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Therapieansprechen auf neoadjuvante Radiochemotherapie und Prognose in Abhängigkeit vom histologischen Typ (13)

Diese Studie aus Deutschland analysierte retrospektiv Therapieansprechen und Prognose von Patienten mit einem fortgeschrittenen (uT3) Ösophaguskarzinom, die einer kurativ intendierten Ösophagektomie unterzogen worden waren. Die präoperative Therapie bestand aus einer Radiatio mit 36 Gy und einer Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU. Das Therapieansprechen nach RTx-CTx wurden nach dem „Kölner Regressionsgrad" (minor response: $\geq$ 10 % vitale residuale Tumorzellen; major response: < 10 % vitale residuale Tumorzellen oder pathologisch komplette Remission) bestimmt. 192 von insgesamt 297 Patienten wurden einer neoadjuvanten RTx-CTx zugeführt: 100 (65 %) mit Plattenepithel- und 92 (64 %) mit Adenokarzinom. Eine major response war bei 51 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinom und bei 29 % derer mit Adenokarzinom zu beobachten ($p<0,01$). Patienten mit major response wiesen im Vergleich zu denen mit minor response oder keiner RTx-CTx höhere 2-Jahres-Überlebensraten auf: 78 % versus 45 % ($p=0,001$). Unter allen Patienten mit major response hatten diejenigen mit Adenokarzinom eine bessere Chance (2J-ÜL-Raten 85 %) als die mit Plattenepithelkarzinom (54 %; $p<0,01$). Demnach variieren Therapieansprechen und Prognose nach adjuvanter RTx-CTx in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Karzinoms.

Langzeitergebnisse der randomisierten OEO2-Studie: Präoperative Chemotherapie versus alleinige Operation (14)

Die 2002 publizierten Ergebnisse hatten einen Vorteil im krankheitsfreien und Gesamtüberleben zugunsten der präoperativ therapierten Patienten gezeigt.

Jetzt wurde ein Update der Daten auf der Basis eines medianen Follow-up von 6 Jahren vorgestellt, der dies bestätigte. 400 Patienten hatten eine präoperative Therapie mit 2 Zyklen Cisplatin/5-FU erhalten, 402 waren sofort operiert worden. Der Überlebensvorteil zugunsten der präoperativen CTx zeigte sich in einem 5-Jahres-Überleben von 23 % gegenüber 17 % in der nur operierten Gruppe (HR 0,84; 0,72-0,98; p=0,03). Der Vorteil war sowohl bei Plattenepithelkarzinomen wie auch bei Adenokarzinomen zu beobachten.

Kommentar: Die Langzeitergebnisse bestätigen somit eine Verbesserung der Prognose durch eine präoperative Chemotherapie bei Patienten mit resektablen Ösophaguskarzinomen.

2.2.3.3 Prädiktive Faktoren des Therapieansprechens

Endoskopische Biopsien nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (15)

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom, die nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie eine Ösophagektomie erhalten hatten, wurden retrospektiv darauf hin analysiert, ob nach der neoadjuvanten Therapie entnommene Biopsien eine pathologisch komplette Remission (pCR) voraussagen können. Bei 118 von 156 Patienten war in den Biopsien nach RTx-CTx kein Tumor mehr nachweisbar. Dies erlaubte indessen keine Vorhersage hinsichtlich des Therapieansprechens und der Prognose.

PET als Prädiktor des Therapieansprechens (16-18)

Die beiden ersten Studien zeigten, dass bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Überganges eine prätherapeutisch hohe maximale Glukoseaufnahme (SUV_{max}) ein besseres Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie signalisiert (16,17). Ein signifikanter Einfluss auf die Prognose ließ sich indessen nicht feststellen. Als geeigneter Prädiktor für das Überleben erwies sich ein starker Abfall des SUV_{max} in der dritten Studie (18).

Kommentar: siehe unter „Zusammenfassender Kommentar zu 2.2.3 Therapie der Ösophaguskarzinome"!

2.2.3.4 Gefahr von Thromboembolien bei Karzinompatienten

Thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenen gastroösophagealen Karzinomen und Chemotherapie (19)

Patienten mit inoperablen oder metastasierten Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder Adenokarzinomen des Ösophagus, der Kardia und des Magens aus der REAL-2 Studie (Gastro Update 2009:19) wurden prospektiv explorativ hinsichtlich aller Thromboembolien sowie venöser und arterieller thromboembolischer Ereignisse analysiert. Im 2x2 Design waren die Patienten in folgende Therapieprotokolle randomisiert worden: ECF: Epirubicin, Cisplatin, infusionales 5-FU (ZVK); ECX: E, C, Capecitabine; EOF: E, Oxaliplatin, infusionales 5-FU (ZVK); EOX. Die Inzidenz aller, der venösen und der arteriellen Thromboembolien lag bei 12,1 %, 10,1 % und 2,2 %. Es traten signifikant weniger Ereignisse bei den mit Oxaliplatin (EOF/EOX) als bei den mit Cisplatin (ECF/ECX) behandelten Patienten auf: 7,6 % versus 15,1 % (p=0,001). Zwischen infusionalem 5-FU und Capecitabine war kein Unterschied in der Häufigkeit von Thromboembolien festzustellen. Das Gesamtüberleben war in

der Patientengruppe mit Thromboembolien schlechter als in der Gruppe ohne Ereignisse: 7,4 versus 10,5 Monate; HR 0,8;0,64-0,99; p=0,04).

Risiko und Prävention venöser Thromboembolien bei Karzinompatienten (20,21)

Anhand von Literaturdaten beschreiben die Autoren klinische Risikofaktoren und laborchemische Prädiktoren für venöse Thromboembolien und schlagen einen Risikoscore vor. Erwähnenswert ist, dass in der Literatur für gastrointestinale Karzinome das höchste Risiko für eine Thromboembolie beschrieben worden ist. Die Chemotherapie steigert ihrerseits das Risiko um das 2- bis 6-fache (20).

In der anderen Übersicht werden aktuelle Leitlinien der American Society of Clinical Oncology, des American College of Chest Physicians und des National Comprehensive Cancer Network vorgestellt, die alle eine Thromboseprophylaxe bei hospitalisierten Karzinompatienten empfehlen, sofern nicht eine aktive Blutung oder ein hohes Blutungsrisiko vorliegen.

Kommentar: Der Problematik thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit Karzinomen im Allgemeinen und mit Karzinomen des Ösophagus und des Magens im Besonderen muss mehr Beachtung geschenkt werden! Eine bei der UEGW 2009 vorgestellte Studie zeigte bei Patienten mit Ösophagus- und Magenkarzinomen unter neoadjuvanter Chemotherapie Thromboembolien in fast 10 % (siehe Late-Breaking-News). Noch größere Bedeutung wird diese Problematik beim Einsatz von Angiogenesehemmern (z.B. Bevacizumab) erhalten, die bekanntermaßen mit einer erhöhten Thromboembolierate einhergehen. Ich plädiere klar für den Einsatz eines niedermolekularen Heparins, wenn keine aktive Blutung besteht. Unklar ist die notwendige Dauer einer Prophylaxe: nur während des 1. Zyklus?, während des gesamten Dauer der neoadjuvanten Therapie? Im Zweifelsfall eher Letzteres!

2.2.3.5 Palliative Therapie

Cetuximab bei Plattenepithelkarzinomen (22)

In dieser in der AIO durchgeführten Phase-II-Studie wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom randomisiert mit 6 Zyklen Cisplatin plus 5-FU allein oder in Kombination mit Cetuximab (400mg/m^2 initial, dann 250mg/m^2 wöchentlich) behandelt. Die Ansprechraten als primärer Studienendpunkt lagen bei 13% ohne und bei 19% mit Cetuximab, das lediglich hinsichtlich Hautausschlag und Diarrhoe die Grad ¾ Toxizität signifikant erhöhte.

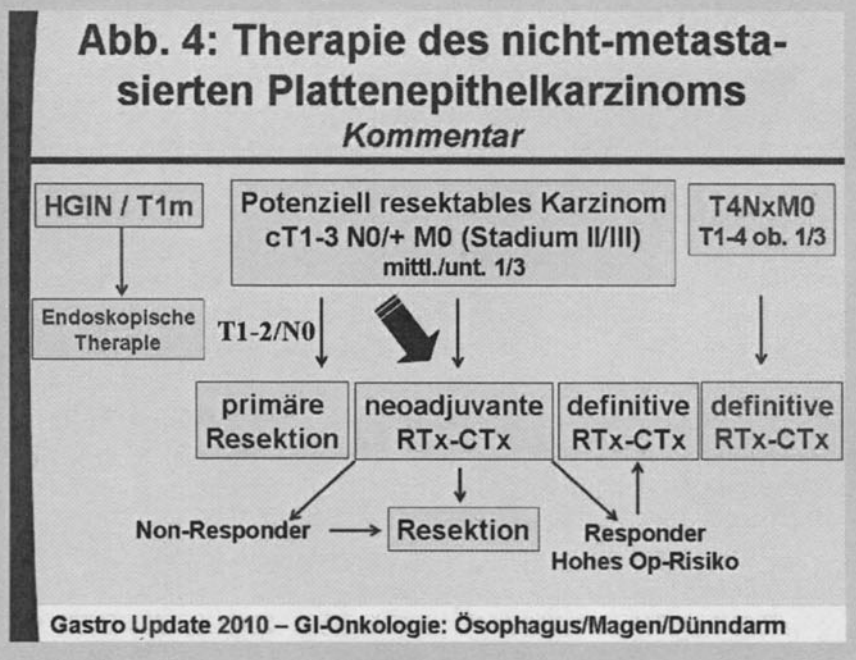
Kommentar: Cetuximab könnte zukünftig das Spektrum der palliativen Therapie bei Plattenepithelkarzinomen erweitern, allerdings bleiben die Ergebnisse von Phase-III-Studien abzuwarten.

Zusammenfassender Kommentar zu 2.2.3 Therapie der Ösophaguskarzinome (Abb. 3-4):

Die **Therapie** des Ösophaguskarzinoms erfolgt heute **individualisiert** auf dem Boden des histologischen Tumortyps (Plattenepithel-/Adenokarzinom) und unter Berücksichtigung des **onkologischen Stagings** und der **funktionellen Belastbarkeit**, die wesentlich von Allgemeinzustand und Komorbiditäten des Patienten bestimmt wird (**Abb. 3**).



Plattenepithelkarzinom (**Abb. 4**):



Plattenepithelkarzinome:

Eine alleinige **neoadjuvante Strahlentherapie** hat keinen Stellenwert.

Bei **resektablen Karzinomen** (cT1-3, N0-1, M0) stehen **alleinige Operation** und **neoadjuvante (Radio)chemotherapie (RTx-CTx) mit nachfolgender Resektion** zur Verfügung. Die neoadjuvante Therapie kann initial als simultane RTx-CTx gestartet werden, oder der kombinierten Behandlung wird eine Induktions-CTx vorgeschaltet. In der Zusammenschau aller verfügbaren Daten darf man davon ausgehen, dass bei potenziell resektablen **Plattenepithelkarzinomen im Stadium II/III** und funktionell operablen Patienten eine neoadjuvante RTx-CTx mit nachfolgender chirurgischer Resektion die besten Chancen eröffnet. Für **T1-2N0 Tumoren** wird derzeit wohl mehrheitlich unverändert die primäre Operation bevorzugt.

Die **definitive Radiochemotherapie** stellt eine prinzipielle Alternative zur neoadjuvanten RTx-CTx mit nachfolgender Resektion dar. Insbesonders bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die Induktions-CTx bzw. die RTx-CTx erscheint der Verzicht auf eine Operation ohne Verschlechterung der Prognose möglich. Bei älteren Patienten und bei Patienten mit meist regelmäßig vorliegenden relevanten Komorbiditäten wird man in besonderer Weise diesem Vorgehen zugeneigt sein.

Sowohl bei der neoadjuvanten als auch bei der definitiven RTx-CTx sind gegenwärtig Protokolle mit **Cisplatin und infusionalem 5-Fu** als Standard zu betrachten.

Ein Problemkollektiv stellen die Patienten dar, die als **Non-Responder auf die Induktions-CTx oder die neoadjuvante RTx-CTx** einzustufen sind. In dieser Situation stellt die Operation eine gewisse Chance dar, sofern sie eine R0-Resektion erreicht. Im Einzelfall stellt sie aber auch eine unnötige Belastung des Patienten mit geringen Erfolgsaussichten dar. Die Entscheidung muss individuell getroffen werden.

Unstrittig ist, dass bei **T4-Tumoren und Tumoren des oberen Ösophagusdrittels** die definitive RTx-CTx die Therapie der Wahl darstellt.

Eine **adjuvante kombinierte Radiochemotherapie** nach R0-Resektion ist nicht etabliert. Im Falle einer **R1/2-Situation** können eine postoperative Radiotherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie erwogen werden.

Die Entscheidung zur **palliativen Chemotherapie** im metastasierten Stadium muss individuell erfolgen. Streng genommen kann man eigentlich nur für die Adenokarzinome ein solches Vorgehen aus der Literatur ableiten. Keine einzige Phase-III-Studie liegt für die Plattenepithelkarzinome vor. Bei Plattenepithelkarzinomen bieten sich folgende Kombinationen an: Cisplatin/5-Fu; Cisplatin/Vinorelbin; Cisplatin/Paclitaxel; Cisplatin/5-Fu/Paclitaxel oder Cisplatin/Irinotecan. Für eine kombinierte Therapie wird man sich eher bei jungen symptomatischen Patienten entscheiden, wogegen man bei älteren Patienten eher (wenn überhaupt) zu einer Monotherapie greifen wird. Eine Zweitlinientherapie sollte mit Zurückhaltung eingesetzt werden.

Adenokarzinome:

Um Redundanzen zu vermeiden werden die Adenokarzinome des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs unter **2.2.4 Magenkarzinom** kommentiert.

Beurteilung des Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie:

Dies stellt unverändert ein echtes Problem dar, umso mehr als die Entscheidung für eine neoadjuvante RTx-CTx mit nachfolgender Resektion oder für eine definitive RTx-CTx vor dem Hintergrund der Bestrahlungsdosis und des Strahlenfeldes frühzeitig festgelegt werden muss. Für die Adenokarzinome drängt sich immer mehr das **FDG-PET** in den Vordergrund. Es ermöglicht die frühzeitige Therapieplanung in Richtung Fortsetzung der neoadjuvanten Chemotherapie (bei Respondern) oder Umstieg auf die sofortige Operation (Nicht-Responder). Bei Plattenepithelkarzinomen hat das PET bislang keinen gesicherten Stellenwert.

Endoskopische Palliation:

Die endoskopische Implantation von Metallstents ist eine gute **Palliation bei Dysphagie**. Insbesondere bei kurzer Lebenserwartung (<3 Monate) bietet sich dieses Vorgehen an. Eine Stentimplantation vor einer geplanten RTx-CTx sollte wegen der hohen Dislokationsgefahr unterbleiben. In dieser Situation ist eine PEG-Anlage, gegebenenfalls nach vorheriger Bougierung, zur Sicherstellung oder Besserung des Ernährungszustandes vorzuziehen. Dagegen kann eine palliative Stentanlage bei Karzinomrezidiv nach vorausgegangener RTx-CTx bedenkenlos erfolgen.

2.3 Magenkarzinom

2.3.1 Risikofaktoren

Übergewicht und Adipositas (23)

Diese systematische Literatursuche und Metaanalyse errechnete für die Gesamtpopulation ein erhöhtes Magenkarzinomrisiko bei einem BMI $\geq$ 25 (OR 1,22;1,06-1,41) und fand darüber hinaus einen Anstieg des Karzinomrisikos mit zunehmendem BMI. Eine Subgruppenanalyse ergab bei Übergewicht und Fettleibigkeit ein erhöhtes Risiko für das Kardiakarzinom (OR 1,55;1,31-1,84) und das Nicht-Kardiakarzinom bei Nicht-Asiaten (OR 1,24;1,14-1,36). Eine stratifizierte Analyse ließ keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Adipositas und distalen Magenkarzinomen erkennen.

Kommentar: Übergewicht ist ein gesicherter Risikofaktor für Karzinome des gastroösophagealen Überganges (und des Ösophagus). Für das distale Magenkarzinom stellt dagegen Übergewicht keinen signifikanten Risikofaktor dar. So oder ähnlich wird es auch in der 2010 erscheinenden deutschen S3-Leitlinie „Magenkarzinom" stehen.

Hyperglykämie (24)

In dieser ersten bevölkerungsbasierten Kohortenstudie aus Japan erwies sich eine Hyperglykämie als unabhängiger Risikofaktor für ein Magenkarzinom. Desweiteren ist davon auszugehen, dass die Hyperglykämie einen möglichen Kofaktor darstellt, der das Karzinomrisiko durch Helicobacter pylori weiter ansteigen lässt.

Grüner Tee (25,26)

Eine Metaanalyse von Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien ergab kein einheitliches Bild. Der Einfluss von grünem Tee auf das Magenkarzinomrisiko bleibt danach offen (25).

Die zweite Arbeit zu diesem Thema wertete 6 Kohortenstudien aus und kam zu dem Schluss, dass mehr als 5 Tassen grüner Tee pro Tag bei Frauen das Risiko für ein distales Magenkarzinom senkt.

Nitrosamine plus H. pylori (27)

Eine pfiffige experimentelle Arbeit an Rhesusaffen liess eine Induktion intraglandulärer Neoplasien durch den Verzehr eines Nitrosamin ähnlichen Karzinogens und der Inokulation von H. pylori erkennen, wobei die beiden offensichtlich synergistisch wirken. Der neoplastischen Transformation der Epithelzellen ging eine erhöhte Expression karzinoassoziierter Gene in normaler Schleimhaut voraus. Dies könnte zum besseren Verständnis der Karzinogenese und zur Entwicklung präventiver Strategien beitragen.

Epstein-Barr-Virus (28)

Nach dieser Metaanalyse von 70 Studien mit fast 16.000 Magenkarzinomfällen liegt eine Prävalenz der EBV-Infektion in etwa 8,7 % vor. Sie war in Asien, Europa und den USA vergleichbar. EBV-positive Karzinome zeichneten sich durch einige Besonderheiten aus (Männer > Frauen; Kardia und Korpus jeweils doppelt so häufig betroffen wie Antrum), die anzeigen, dass es sich um eine distinkte Tumorentität handeln könnte.

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und H2-Rezeptorantagonisten (H2-RA) (29)

Das bevölkerungsbasierte Gesundheitsregister von Nordjütland, Dänemark, aus den Jahren 1990 bis 2003 war Grundlage für diese Untersuchung auf eine mögliche Assoziation von PPI und H2-RA mit dem Magenkarzinom. Das Inzidenzverhältnis der PPI-Benutzer (1,2;0,8-2,0) und der H2-RA-Anwender (1,2;0,8-1,8) unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe. Ließ man allerdings die Verzögerungsphase von 1 Jahr – sie sollte Einnahme-Bias wegen dyspeptischer Beschwerden bei Magenkarzinom ausschließen – unberücksichtigt, unterschieden sich die Inzidenzverhältnisse signifikant (9,0 bzw. 2,8). Auffallend war, dass dies insbesondere auf die PPI-Anwender mit den meisten Verschreibungen und dem längsten Follow-up zutraf. Die Autoren meinen deswegen einen kausalen Zusammenhang zwischen Langzeiteinnahme von PPI und Magenkarzinomrisiko nicht völlig ausschließen zu können.

Kommentar: Ein uralter Thema wieder aufgekocht. Ich glaube nicht, dass da etwas dran ist. In diesem Sinn wird sich auch die deutsche S3-Leitlinie äußern.

Serumpepsinogen (30)

Ein niedriges Serumpepsinogen I und ein niedriges Verhältnis von Pepsinogen I/II gelten als Marker für eine Fundusatrophie. In einer Kohorte aus dem ländlichen China wurde über 15 Jahre prospektiv die Assoziation zwischen Pepsinogen-I/II-Ratio und Karzinomrisiko untersucht. Für Individuen mit einem Pepsinogen I/II $\leq$ 4 fand sich ein relatives Risiko für ein distales Magenkarzi-

nom von 2,72 (1,77-4,20) und für ein Kardiakarzinom von 2,12 (1,42-3,16). Diese Risikoerhöhung ließ sich auch bei anderen Schwellenwerten zwischen 3 und 6 nachweisen. Hinsichtlich des Risikos für ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus fand sich keine gesicherte Assoziation mit dem Pepsinogen-I/II-Verhältnis.

Kommentar: Ähnliches war schon früher aus Finnland berichtet worden. Auch in Deutschland gibt es Anhänger.

Kommentar zu 2.3.1 Risikofaktoren (Abb. 5):

Die anerkannten Schutz- und Risikofaktoren des Magenkarzinoms sind in **Abb. 5** aufgelistet. Praktische Konsequenzen gibt es derzeit lediglich in Form der Empfehlung zur H. pylori Eradikation bei Familienanamnese eines Magenkarzinoms und bei Vorliegen einer Risikogastritis (Pangastritis, Korpus dominante Gastritis).

Abb. 5: Schutz- und Risikofaktoren des Magenkarzinoms

Schutzfaktoren	Risikofaktoren
Frisches Obst und Gemüse	Familiäre Belastung
Beta-Caroten	Salz, Pökeln, Räuchern
Ascorbinsäure	Hoher Nitratgehalt des Wassers
ASS/NSAR	Rauchen
H. pylori Eradikation	Helicobacter pylori
	Niedriger sozioökonomischer Status
	Blutgruppe A
	Typ A Gastritis/Perniziosa
	M. Menetrier
	Magenstumpfkarzinom

Gastro Update 2010 – GI-Onkologie: Ösophagus/Magen/Dünndarm

2.3.2 Prävention

Frühzeitige Helicobacter-pylori- (Hp-)Eradikation reduziert das Magenkarzinomrisiko bei Patienten mit peptischen Ulzera (31)

Diese Kohortenstudie aus Taiwan untersuchte 80.255 Patienten, die wegen eines peptischen Ulkus in den Jahren 1997 bis 2004 erstmals hospitalisiert wurden. Es wurden 2 Gruppen gebildet: frühzeitige Hp-Eradikation (innerhalb eines Jahres) und späte Hp-Eradikation (> 1Jahr). Zwischen den Patienten mit frühzeitiger Hp-Eradikation und der Normalbevölkerung gab es keinen Unterschied in der Magenkarzinomhäufigkeit (SIR 1,05; 0,96-1,14). Eine späte Hp-Eradikation war hingegen mit einem erhöhten Risiko assoziiert (1,36; 1,24-1,49). Bei den Patienten mit Magenulzera bzw. Duodenalulzera, die eine frühe Hp-Eradikation erhalten hatten, nahm das Magenkarzinomrisiko von 1,60 bzw. 0,57 nach 3-4 Jahren auf 1,05 bzw. 0,33 nach 7-10 Jahren ab. Ein

entsprechender Rückgang war auch bei später Hp-Eradikation zu beobachten. Frühzeitige Hp-Eradikation und häufige Einnahme von ASS oder NSAR erwiesen sich als unabhängige Schutzfaktoren.

Kommentar: Die Ergebnisse enthalten für mich einige Ungereimtheiten, die ich aber hier nicht weiter kommentieren will, weil die Arbeit für die Praxis letztlich irrelevant ist. Es besteht für jedes H.-pylori-positive Ulkus ventrikuli oder duodeni die klare Empfehlung einer sofortigen Eradikationsbehandlung.

Verspätete Magenkarzinomdiagnose durch Hp-Eradikationstherapie (32)

Ziel dieser Studie in Helsinki war es, eine mögliche Verzögerung der Diagnose eines Magenkarzinoms durch eine Hp-Eradikation und deren Auswirkung auf das Tumorstadium zu erfassen. Hierzu wurden 119 konsekutive Patienten mit einem Magenkarzinom präoperativ befragt. 29 % hatten zuvor eine Eradikationstherapie erhalten. Der Zeitraum bis zum Auftreten alarmierender Symptome war bei ihnen länger als bei den anderen Patienten (12 vs 4,5 Monate). Ein Einfluss auf das Tumorstadium war nicht festzustellen.

Kommentar: Ein Argument gegen die vielfach propagierte „Test-and-treat"-Philosophie. Man sollte sich an unsere deutsche S3-Leitlinie halten: „Bei Patienten mit nicht untersuchten anhaltenden dyspeptischen Beschwerden wird die alleinige (nicht invasive) Hp-Testung mit anschliessender Eradikationsbehandlung („test & treat") nicht empfohlen". Damit ist man auf der sicheren Seite.

Die Helicobacter-pylori-Eradikation scheint das Magenkarzinomrisiko zu senken (33)

Diese Metaanalyse schloss 7 randomisierte Studien ein, die Eradikation mit Nichtbehandlung bei Hp-positiven Individuen verglichen und die das Magenkarzinomrisiko oder die Progression präneoplastischer Läsionen erfassten. Eine Studie wurde wegen klinischer und methodischer Heterogenität von der gepoolten Datenanalyse ausgeschlossen. 37 von 3.388 behandelten Patienten (1,1 %) und 56 von 3.307 unbehandelten Patienten (1,7 %) entwickelten ein Magenkarzinom. In der gepoolten Analyse war das relative Risiko nach Eradikationsbehandlung auf 0,65 (0,43-0,98) gesenkt.

Kommentar: Die Arbeit hat Limitationen, wie die Autoren selbst anmerken. So waren mit einer Ausnahme alle Studien in Asien durchgeführt worden. Die Übertragbarkeit der Daten bleibt damit fraglich. Immerhin stellt die Arbeit die beste aktuell verfügbare Evidenz für eine prophylaktische Hp-Eradikation in Populationen mit hoher Magenkarzinominzidenz dar.

2.3.3 Diagnostik

DNA-Methylierungsassays aus Magensaft (34)

Diese experimentelle Arbeit weist auf zukünftige diagnostische Perspektiven hin, die vielleicht einmal bedeutsam werden könnten. In einem aufwendigen Versuchsansatz wurden aus 51 genetischen Markern letztlich sechs Gene identifiziert, die Unterschiede im Methylierungsmuster zwischen karzinomatöser und normaler Magenschleimhaut anzeigten. Ein genetischer Marker,

MINT25, zeichnete sich durch hohe Sensitivität und Spezifität von über 90 % aus und bietet sich für zukünftige klinische Studien an.

Kommentar: Ich bin skeptisch, ob ein solcher oder ähnlicher Ansatz wirklich in der Zukunft praktische Relevanz erlangen wird. Im Gegensatz zu DNA-Stuhltests, die ein Hoffnungsträger für die Früherkennung kolorektaler Neoplasien sind, wäre bei einer genetischen Analyse des Magensaftes dieser ja immer mittels Sonde oder Endoskop zu gewinnen. Damit kann man sich dann aber gleich auf den Goldstandard der Histologie zurückziehen.

2.3.4 Therapie

2.3.4.1 Adjuvante Therapie

Radiochemotherapie mit Paclitaxel und Cisplatin: randomiserte Phase II Studie (35)

Ausgehend von der Macdonald-Studie (N Engl J Med 2001;345:725-730), die mit einer 5-FU/Leukovorin basierten Radiochemotherapie ein krankheitsfreies 2-Jahres-Überleben von 52 % erbrachte und seither in den USA als Standardtherapie nach R0-Resektion angesehen wird, wurde diese randomisierte Phase-II-Studie konzipiert. 78 Patienten erhielten entweder 2 Zyklen Paclitaxel/Cisplatin mit 5-FU (PCF) oder ohne 5-FU (PC) und nachfolgend eine Bestrahlung mit 45 Gy begleitet von 5-FU/Paclitaxel oder Paclitaxel/Cisplatin. Bei der geplanten Interimsanalyse nach 22 Patienten zeigte sich eine ≥ Grad 3 gastrointestinale Toxizität bei 59 % der PCF behandelten Patienten. Dieser Therapiearm wurde daraufhin geschlossen. PC wurde fortgeführt. Das krankheitsfreie 2-Jahres-Überleben für PC betrug 52 % und verfehlte damit die angestrebte Verbesserung auf 67 %. Die Autoren schlussfolgern, dass PCF wegen der hohen Toxizität und PC wegen der fehlenden Wirksamkeit für die adjuvante Radiochemotherapie nicht empfohlen werden können.

Kommentar: Es handelt sich hier um eine „US-spezifische" Sichtweise. Nur dort wird eine adjuvante Radiochemotherapie als Standard praktiziert – siehe zusammenfassender Kommentar zur Therapie des Magenkarzinoms.

Präoperative Chemotherapie oder Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des gastroösophagealen Überganges: eine randomisierte Phase III Studie (36)

Eine neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie des Magenkarzinoms galt bislang als nicht etabliert. Im letzten Jahr wurde nun diese randomisierte Phase-III-Studie aus Deutschland publiziert. Aufgenommen in die Studie wurden 126 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des unteren Ösophagus und der Kardia (AEG Typ I-III), vorgesehen waren 354 um eine Zunahme des 3-Jahres-Überlebens von 25 % auf 35 % durch die Hinzunahme der Bestrahlung zu belegen. Behandlungsarm A umfasste eine Induktionschemotherapie mit Cisplatin, 5-FU und Leukovorin (PLF) über 15 Wochen und die Operation. In dem anderen Behandlungsarm folgte der Induktionschemotherapie nach PLF über 12 Wochen eine Bestrahlung mit 30 Gy begleitet von einer Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid, ehe die Patienten sich der standardisierten Operation unterzogen. Primärer Studienendpunkt war das Gesamtüberleben. Die kombinierte Radiochemotherapie verbesserte die 3-Jahres-Überlebensrate von 27,7 % auf 47,4 %,

verfehlte indessen knapp die statistische Signifikanz (p=0,07). Die Zahl kompletter Tumorresektionen war in beiden Gruppen gleich (69,5 % und 71,5 %). Eine komplette pathologische Remission wurde in 2 % der chemotherapierten und in 15,6 % der kombiniert behandelten Patienten beobachtet (p=0,03). Die postoperative Mortalität unterschied sich nicht (3,8 % und 10,2 %). Auch wenn das primäre Studienziel nicht erreicht wurde, sehen die Autoren in einer präoperativen Radiochemotherapie eine gute Option für Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Überganges (AEG I-III).

Kommentar: Die Studie ist zweifelsohne wichtig! Der Nachweis einer signifikanten Überlegenheit der kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen präoperativen Chemotherapie scheiterte wohl nur an der fehlenden Patientenrekrutierung bzw. statistischen Power. Auch die Toxizität der Kombinationsbehandlung war nicht höher, was wohl an der vergleichsweise niedrigen Strahlendosis gelegen haben dürfte. Prinzipiell stellt diese Therapie eine Option für Patienten mit AEG1-3 Karzinomen dar, für das distale Magenkarzinom lassen sich meines Erachtens daraus keine Schlüsse ziehen – siehe auch zusammenfassender Kommentar zur Therapie des Magenkarzinoms.

2.3.4.2 Palliative Therapie

Capecitabine/Cisplatin oder 5-FU/Cisplatin als Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms?: eine randomisierte Phase III Studie (37)

In dieser Studie wurden die Kombinationen Cisplatin (80mg/m^2 Tag 1) mit oralem Capecitabine (2x1000mg/m^2 Tag 1-14) (XP) oder infusionalem 5-FU (800mg/m^2 Tag 1-5) (FP) alle drei Wochen in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom verglichen. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben. 316 Patienten wurden randomisiert. In der Per-Protokoll-Analyse lagen das progressionsfreie Überleben bei 5,6 (XP) und 5,0 (FP) Monate (HR 0,81;0,63-1,04;p<0,001) und das Gesamtüberleben bei 10,5 (XP) und 9,3 (FP) Monate (HR0,85;0,64-1,13; p=0,008). Damit zeigte XP eine signifikante Nichtunterlegenheit gegenüber FP. Das orale Capecitabine bietet sich somit als Alternative zu dem aufwendigeren infusionalen 5-FU an.

Kommentar: Die Arbeit bestätigt die Ergebnisse der im letzten Jahr vorgestellten, größeren REAL-2 Studie (Gastro Update 2009:19). Von dieser unterscheidet sich die aktuelle Studie in 2 Punkten: es wurden ausschließlich Adenokarzinome (in der REAL-2 Studie in 10 % Plattenepithelkarzinome) und Magenkarzinome (in der REAL-2 Studie Karzinome des Ösophagus, des ösophagogastralen Überganges und des Magens) berücksichtigt. Die Ergebnisse sind indessen gleich – siehe auch nachfolgend zusammenfassender Kommentar zur Therapie des Magenkarzinoms.

Zusammenfassender Kommentar zu 2.3.4 Therapie des Magenkarzinoms sowie Therapie des Adenokarzinoms des Ösophagus und des gastro-ösophagealen Überganges (AEG 1-3) (Abb. 7-9):

Gemäß dem Positionspapier der EORTC aus dem Jahr 2008 kann durch eine multimodale Therapie die Prognose von Patienten mit Magenkarzinom verbessert werden (Gastro Update 2009:38). Hierzu stehen die neoadjuvante Chemotherapie oder Radiochemotherapie und die adjuvante Chemotherapie oder Radiochemotherapie zur Verfügung. Wie soll konkret vorgegangen werden?

Eine **adjuvante Chemotherapapie** ist die bevorzugte Strategie in Japan. Eine grosse randomisierte Studie mit S-1, einer oralen Kombinationstherapie mit dem 5-FU Prodrug Tegafur, hatte überzeugende Ergebnisse geliefert (Gastro Update 2009:35). In Europa konnte hingegen ein Benefit für eine adjuvante Chemotherapie nicht belegt werden (Gastro Update 2009:34). Eine adjuvante Chemotherapie kann daher **nicht allgemein empfohlen** werden. Ein individueller Einsatz, z. B. bei einem pN2-Status erscheint denkbar.

Die **adjuvante Radiochemotherapie** stellt seit der Macdonald-Studie 2001 den Therapiestandard in den USA dar. Sie ist – meines Erachtens zurecht – heftig kritisiert worden und hat eine anhaltende Diskussion entfacht. Hauptkritikpunkt ist die schlechte chirurgische Qualität mit inadäquater Lymphknotendissektion in dieser Studie: <50 % D1- oder D2-Resektionsrate. Die adjuvante Radiochemotherapie hat daher in Japan und Europa keinen Stellenwert. Sie ist allenfalls eine **Option für den Einzelfall bei Vorliegen einer Risikokonstellation**: <D2-Resektion; hohe Anzahl an befallenen Lymphknoten; ungenügendes Lymphknotensampling; R1-Situaton – dann ist allerdings keine adjuvante Situation im eigentlichen Sinn mehr gegeben. Wenn man sich hierzu entschließt, erscheint mir die 5FU-Bolustherapie, wie in der Macdonald-Studie praktiziert, nicht mehr zeitgerecht. Eine intensivere Chemotherapie ist aber, wie oben gezeigt (35) nicht zwangsläufig besser. Capecitabine bietet sich für mich in besonderer Weise an.

Bei allen Patienten mit einem **Tumorstadium T3-4NxM0** oder **TxN1M0** sollte eine **neoadjuvante Chemotherapie** durchgeführt werden (**Abb. 7,8**). Die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie erfordert immer den Ausschluss einer Fernmetastasierung durch ein adäquates Staging, das auch eine explorative Laparoskopie einschließen sollte (**Abb. 9**). Letztere dient in erster Linie dem sicheren Ausschluss einer Peritonealkarzinose, die sich auch der modernen bildgebenden Diagnostik entziehen kann und eine palliative Situation bedeuten würde. Präoperativ bieten sich 3 Zyklen einer Chemotherapie mit **Cisplatin/5-FU** oder eine Kombination von **Cisplatin** mit **Capecitabine** an. Bei Niereninsuffizienz stellt **Oxaliplatin** eine Alternative dar.

Die **neoadjuvante Radiochemotherapie** könnte nach den Daten von Stahl (31) bei **AEG 1-3 Karzinomen** zukünftig die alleinige Chemotherapie ablösen. Derzeit ist sie (noch) kein Standard. Dies gilt erst recht für die distalen Magenkarzinome.

Eine **postoperative Chemotherapie** (im Rahmen eines **perioperativen Gesamtkonzeptes**) bietet sich für Patienten an, die auf die präoperative Chemotherapie angesprochen haben und diese akzeptabel vertragen haben, die histologisch nodal positiv sind und deren Allgemeinzustand eine post-

operative Therapie erlaubt. In dieser Situation wird man üblicherweise drei weitere Zyklen der präoperativen Chemotherapie applizieren. Bei älteren, multimorbiden Patienten sollte man mit der postoperativen Chemotherapie eher zurückhaltend sein.

Der Stellenwert einer **alleinigen präoperativen (neoadjuvanten) Chemotherapie** ist derzeit noch offen. Die MAGIC-Studie beinhaltete eine perioperative Chemotherapie, wobei aber nur 40 % der Patienten den postoperativen Teil erhalten hatten. Dass die Vorteile der kombiniert behandelten im Vergleich zu den nur operierten Patienten dennoch so eindeutig waren, deutet indirekt darauf hin, dass der entscheidende Effekt vermutlich durch die präoperative Chemotherapie erreicht wurde. Interessant wäre daher der Vergleich einer nur präoperativ verabreichten Chemotherapie mit der Operation. Eine solche Studie liegt jetzt als Abstrakt vor (Schumacher C et al., ASCO 2009:#40954). In dieser Phase-III-Studie der EORTC ließ sich nur ein relativer Vorteil von 3 % zugunsten der Chemotherapie mit PLF nach 2 Jahren erkennen. Allerdings war die R0-Resektionsrate nach präoperativer Chemotherapie mit 81,9 % signifikant höher als bei den nur Operierten (66,7 %).

Chemotherapieprotokolle

Cisplatin-haltige Protokolle mit infusionalem 5-FU plus/minus einem Anthrazyklin galten bislang als am effektivsten. **ECF**, d.h. die Kombination aus Epirubicin, Cisplatin und 5-FU, repräsentierte einen international anerkannten Standard mit Ansprechraten von 40-45 % und einem medianen Überleben von etwa 9 Monaten. Dennoch hat sich ECF hierzulande nicht wirklich durchsetzen können, weil die kontinuierliche 5-FU Infusion über Wochen und Monate wenig komfortabel ist und bei Patient und Therapeut wenig Gegenliebe findet. Das **PLF** Schema der AIO mit wöchentlicher Gabe von Folinsäure und 5-FU über 24 Stunden und zweiwöchentlicher Gabe von Cisplatin oder aber modifizierte Protokolle stellen praktikable Alternativen dar. Letztlich ist aber zu erwarten, dass sich aus Gründen der Verträglichkeit und des Einnahmekomforts bei gleicher Effizienz das **EOX-**Protokoll durchsetzen wird.

Mit Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (**DCF**) steht eine weitere wirksame Kombination zur Verfügung, die in ihrer Verträglichkeit noch uneinheitlich beurteilt wird und vor allem Patienten mit einem guten Allgemeinzustand vorbehalten ist. **FLOT**, eine Modifikationen des DCF-Regimes, zielt auf eine bessere Verträglichkeit und scheint hocheffektiv zu sein. Die Ergebnisse der Studie aus Frankfurt bleiben abzuwarten. Die Zweifachkombination **DF** bietet sich bei Kontraindikationen gegen Platinderivate an.

Soll man **Zwei- oder Dreifachkombinationen** bevorzugen? Diese Frage ist individuell zu beantworten. Für Dreifachkombinationen wird man sich insbesondere dann entscheiden, wenn bei gutem Allgemeinzustand rasch eine Remission erreicht werden soll. Insofern sind sie vor allem für die neoadjuvante Situation interessant.

Für zielgerichtete Therapiestrategien mit **Cetuximab** (Erbitux®) oder **Bevacizumab** (Avastin®) kann derzeit noch keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden. Bevacizumab wird derzeit im Rahmen der MAGIC-3-Studie in Kombination mit ECX gegen ECX allein im perioperativen Einsatz getestet.

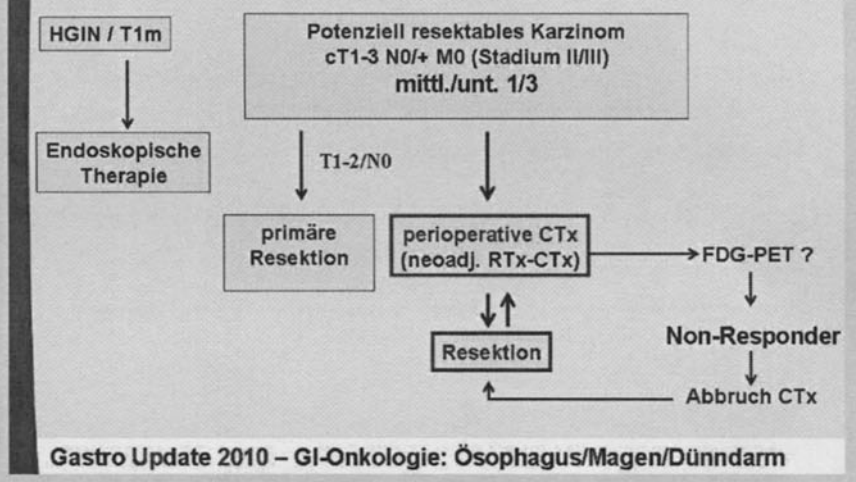
Palliative Chemotherapie: Sie sollte prinzipiell allen Patienten, auch älteren, angeboten werden. In der Erstlinientherapie stehen ECF oder PLF, D(C)F oder EOX zur Verfügung. In der Zweitlinientherapie wird die Wahl der Substanzen von den Unverträglichkeiten und Toxizitäten der Erstlinientherapie, dem Allgemeinzustand des Patienten und seinen Wünschen bestimmt werden. Prinzipiell bieten sich in dieser Situation auch Irinotecan-haltige Kombinationen an. Allerdings ist Irinotecan in Deutschland bislang beim Magenkarzinom nicht zugelassen.

Innovative Therapieansätze: Ich möchte alle Leser und Teilnehmer des Gastro Update dazu motivieren sich an Studien der AIO (Anhang) zu beteiligen.

Therapieempfehlung für Adenokarzinome des distalen Ösophagus und des gastroösophagealen Überganges AEG 1-3 (**Abb. 7**):

Abb. 7: Therapie des Adenokarzinoms des Ösophagus und der AEG 1-3

Kommentar



Gastro Update 2010 – GI-Onkologie: Ösophagus/Magen/Dünndarm

Im Stadium II/III kann die perioperative Chemotherapie heute als Standard betrachtet werden. Die neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie könnte in Zukunft eine Alternative oder vielleicht sogar bessere Option darstellen. Zur frühzeitigen Beurteilung des Therapieansprechens drängt sich das **FDG-PET** immer mehr in den Vordergrund. Es ermöglicht die Therapieplanung in Richtung einer Fortsetzung der neoadjuvanten Chemotherapie bei Respondern oder eines Umstiegs auf die sofortige Operation bei Nicht-Respondern. Im Gegensatz zu den Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus stellt die definitive Radiochemotherapie derzeit keine etablierte Alternative zur Operation dar.

Therapieempfehlung für das distale Magenkarzinom (**Abb. 8**):

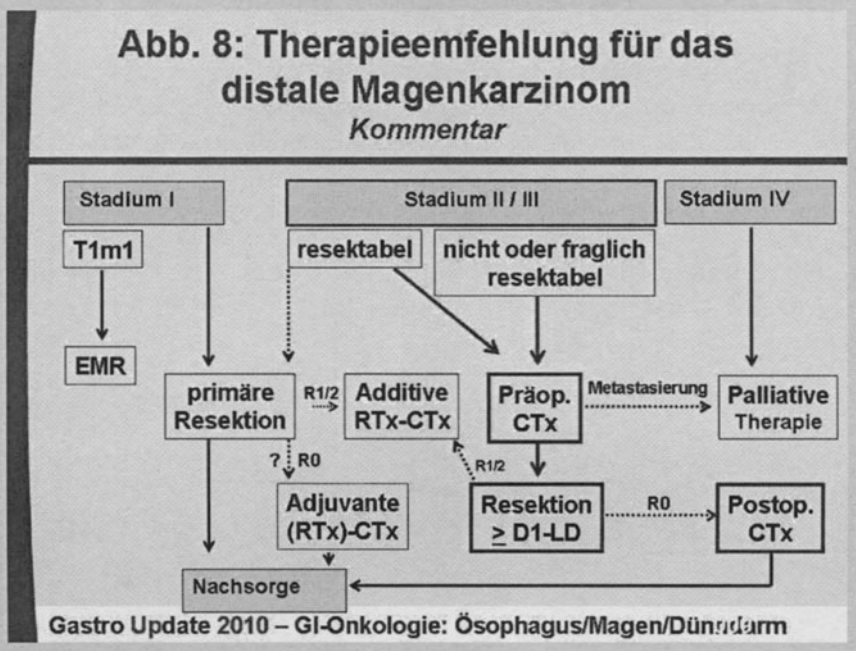
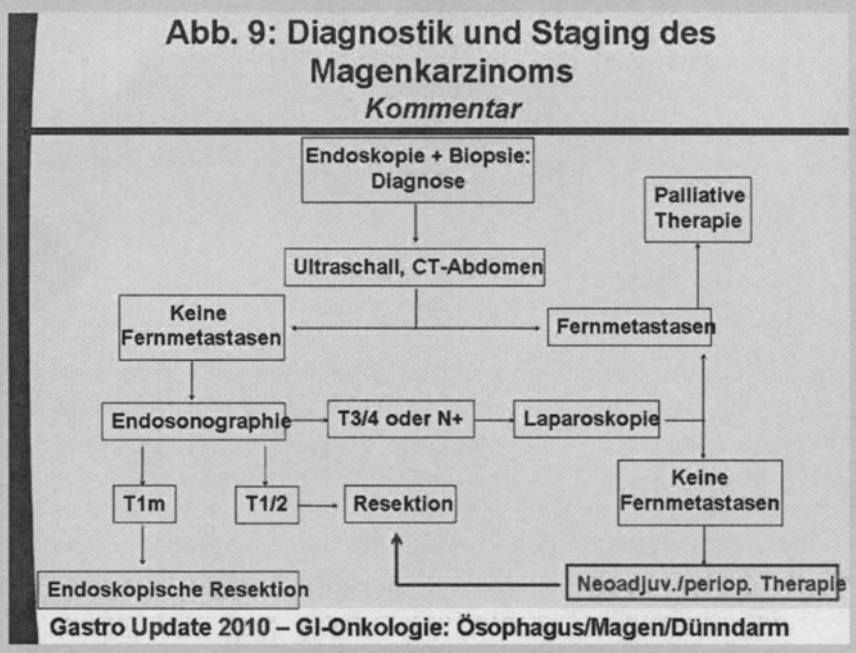


Abb. 8 fasst die derzeit zu empfehlende Therapiestrategie für das distale Magenkarzinom zusammen. Ein solch individualisierter Ansatz setzt ein adäquates Staging voraus, wie dies in **Abb. 9** dargestellt ist.



2.4 Magenlymphom

2.4.1 Epidemiologie

Epidemiologie des gastralen MALT-Lymphoms und Karzinomrisiko (38)

Aus dem landesweiten holländischen Pathologieregister wurden für die Jahre 1991 bis 2006 1.419 Patienten mit einem neu diagnostizierten MALT-Lymphom identifiziert. Dies entspricht einer Inzidenz von 0,41/100.000/Jahr. Auffällig war ein Rückgang der Inzidenz in den letzten 10 Jahren gegenüber den 90er Jahren, der in erster Linie auf der abnehmenden Prävalenz der H.-pylori-Infektion beruht. Bei 34 Patienten (2,4 %) wurde auch ein Magenkarzinom diagnostiziert: in 8,8 % vor dem MALT-Lymphom, in 52,9 % zeitgleich und in 38,2 % nach dem MALT-Lymphom. Gegenüber der Allgemeinbevölkerung war das Karzinomrisiko damit 6-fach erhöht ($p<0,001$).

Kommentar: Die langfristige Nachsorge von Patienten mit kurativ behandeltem MALT-Lymphom dient somit nicht nur der Erfassung eines (sehr seltenen) Rezidivs sondern auch bzw. in besonderer Weise der frühzeitigen Detektion eines Magenkarzinoms.

2.4.2 Diagnostik

Das gastrale MALT-Lymphom ist keine lokalisierte Erkrankung (39)

Von 62 Patienten mit einem lokalisierten gastralen MALT Lymphom, 51 davon H.-pylori-positiv, wurde das periphere Blut mittels PCR auf das VH-Immunglobulin untersucht. Knapp die Hälfte aller Patienten wies ein Rearrangement des IgH auf. In vier von fünf analysierten Fällen war dieses identisch mit dem in den Magenproben nachgewiesenen Klon. Die Autoren schlussfolgern, dass das gastrale MALT-Lymphom keine wirklich lokalisierte Erkrankung ist. Die klinische Bedeutung dieser „okkulten Erkrankung" bleibt zunächst unklar.

Kommentar: Der günstige Langzeitverlauf der Patienten mit einem gastralen MALT-Lymphom des Stadiums I/II nach H. pylori Eradikation oder Strahlentherapie zeigt, dass das beschriebene Phänomen klinisch irrelevant ist. Die meisten Patienten sind von ihrem MALT-Lymphom geheilt.

FDG-PET bei Magenlymphomen (40-42)

In einer kleinen Serie wurden 8 unbehandelten Patienten mit extragastralem und 5 mit gastralem MALT-Lymphom mittels FDG-PET untersucht. Während bei extragastraler Lokalisation immer ein positiver Befund erhoben werden konnte, war das PET bei allen Magenlymphomen falsch negativ (40).

In der zweiten Arbeit griff man auf ein PET-CT zurück und untersuchte damit 33 Patienten mit einem MALT-Lymphom, davon 18 mit einem gastralen Lymphom. In 54 % aller Patienten konnte das PET-CT das Lymphom darstellen. Die Sensitivität war im Magen geringer (38,9 %) als bei den nicht-gastralen MALT-Lymphomen (75 %) (41).

In einer systematischen Literatursuche wurde der Stellenwert des FDG-PET bei diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphomen (DGBZL) für die Beurteilung des Therapieansprechens analysiert. Darunter waren sicherlich nur wenige

Patienten mit einem DGBZL des Magens (nicht ausgeführt). Wie auch immer: das PET stellt nach Ansicht der Autoren bei dieser Lymphomentität und dieser Zielsetzung keine Methode für den klinischen Alltag dar (42).

Kommentar: Das FDG-PET hat definitiv keinen Stellenwert bei den MALT-Lymphomen des Magens. Für die gastrointestianalen DGBZL kommt es im Einzelfall in Betracht, wenn nach einer (Radio)chemotherapie residuelle Veränderungen vorliegen, die mögliche vitale Lymphomresiduen darstellen könnten. Meist hilft aber auch eine kurzfristige (6-8 Wochen) Verlaufskontrolle mittels CT.

2.4.3 Therapie

Hohe Wirksamkeit der H.-pylori-Eradikationstherapie bei Patienten mit MALT-Lymphom (43,44)

H.-pylori-Eradikation ist die Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit einem MALT-Lymphom des Magens. Dieses in der deutschen S3-Leitlinie ausgesprochene Statement wird durch eine aktuelle Metaanalyse von 32 Studien nochmals eindeutig unterstrichen (**43**). Danach lässt sich eine komplette Lymphomremission in 78% der Fälle erreichen (Stadium I 78%, Stadium II 56%). Dies gelingt häufiger bei Patienten mit negativem Translokationsstatus t(11;18) (78%) als bei t(11;18)-Positivität (22%). Rezidive wurden in 2,2% pro Jahr beobachtet, eine hochmaligne Transformation stellt eine extreme Rarität (0,05%) dar.

Offensichtlich gelingt auch eine H. pylori Eradikation nahezu immer bei Patienten mit einem MALT-Lymphom (**44**). Die Effektivität der Eradikationsbehandlung erwies sich in dieser gepoolten Analyse der Literaturdaten mit 1.271 Patienten als extrem hoch. Nach der Erstlinienbehandlung waren 91 % (89,4-92,5 %) erfolgreich eradiziert, nach der Zweitlinienbehandlung waren es 80,8 % und nach weiteren Therapieversuchen 75 %. Letztlich konnten in der Intention-to-Treat-Analyse 98,3 % erfolgreich eradiziert werden. Die Reinfektionsquote betrug 2,7 % (0,7 % jährlich). Eine Lymphomremission wurde bei 77,8 % beobachtet.

Zusammenfassender Kommentar zu 2.4 Magenlymphome:

Im vergangenen Jahr hatte ich im Detail die wesentlichen Aussagen der deutschen S3-Leitlinie widergegeben (Gastro Update 2009:30). In diesem Jahr werden die bei der UEGW 2009 verabschiedeten Europäischen Leitlinien erscheinen (Ruskone-Fourmestraux A, Fischbach W, et al., in Vorbereitung). Deshalb will ich hier nur auf die Therapieemfehlungen fokussieren (**Abb. 10**).

Marginalzonen-B-Zell-Lymphome des MALT (früher: niedrig maligne MALT Lymphome):

Stadium I (I1 und I2): bei H.-pylori-Positivität (ca. 90 %) Hp-Eradikation; wenn Hp-negativ, kann dennoch eine Eradikation versucht werden, da Einzelfälle darauf ansprechen (siehe Gastro Update 2007:77).

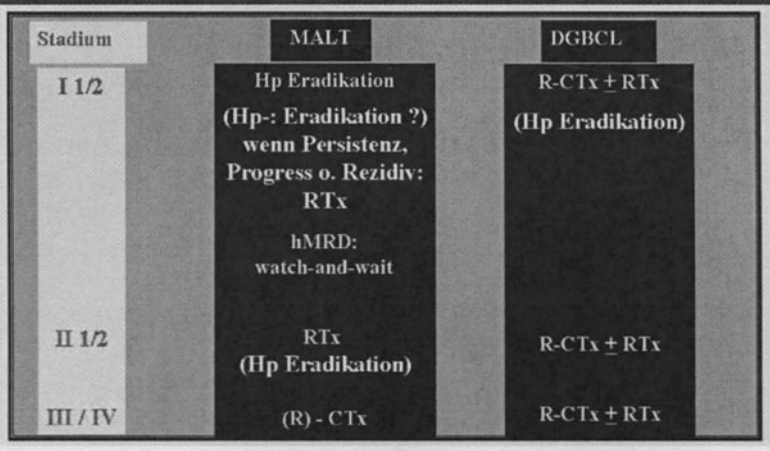
Minimale histologische Residuen nach erfolgreicher Hp-Eradikation und Normalisierung des endoskopischen Befundes: Watch-and-Wait; endoskopisch-bioptische Kontrolle analog Nachsorge nach kompletter Remission.

Stadium II1: initial Versuch einer Hp-Eradikation, die in bis zu 40 % zu einer Lymphomremission führt.

Stadium I und II1, Therapieversager auf Hp-Eradikation: Strahlentherapie involved field 40 Gy. Die Operation ist nur bei Komplikationen (Perforation, endoskopisch nicht beherrschbare Blutung) und dezidiertem Patientenwunsch indiziert.

Stadium III/IV: Chemotherapie (COP, CHOP, 2-CdA, Oxaliplatin) ± Rituximab.

Abb. 10: Therapiestrategien bei Magenlymphomen
Kommentar



Gastro Update 2010 – GI-Onkologie: Ösophagus/Magen/Dünndarm

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DGBZL; aggressives oder hochmalignes Magenlymphom; sekundär hochmalignes MALT-Lymphom im Falle von MALT-Komponenten):

Stadium I (vor allem bei MALT-Komponenten): Versuch der Hp-Eradikation bei H.-pylori-Positivität unter der Voraussetzung engmaschiger Kontrollen (erstmals nach 4-6 Wochen).

Stadium I-IV: Rituximab-CHOP ± Strahlentherapie (involved field 40 Gy).

2.5 Gastrointestinale Stromatumore (GIST)

2.5.1 Diagnostik und Verlaufskontrolle

RECIST-Kriterien zur Verlaufsbeurteilung (45)

Diese Studie untersuchte die Aussagekraft der RECIST- (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors-)Kriterien für den weiteren Krankheitsverlauf von 906 Patienten mit einem GIST unter einer Therapie mit Imatinib. CT-Untersuchungen erfolgten nach 2,4 und 6 Monaten. Kategorisierte man die Patienten in 3 Gruppen (Responder: CR, PR oder MR; No Change; Progression), so

ließ sich nach 2 und 4 Monaten das Überleben gut vorhersagen. Nach 6 Monaten hatten indessen Responder und No-Change-Patienten die gleiche Prognose. D.h. die Patienten, die gemäß der RECIST Kriterien nach 6 Monaten Imatinib keine Progression zeigen, sollten weiter behandelt werden.

Kommentar: Diese Ergebnisse stehen in gewisser Weise im Widerspruch zu einer Arbeit, die ich in den letzten beiden Jahren vorgestellt habe (Gastro Update 2008:57 und 2009:43). Danach waren die RECIST-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens wenig geeignet. Von einem Therapieansprechen konnte demnach nur ausgegangen werden, wenn im CT eine Größenabnahme des Tumors um ≥10 % oder eine Dichteabnahme (HU: Hounsfield Units) um ≥15 % nachgewiesen wurden und keine neuen Läsionen aufgetreten waren. Es sei darauf hingewiesen, dass im Einzelfall eine Größenzunahme einer Tumorläsion durch eine therapieassoziierte Einblutung bedingt sein kann, die dann nicht als Progression gewertet werden darf. Was sagt unsere radiologische Expertin hierzu?

Prädiktive Aussage des FDG-PET unter einer Therapie mit Sunitinib (46)

Ein FDG-PET nach einer 4-wöchigen Therapie mit Sunitinib (nach Versagen einer vorausgegangenen Imatinibtherapie) ist in der Lage das Therapieansprechen anzuzeigen und die Prognose vorherzusagen. Es ermöglicht damit nach Ansicht der Autoren eine individualisierte und optimierte Therapie.

Kommentar: Die Autoren sehen im FDG-PET eine Möglichkeit die Therapie zusteuern. Inwieweit dies letztendlich den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität der Betroffenen beeinflusst, muss prospektiv eavluiert werden. Ich sehe im FDG-PET eher ein Potenzial, bei vermeintlicher sekundärer Resektabilität eine mit anderen Methoden nicht erkennbare Metastasierung nachzuweisen bzw. auszuschliessen und so den Sinn eines chirurgischen Vorgehens abzustimmen.

2.5.2 Adjuvante Therapie (47)

Diese randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie untersuchte den Stellenwert einer adjuvanten Therapie mit 400mg Imatinib. Über 700 Patienten mit einem mindestens 3cm grossen GIST, der immunhistochemisch eine KIT-Expression aufwies, wurden eingeschlossen. Patienten, die Plazebo erhalten hatten, konnten im Sinne des Cross-over bei Auftreten eines Rezidives mit Imatinib weiterbehandelt werden. Primärer Studienendpunkt war das rezidivfreie Überleben. Die Studie wurde nach der Zwischenanalyse vorzeitig beendet. Nach einer medianen Verlaufsbeobachtung von 19,7 Monaten hatten 8 % in der Imatinib-Gruppe und 20 % in der Plazebogruppe ein Rezidiv oder waren verstorben. Imatinib verbesserte das rezidivfreie Überleben nach einem Jahr signifikant (98 % versus 83 %; HR 0,35, 0,22-0,53, p<0,0001). Die Therapie wurde gut vertragen. Die wesentlichen Nebenwirkungen waren Dermatitis (11 vs. 0 Patienten), abdominelle Schmerzen (12 vs. 6) und Diarrhoe (10 vs. 5).

Kommentar: Damit steht der Nachweis einer Wirkung des Imatinib im adjuvanten Setting. Allerdings ist hiermit zunächst nur die effektive Verhinderung von Rezidiven belegt. Ob damit auch eine Verbesserung der Gesamtprognose zu erreichen ist, ist zu erwarten, aber derzeit noch offen.

2.5.3 Palliative Therapie

Zweitlinientherapie mit Sunitinib (48)

Die Phase-II-Studie rekrutierte 61 Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die auf Imatinib nicht angesprochen oder diese Medikation nicht vertragen hatten. Sie erhielten eine Dauermedikation mit einer Tagesdosis von 37,5mg Sunitinib, die sie randomisiert morgens oder abends einnahmen. Primäres Studienziel war die Rate eines klinischen Nutzens (%CR + %PR +%SD). Sie betrug 53 %. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 34 Wochen und das mediane Gesamtüberleben bei 107 Wochen. Die Nebenwirkungen waren meist leichter Natur (Grad 1/2) und konnten durch Dosismodifikation oder Begleitmassnahmen beherrscht werden. Morgendliche und abendliche Einnahme unterschieden sich nicht.

Kommentar: Neu ist die kontinuierliche Gabe von 37,5mg Sunitinib.

Drittlinientherapie mit Nilotinib (49)

In dieser retrospektiven Analysis wurden die Daten von 52 Patienten ausgewertet, die unter einer Vortherapie mit Imatinib und Sunitinib progresient waren (96 %) oder diese nicht vertragen haben (4 %). Nilotinib wurde in einer Dosis von 2x400mg eingenommen. 10 % der Patienten zeigten darunter ein Therapieansprechen und 37 % erreichten einer Stabilisierung der Erkrankung. 12 % brachen die Nilotinibtherapie wegen Unverträglichkeit ab. Progressionsfreies und Gesamtüberleben lagen bei 12 und 34 Wochen.

Kommentar: Nilotinib bietet sich als Reservemedikament nach Versagen von Imatinib und Sunitinib an.

2.5.4 ESMO Empfehlungen (50)

Die ESMO hat 2009 ihre klinischen Empfehlungen für die Diagnose, Therapie und das Follow-up von GIST aktualisiert. Sie sind in dem zusammenfassenden Kommentar zu GIST integriert und werden daher hier nicht im Detail ausgeführt.

2.5.5 Übersichtsarbeiten zur Zweit- und Drittlinientherapie (51-53)

Die wesentlichen Aspekte dieser Übersichtsartikel finden sich im nachfolgenden zusammenfassenden Kommentar zu den GIST.

Zusammenfassender Kommentar zu 2.5 GIST:

Die **Diagnose** eines GIST beruht auf Histologie und Immunhistochemie. 95 % sind CD117+ und 70 % CD34+. Im Falle des klinischen Verdachts auf einen GIST aber negativer CD117-Anfärbung sollte eine molekulare Analyse nach KIT- oder PDGFRA-Mutationen in einem Referenzlabor erwogen werden. 85 % der GIST weisen solche Mutationen auf.

Nach gesicherter Diagnose erfolgt das **Staging** mit endoskopischem Ultraschall und CT zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung und etwaiger Metastasen. Für rektale GIST ist das MR vorzuziehen.

Die Beurteilung von **Rezidivrisiko** und **Prognose** erfolgt auf der Basis der Klassifikationen von Fletcher (Hum Pathol 2002;33:459-465) oder Miettinen (Semin Diagn Pathol 2006;23:91-102), die beide auf Tumorgröße und Mitosenrate sowie im zweiten Fall auf der anatomischen Lokalisation des GIST basieren (**Abb. 11**).

Abb. 11:Risikoklassifikation der GIST

Fletcher CD et al, Hum Pathol 2002;33:459-65
Lasota J, Miettinen M, Semin Diagn Pathol 2006;23:91-102

Risikoeinstufung nach Fletcher

Risiko	Tumor-grösse	Mitosen-zahl (HPF)
Sehr niedrig	< 2cm	< 5/50
Niedrig	2-5cm	< 5/50
Intermediär	<5cm 5-10cm	6-10/50 < 5/50
Hoch	>5cm >10cm Jede	>5/50 Jede >10/50

Risikoeinstufung nach Miettinen

Tumor-grösse	Mitosen-zahl	Risiko Magen	Risiko Jejunum/Ileum	Risiko Duodenum	Risiko Rektum
<2cm	<5/50	Kein	Kein	Kein	kein
2-5cm	<5/50	Sehr niedrig	Niedrig	Niedrig	niedrig
5-10cm	<5/50	Niedrig	Moderat	Hoch	hoch
>10cm	<5/50	Moderat	Hoch	Hoch	hoch
<2cm	>5/50	?	Hoch	Hoch	hoch
2-5cm	>5/50	Moderat	Hoch	Hoch	hoch
5-10cm	>5/50	Hoch	Hoch	Hoch	hoch
>10cm	>5/50	Hoch	Hoch	Hoch	hoch

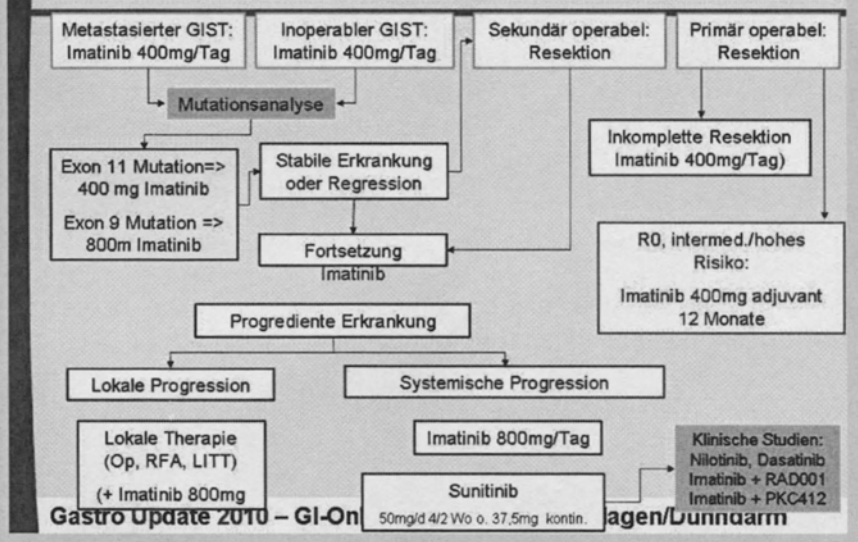
HPF: high power fields ?: zu geringe Fallzahl

Gastro Update 2010 – GI-Onkologie: Ösophagus/Magen/Dünndarm

Die **Therapie** der GIST ist in einem Algorithmus in **Abb. 12** zusammengefasst.

Abb. 12: Therapiestrategien bei GIST

Kommentar



Gastro Update 2010 – GI-On agen/Dünndarm

Die **chirurgische Resektion** ist die Standardtherapie des lokalisierten GIST.

Patienten mit R0 Resektion eines intermediären oder Hochrisiko GIST sollten eine **adjuvante Therapie** mit 400mg Imatinib über 12 Monate erhalten.

Bei nicht-resektablen oder metastasierten GIST stellt der selektive Tyrosinkinaseinhibitor **Imatinib** (Glivec®) die Therapie der Wahl dar. Mehr als 50 % erreichen eine komplette oder partielle Remission und weitere 30 % eine stabile Erkrankung. Die medianen Überlebenszeiten liegen heute bei ca. 5 Jahren. Eine Resektion des Residualtumors nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie bietet sich im Einzelfall an. Generell wird eine neoadjuvante Therapie mit Imatinib derzeit nicht empfohlen, zur Vermeidung multiviszeraler Resektionen kann sie individuell erwogen werden.

Die initiale Tagesdosis des Imatinib ist 400mg, bei Exon-9-KIT-Mutation 800mg. Bei Tumorprogression darunter kann die Dosis auf 800mg erhöht werden. Etwa ein Drittel der Patienten spricht auf die Dosiserhöhung an. Imatinib ist auch für Patienten mit einer R1/2-Resektion oder einer intraoperativen Tumorperforation zugelassen.

Imatinib sollte auch bei kompletter Remission nicht abgesetzt werden, da dies zu einer Tumoreskalation und sekundärer Therapieresistenz führen kann.

Bei stabiler Erkrankung oder regional begrenzter Tumorprogression unter Imatinib kann eine chirurgische Resektion im Sinne des Tumordebulking erwogen werden.

Bei generalisierter Tumorprogression unter Imatinib oder bei Therapieunverträglichkeit bietet sich Sunitinib, ein Multikinaseinhibitor, in einer Tagesdosis von 50mg (4 Wochen, dann 2 Wochen Pause) oder 37,5mg täglich als Zweitlinientherapie an. Eine erneute Tumorkontrolle kann darunter in 50 % erwartet werden. Sie wird durch primäre oder sekundäre Mutationen des KIT-Gens beeinflusst.

Nilotinib ist eine Option für die Drittlinientherapie. Weitere Tyrosinkinaseinhibitoren (Dasatinib, Motesanib, Sorafenib, Vatalanib) werden derzeit in Studien geprüft.

Die Intensität der **Nachsorge** richtet sind nach dem Riszidivrisiko (**Abb. 11**). Bei intermediärem oder hohem Risiko werden CTs in 3-4-monatigen Intervallen in den ersten drei Jahren, danach alle 6 Monate und nach 5 Jahren jährlich empfohlen. Bei niedrigem Risiko sind von Anfang an halbjährliche Nachsorgeuntersuchungen ausreichend.

2.6 Neuroendokrine Tumore (NET)

Octreotid zur Tumorkontrolle (54)

Diese doppelblinde randomisierte Phase-IIIB-Studie umfasste Patienten mit gut differenzierten Midgut NETs. Sie erhielten randomisiert Plazebo oder 30mg Octreotid i.m. monatlich bis zur Tumorprogression oder Tod. Primärer Studienendpunkt war die Zeit bis zum Tumorprogress. Sie lag bei 14,3 Monate für Octreotid und bei 6 Monate für Plazebo (HR 0,34;0,20-0,59;p<0,0001). Nach 6 Monaten konnte eine stabile Erkrankung unter Octreotid bei 66,7 % der Patienten und bei 37,2 % der Plazebo behandelten Patienten beobachtet werden. Funktionell aktive und inaktive Tumore reagierten ähnlich. Der beste

Effekt zeigte sich bei Patienten mit geringer Lebermetastasierung und reseziertem Primärtumor.

Kommentar: Damit ist erstmals ein progressionsverhindernder Effekt für Somatostatin-Analoga bei gut differenzierten NETs des Dünndarms und Pankreas belegt. Offen bleibt, wann mit einer solchen Therapie begonnen und wie lang sie fortgesetzt werden sollte. Patienten mit hormonell aktiven NETs werden zur Symptomkontrolle ohnehin mit Somatostatin-Analoga behandelt. Sie könnten auch im Sinne einer Progressionsverzögerung davon profitieren.

2.7 Dünndarmtumore

Capecitabine und Oxaliplatin bei fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Dünndarmes und der Papille (55)

Diese Phase-II-Studie behandelte 31 Chemotherapie-naive Patienten mit metastasierten oder nicht resektablen Karzinomen mit Capecitabine und Oxaliplatin (CAPOX). Der primäre Studienendpunkt Therapieansprechen wurde in 50 % der Fälle erreicht. Progressionsfreies und Gesamtüberleben betrugen 11,3 und 20,4 Monate.

Kommentar: In der Tat eine Option für diese seltenen Fälle bei gutem Allgemeinzustand. Die Daten passen zu der von mir 2009 gezeigten Studie, die ebenfalls die Kombination aus einem Platinderivat mit 5-FU für die Therapie von metastasierten Adenokarzinomen des Dünndarms als Option beschrieben hat (Gastro Update 2009:55).

Lymphomrisiko bei Sprue und familiärem Risiko (56)

Diese Studie aus Schweden zeigte ein 5,35-fach erhöhtes Risiko für ein Non-Hodgkin-Lymphom bei Zölialie. Bemerkenswert war aber vor allem ein kontinuierlicher Rückgang des Lymphomrisikos seit 1975 (von 13,2- auf 3,84-fach).

2.8 Literatur

1. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Systematic review: primary and secondary prevention of gastrointestinal cancers with antioxidant supplements. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:689-703.

2. **Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. EJC 2009;45(6):931-991.**

3. Francisci S, Capocaccia R, Grande E, et al. The cure of cancer: A European perspective. EJC 2009;45:1067-1079.

4. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). EJC 2009;45:228-247.**

5. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant fort he prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. Support Care Cancer Springer 2009;Band 0, Nr. 0:1-9. (DOI 10.1007/s00520-009-0680-9).

6. Pandeya N, Williams G, Green AC, et al. Alcohol Consumption and the Risks of Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. Gastroenterology 2009;136:1215-1224.

7. Anderson LA, Cantwell MM, Watson RGP, et al. The Association Between Alcohol and Reflux Esophagitis, Barrett´s Esophagus, and Esophageal Adenocarcinoma. Gastro-enterology 2009;136:799-805.

8. Islami F, Boffetta P, Ren JS, et al. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer – A systematic review. Int J Cancer 2009;125:491-524.

9. Kubo A, Levin TR, Block G, et al. Dietary antioxidants, fruits, and vegetables and the risk of Barrett´s esophagus. Am J Gastroenterol 2008;103:1614-1623.

10. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. Racem ethnicity, sex and temporal differences in Barrett´s oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994-2006. Gut 2009;58:182-188.

11. Wani S, Puli SR, Shaheen NJ, et al. Esophageal adenocarcinoma in Barrett´s esophagus after endoscopic ablative therapy: A meta-analysis and systematic review. Am J Gastroenterol 2009;104:502-513.

12. Djärv T, Blazeby JM, Lagergren P. Predictors of Postoperative Quality of Life After Esophagectomy for Cancer. J Clin Oncol 2009;27:1963-1968.

13. Bollschweiler E, Metzger R, Drebber U, et al. Histological type of esophageal cancer might affect response to neo-adjuvant radiochemotherapy and subsequent prognosis. Ann Oncol 2009;20:231-238.

14. **Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-Term Results of a Randomized Trial of Surgery With or Without Preoperative Chemotherapy in Esophageal Cancer. J Clin Oncol 2009;27:5062-5067.**

15. Sarkaria IS, Rizk Np, Bains MS, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. Ann Surg 2009;249:764-767.

16. Rizk NP, Tang L, Adusumilli PS, et al. Predictive value of initial PET-SUVmax in patients with locally advanced esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2009;4:875-879.

17. Javeri H, Xiao L, Rohren E, et al. Influence of the baseline 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography results on survival and pathologic response in patients with gastroesophageal cancer undergoing chemoradiation. Cancer 2009;115:624-630.

18. Javeri H, Xiao L, Rohren E, et al. The higher the decrease in the standardized uptake value of positron emission tomography after chemoradiation, the better the survival of patients with gastroesophageal adenocarcinoma. Cancer 2009;115:5184-5192.

19. **Starling N, Rao S, Cunningham D, et al. Thromboembolism in Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer Treated With Anthracycline, Platinum, and Fluoro-pyrimidine Combination Chemotherapy: A Report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. J Clin Oncol 2009;27:3786-3793.**

20. Khorana AA, Connolly GC. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer. J Clin Oncol 2009;27:4839-4847.

21. Francis CW. Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Cancer. J Clin Oncol 2009;27:4874-4880.

22. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the

esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol 2009;20:1667-1773.

23. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: Results from a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer 2009;doi:10.1016/j.ejca.2009.04.019

24. Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, et al. Hyperglycemia Increases Risk of Gastric Cancer Posed by Helicobacter pylori Infection: A Population-Based Cohort Study. Gastroenterology 2009;136:1234-1241.

25. Myung SK, Bae WK, Oh SM, et al. Green tea consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis of epidemiologic studies. Int J Cancer 2009;124:670-677.

26. Inoue M, Sasazuki S, Wakai K, et al. Green tea consumption and gastric cancer in Japanese: a pooled analysis of six cohort studies. Gut 2009;58:1323-1332.

27. Liu H, Merrell DS, Semino-Mora C, et al. Diet Synergistically Affects Helicobacter pylori-induced Gastric Carcinogenesis in Nonhuman Primates. Gastroenterology 2009;137:1367-1379.

28. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis Shows That Prevalence of Epstein-Barr Virus-Positive Gastric Cancer Differs Based on Sex and Anatomic Location. Gastroenterology 2009;137:824-833.

29. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study.

30. Ren JS, Kamangar F, Qiao YL, et al. Serum pepsinogens and risk of gastric and oesophageal cancers in the General Population Nutrition Intervention Trial cohort. Gut 2009;58:636-642.

31. Wu CY, Kuo KN, Wu MS, et al. Early Helicobacter pylori Eradication Decreases Risk of Gastric Cancer in Patients With Peptic Ulcer Disease. Gastroenterology 2009;137:1641-1648.

32. Kokkola A, Sipponen P, Arkkila P, et al. Does the eradication of Helicobacter pylori delay the diagnosis of gastric cancer? Scand J Gastroenterol 2008;43:1456-1460.

33. **Fuccio L, Zagari RM, Eusebi MH, et al. Meta-analysis: Can Helicobacter pylori Eradication Treatment Reduce the Risk for Gastric Cancer? Ann Intern Med 2009;151:121-128.**

34. Watanabe Y, Kim HS, Castoro RJ, et al. Sensitive and Specific Detection of Early Gastric Cancer with DNA Methylation Analysis of Gastric Washes. Gastroenterology 2009;136: 2149-2158.

35. Schwartz GK, Winter K, Minsky BD, et al. Randomized Phase II Trial Evaluating Two Paclitaxel and Cisplatin-Containing Chemoradiation Regimens As Adjuvant Therapie in Resected Gastric Cancer (RTOG-0114). J Clin Oncol 2009;27:1956-1962.

36. **Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of Preoperative Chemotherapy Compared With Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. J Clin Oncol 2009;27:851-856.**

37. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009;doi:10.1093/annonc/mdn717.

38. Capelle LG, de Vries AC, Looman CWN, et al. Gastric MALT lymphoma: Epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. Eur J Cancer 2008;44:2470-2476.

39. Siakantaris M, Pangalis GA, Dimitriadou E, et al. Early-Stage Gastric MALT Lymphoma: Is It a Truly Localized Disease? The Oncologist 2009;14:148-154.

40. Enomoto K, Hamada K, Inohara H, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma studied with FDG-PET: a comparison with CT and endoscopic findings. Ann Nucl Med 2009;22.261-267.

41. Perry C, Herishanu Y, Metzer U, et al. Diagnostic accuracy of PET/CT in patients with extranodal marginal zone MALT lymphoma. Eur J Hematol 2007;79:205-209.

42. Terasawa T, Lau J, Bardet S, et al. Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Interim Response Assessment of Advanced-Stage Hodgkin´s Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review. J Clin Oncol 2009;27:1906-1914.

43. **Vaira D et al. Long-term remission rate of early-stage gastric MALT-lymphoma and predictive factors following H. pylori eradication. Clin Gastroenterol Hepatol, epub ahead**

44. **Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Eradication Therapy for Helicobacter pylori in Patients With gastric MALT Lymphoma: A Pooled Data Analysis. Am J Gastroenterol 2009;104:1932-1937.**

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

45. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, et al. Absence of Progression As Assessed by Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Predicts Survival in Advanced GI Stromal Tumours Treated With Imatinib Mesylate: The Intergroup EORTC-ISG-AGITG Phase III Trial. J Clin Oncol 2009;27:3969-3974.

46. Early Prediction of Response to Sunitinib After Imatinib Failure by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumours. J Clin Oncol 2009;27:439-445.

47. DeMatteo RP, Ballman K, Antonescu C, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009;373:1097-1104.

48. George S, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. Eur J Cancer 2009;45:1959-1968.

49. Montemurro M, Schöffski P, Reichardt P, et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. Eur J Cancer 2009;45:2293-2297.

50. Casali PG, Jost L, Reichardt P, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20(Suppl 4):iv64-iv67.

51. Pantaleo MA, Nannini M, Di Battista M, et al. Combined treatment strategies in gastrointestinal stroma tumors (GISTs) after imatinib and sunitinib therapy. Cancer Treat Rev 2009;doi:10.1016/j.ctrv.2009.10.004

52. Blay M. Pharmacological management of gastrointestinal stroma tumours: an update on the role of sunitinib. Ann Oncol 2009;doi:10.1093(annonc/mdp291.

53. Reichardt P. Second-line treatment options in GIST. Advances in Oncology 2008;3:8-13.

54. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. J Clin Oncol 2009;27:4656-4663.

55. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. Phase II Study of Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Adenocarcinoma of the Small Bowel and Ampulla of Vater. J Clin Oncol 2009;27:2598-2603.

56. Gao Y, Kristinsson SY, Goldin LR, et al. Increased Risk for Non-Hodgkin Lymphoma in Individuals With Celiac Diasease and a Potential Familial Association. Gastroenterology 2009;136:91-98.

Late-Breaking-News von

ASCO-GI 2009 – DDW 2009 – UEGW 2009 – ASCO-GI 2010

Vorbemerkung

Nachfolgend sind einige klinisch relevante Arbeiten aufgeführt, die auf dem ASCO Meeting im Mai 2009, auf der DDW (Mai 2009), auf der UEGW (November 2009) und auf dem ASCO-GI-Oncology Symposium 2010 vorgestellt wurden.

Synchrone und metachrone Karzinome des Ösophagus und des HNO-Bereiches

The Analysis of Head and Neck Cancers Coinciding with Thoracic Esophageal Cancer. *Shirakawa Y et al. (DDW, M1975)*

389 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wiesen in 10% synchrone oder metachrone Karzinome im HNO-Bereich auf.

Kommentar: In der initialen Diagnostik und in der Nachsorge gilt es beide Tumorlokalisationen zu berücksichtigen.

Thromboembolische Komplikationen unter neoadjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit Ösophagus- und Magenkarzinomen.

Thromboembolic complications of neoadjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. *Bani-Hani MG et al. (UEGW, P1872)*

Unter einer neoadjuvanten Chemotherapie traten bei 8/83 Patienten (9,6%) tiefe Beinvenenthrombosen auf, in 5 Fällen waren sie mit einer Lungenembolie assoziiert.

Kommentar: Es empfiehlt sich zumindest zu Beginn einer solchen Therapie eine prophylaktische Therapie mit einem NMH, sofern keine aktive Blutung besteht.

Präoperative Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen des Magens und der Kardia

Neoadjuvant chemotherapy versus surgery alone for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and cardia: EORTC phase III trial #40954 *Schumacher et al. (ASCO 2009 #4510)*

Diese Phase III Studie der EORTC liess einen relativen Vorteil von 3% zugunsten der präoperativen Chemotherapie mit PLF gegenüber der alleinigen Operation nach 2 Jahren erkennen. Allerdings war die R0-Resektionsrate nach kombinierter Therapie mit 81,9% signifikant höher als nach alleiniger Chirurgie (66,7%).

Kommentar: Die Studie litt leider an dem Problem der schlechten Patientenrekrutierung. Demzufolge wurde nur ein Viertel der als primäres Studienziel definierten Todesfälle beobachtet. Die präoperative Chemotherapie bleibt ein interessanter Ansatz.

Tratuzumab in der pallliativen Therapie des Magenkarzinoms

Phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy in first-line HER2-positive advanced gastric cancer. *Van Cutsem et al. (ASCO 2009 #4509)*

Trastuzumab ist seit Jahren in der Therapie des Mammakarzinoms etabliert. Auch für Magenkarzinome konnte in der Vergangenheit eine Expression von HER2 nachgewiesen werden. Diese randomisierte Studie wird das Spektrum der Therapie des Magenkarzinoms erweitern. Verglichen wurde bei jeweils fast 300 Patienten mit fortgeschrittenem HER2+ Magenkarzinom eine Chemotherapie mit 5-FU/Capecitabin und Platin mit der zusätzlichen Gabe von Trastuzumab. Die Kombinationstherapie erwies sich hinsichtlich aller Studienendpunkte (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Ansprechraten) als signifikant überlegen.

Kommentar: Trastuzumab wird wohl schon 2010 Einzug in die palliative Therapie des Magenkarzinoms halten. Voraussetzung wird eine Untersuchung auf die HER2-Expression sein – siehe Ausführungen Frau Tannapfel. Die Arbeit ist im N Engl J Med zur Publikation angenommen.

Quality of life results from a phase III trial of trastuzumab plus chemotherapy in first-line HER2-positive advanced gastric and GE junction cancer. *Satoh T et al. (ASCO 2010 #7)*

Das Kollektiv der oben zitiertenToGA wurde auch hinsichtlich der Lebensqualität mittels validierter Scores (QlQ-C30 und QLQ-STO22) untersucht. Die Hinzunahme von Trastuzumab beeinträchtigte demnach die Lebensqualität der Patienten nicht.

Studienprotokolle der AIO zu Ösophagus- und Magenkarzinomen (Stand Mai 2009)

Stadium II/III Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs – neoadjuvante/perioperative Therapie

An Open Label Randomized Phase II Trial of Panitumumab in Combination with Epirubicin, Cisplatin and Capecitabine (ECX) versus ECX Chemotherapy alone in Subjects with Locally Advanced Gastric Cancer or Cancer of the Gastroesophageal Junction (AIO/CAO STO 0801)

Principle Investigator (AMG): Prof. Dr. Hj Wilke, Essen; hwilke@kliniken-essen-mitte.de

Kontakt: Münchner Studienzentrum am Klinikum rechts der Isar der TU München

Beginn: QI 2010

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs – palliative Therapie, 1st-line

Offene, unkontrollierte Phase II-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination mit Cisplatin/Docetaxel und Cetuximab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs.

Kontakt: Studienkoordination Universitätsklinikum Magdeburg

Beginn: 10/2006

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs – palliative Therapie, 2nd-line

A randomized phase II trial of Irinotecan/FA/5-FU + Sunitinib or placebo in patients with chemo-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of stomach or lower esophagus (AIO-STO-0209)

Principal investigator (LKP): Dr. Markus Möhler, Mainz; moehler@mail.uni-mainz.de

Beginn: Q4, 2009

An open-label, uncontrolled phase II trial of HDAC Inhibitor LBH589 in patients with chemo-refractory metastatic gastric cancer overexpressing histone deacetylases

Kontakt: matthias.ebert@lrz.tum.de

Beginn: Q 01,2009

AIO STO 0109 Offene, multizentrische Phase II-Studie von Lapatinib in Kombination mit Capecitabine versus eine Chemotherapie mit Capecitabine alleine als Zweitlinientherapie bei HER-2 positivem, metastasierten Adenokarzinom des Magens und Ösophagus

Kontakt: studienzentrale@nct-heidelberg.de

Beginn: Q2/2010

Prof. Dr. Peter Layer



Medizinische Klinik
Israelitisches Krankenhaus

Orchideenstieg 14
22297 Hamburg

layer@ik-h.de
Tel.: +49 (40) 5112550-01
Fax: +49 (40) 5112550-09

Pankreas

- Akute Pankreatitis
  - Ursachen und Pathomechanismen
  - Prävention, Diagnostik, Therapie
- Chronische Pankreatitis
  - Ursachen und Pathomechanismen
  - Prävention, Diagnostik, Therapie
- Zystische Pankreasläsionen
- Pankreaskarzinom
  - Diagnostik
  - Chemo-/Radiotherapie
- Andere Pankreastumoren

3 PANKREAS

3.1 Akute Pankreatitis
3.1.1 Ätiologie
3.1.2 Diagnostik: Schweregradbestimmung
3.1.3 Therapie
3.1.3.1 Ernährung bei akuter Pankreatitis
3.1.3.2 Therapeutische ERCP bei akuter Pankreatitis
3.1.3.3 Problem infizierte Nekrose
3.1.3.4 Problem Rezidiv-Prophylaxe
3.1.4 Geschichtliches

3.2 Post-ERCP-Pankreatitis
3.2.1 Risikofaktoren
3.2.2 Prävention

3.3 Pankreas divisum
3.3.1 Therapie des symptomatischen Pankreas divisum

3.4 Autoimmunpankreatitis
3.4.1 Diagnostik
3.4.2 Management

3.5 Chronische Pankreatitis
3.5.1 Ätiologie
3.5.2 Diagnostik
3.5.3 Schmerztherapie
3.5.4 Exokrine Pankreasinsuffizienz

3.6 Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN)

3.7 Pankreaskarzinom
3.7.1 Ätiologie
3.7.2 Diagnostik
3.7.3 Therapie

3.8 Neuroendokrine Tumoren (GEP-NET)

3.9 Literatur

3.1 Akute Pankreatitis

3.1.1 Ätiologie

Akute Pankreatitis bei Mukoviszidose (1)

Es ist bekannt, dass eine kleine Untergruppe der Patienten mit Mukoviszidose/Zystischer Fibrose (CF) auch akute Pankreatitisschübe entwickeln kann. In einer kleinen Serie an 16 Patienten wurden die klinischen Charakteristika zusammengestellt. Die betroffene Gruppe repräsentierte 1,6% der Gesamtgruppe der erwachsenen Mukoviszidose-Patienten, generell mit milden CFTR-Mutationen. Die erste Pankreatitis entwickelte sich im Mittel mit 29 Jahren, 10 Jahre nach der Diagnosestellung der Mukoviszidose. Fast die Hälfte der Patienten war zum Zeitpunkt der Pankreatitisschübe noch pankreassuffizient.

Kommentar: Diese Studie bestätigt eine frühere, etwas größere Serie aus dem französischen Register (s. Gastro Update 2004): Patienten mit milden (oder abortiven) CFTR-Mutationen, die ihre typische Mukoviszidose erst vergleichsweise spät (oder möglicherweise nie) manifestieren und lange Zeit pankreassuffizient bleiben, können rezidivierende akute Pankreatitiden entwickeln. Umgekehrt ergibt sich hieraus die differentialdiagnostisch wichtige Konsequenz, dass „idiopathische" rezidivierende akute Pankreatitisschübe Ausdruck einer zugrunde liegenden (milden) Mukoviszidoseform sein können.

3.1.2 Diagnostik: Schweregradbestimmung

Ein einfacher „Bedside-Index" zur Bestimmung des Schweregrads und der Prognose bei akuter Pankreatitis (2*,3*,4*)

Die möglichst frühe Identifizierung von Patienten mit einem absehbar schweren Verlauf ist eine wichtige diagnostische Aufgabe beim Management der akuten Pankreatitis. Die bisherigen Systeme sind in ihrer Treffsicherheit oft zu ungenau, zu langsam und/oder zu kompliziert. In einer umfangreichen Studie an 18.000 Patienten mit akuter Pankreatitis aus 212 Krankenhäusern über einen Zweijahreszeitraum in Massachusetts wurde aufgrund retrospektiver Analysen ein klinisches Score-System entwickelt, um Mortalität und Schweregrad vorauszusagen. Die 5 folgenden Parameter erwiesen sich als hoch prädiktiv für die Schwere der Verlaufsform: Harnstoff-N (BUN) >25 mg/dl (B); eingeschränkter mentaler Status (I); systemisches inflammatorisches Response-Syndrom/SIRS (S); Alter >60 Jahre (A); Pleuraerguss (P). Als Akronym wurde hieraus der „BISAP"-Score. Dieser wurde im Anschluss dann über einen weiteren Zweijahreszeitraum prospektiv an über 18.000 Patienten mit akuter Pankreatitis an 177 Krankenhäusern validiert. Hierbei erhielt jedes erfüllte Kriterium einen Punkt. Die Ergebnisse bestätigten, dass die Mortalität zwischen 0,1% (bei BISAP 0) bis 22,5% (bei BISAP 5) eng mit dem Score korreliert war (**2***).

In einem hübschen Beispiel an effektiver Datenverwertung wurden die Ergebnisse nicht nur im Hinblick auf die Mortalität, sondern dann auch noch einmal im Hinblick auf die Schwere der Pankreatitis analysiert, wo – wenig überraschend – dieselbe Assoziation herauskam (**3***).

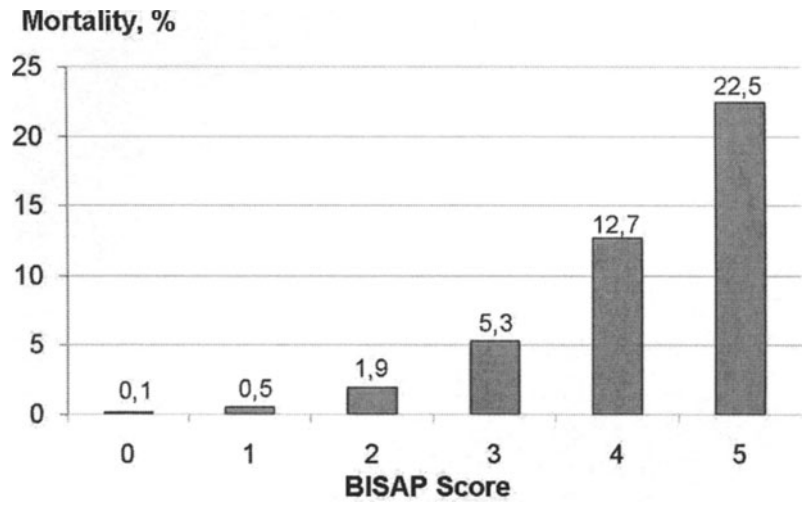


Abb. 1: BISAP: Simpler „Bedside-Index" zur Früherkennung der schweren akuten Pankreatitis (2) - Wu BU et al., Gut 2008;57:1698-703

Kommentar: Die Beobachtung, dass die analysierten klinischen Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme einen schweren Verlauf voraussagen, ist nicht überraschend, aber noch nie anhand einer so großen Fallzahl und auch noch nicht prospektiv validiert worden. Darin liegt der Verdienst dieser beiden Publikationen. Als besonders wichtiges Resultat ist vor allem die prognostische Bedeutung der Retentionswerte bereits bei Aufnahme anzuführen (s. auch unten). Einschränkend ist zu bemerken, dass man zugunsten „weicher" Kriterien (insbesondere der „eingeschränkten mentalen Funktion" – diese wurde in der Arbeit nicht definiert) härtere, quantitative Parameter nicht in die Analyse einbezogen hat. Grund für diesen Mangel war, dass hierzu der Datenrücklauf aus den beteiligten Krankenhäusern ungenügend war. Besonders bedauerlich ist hierbei das Fehlen von „klassischen", nachgewiesenermaßen hoch-prädiktiven Parametern wie Serumkalzium, Plasmaglukose, BMI etc.

Fazit: Die unverzichtbare klinische Beurteilung – unter Einbeziehung aller oben genannten prädiktiven Parameter – wird durch derartige, im besten Falle orientierenden Scores ergänzt, aber natürlich nicht ersetzt (**4***).

Harnstoff-N und Kreatinin als Prädiktor von Mortalität und Nekrosen bei akuter Pankreatitis (**5***,**6***)

Dieselbe Arbeitsgruppe bestimmte in einer Kohortenstudie an 69 Krankenhäusern den Wert des Harnstoff-Ns bei Aufnahme und im Verlauf für die Voraussage der Mortalität. Es zeigte sich, dass Harnstoff-N bei den später verstorbenen Patienten von Anfang an signifikant höher lag als bei den überlebenden Patienten. Darüber hinaus war ein Anstieg in den ersten 24 Stunden mit einem parallelen Anstieg der Mortalität verknüpft: je 5 mg/dl Harnstoff-N-Anstieg verdoppelte sich die Mortalität. Die kombinierte Bewertung des Parameters bei Aufnahme und im Verlauf vermochte die Mortalität mit einer 91%-igen Treffsicherheit vorauszusagen (**5***).

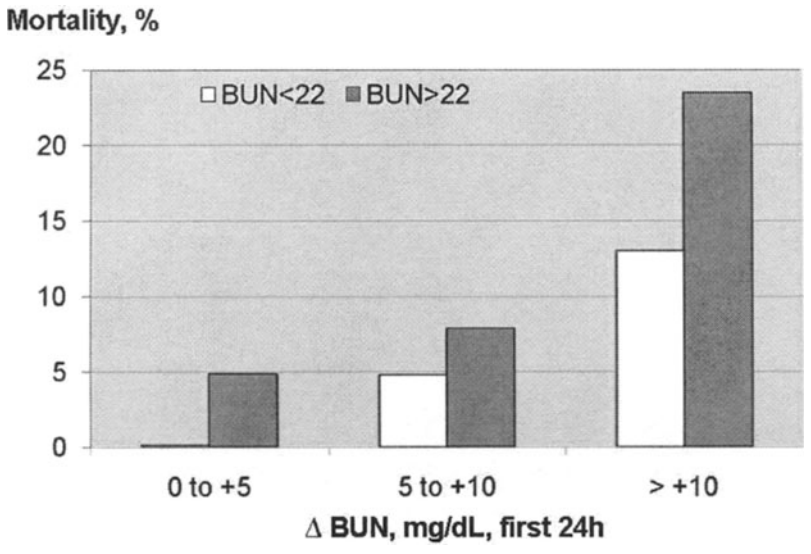


Abb. 2: Mortalität bei akuter Pankreatitis: Voraussage durch Harnstoff-N bei Aufnahme und im Verlauf (5) - Wu BU et al, Gastroenterology 2009;137:129-35

In einer weiteren Studie an 129 Patienten, von denen 35 (27%) Nekrosen entwickelten, fand sich eine enge Korrelation zwischen nekrotisierender Verlaufsform und einem erhöhten Serum-Kreatinin (>1,8 mg/dl) innerhalb der ersten 48 Stunden: jenseits dieses Wertes lag der Anteil der nekrotisierten Form bei 93% (**6***).

Kommentar: Diese beiden Studien zeigen klar, dass vor allem die Nierenwerte bei Aufnahme und in den ersten zwei Tagen einen wichtigen Hinweis auf die zu erwartende Schwere des Verlaufs geben, sowohl im Hinblick auf die Entwicklung von Nekrosen, Organkomplikationen und Mortalität.

Serum-Procalcitonin (7)

Die Messung des Procalcitonins im Serum hat sich in der Intensivmedizin in den letzten Jahren immer mehr durchgesetzt. In einer systematischen Übersicht an 24 Studien wurde der Wert für die akute Pankreatitis analysiert. Die Vorhersage einer schweren akuten Pankreatitis gelang mit einer Sensitivität von 72% und mit einer Spezifität von 86%, die von infizierten Pankreasnekrosen mit 80% bzw. 91%.

Kommentar: Serum-Procalcitonin ist von mäßigem Wert als ein ergänzender, klinische Prädiktoren aber nicht ersetzender Parameter.

Oder anders herum: die Voraussage der <u>milden</u> Verlaufsform (8*)

In einer Arbeit aus Lüneburg wurden zunächst 394 Patienten, die über einen 16-Jahreszeitraum mit akuter Pankreatitis dort behandelt worden waren, analysiert. Hierbei waren 3 Parameter besonders stark mit einem später milden Verlauf assoziiert: Fehlen peritonealer Reizzeichen (Loslassschmerz und/oder Abwehrspannung); normaler Hämatokrit; normales Serum-Kreatinin. Die Autoren kombinierten diese 3 Parameter für den „harmless acute pancreatitis-score" (HAPS), der dann in einer deutschen Multicenter-Studie über einen Zweijahreszeitraum an 452 Patienten validiert wurde. Ein positiver HAPS

korrelierte eng mit einer milden Verlaufsform (P<0,0001) und sagte einen milden Verlauf bei 98% der Patienten voraus.

Kommentar: Ein attraktiver Ansatz, der durchaus für die initiale Orientierung bei Patienten mit akuter Pankreatitis hilfreich werden kann. Es ist bemerkenswert, dass auch hiernach die Nierenretentionswerte, wie auch bei den Scores für den schweren Verlauf, offenbar doch eine entscheidende Rolle spielen (s.o.).

3.1.3 Therapie

3.1.3.1 Ernährung bei akuter Pankreatitis

Können Patienten bei milder akuter Pankreatitis schon früh essen? (9*)

Dass bei milder akuter Pankreatitis eine orale Nahrungskarenz wahrscheinlich unnötig, möglicherweise sogar kontraproduktiv ist, wurde ja erstmalig in den letzten beiden Jahren gezeigt (s. Gastro Updates 2008 und 2009). In einer weiteren prospektiv-randomisierten Studie an 101 Patienten mit milder akuter Pankreatitis wurde diese These bestätigt: Patienten, die lediglich auf den üblichen klaren Flüssigkeiten gehalten wurden, mussten im Median 2 Tage länger im Krankenhaus liegen als die Gruppe, die von Anfang an oral ernährt worden war (P<0,001). Die letztere Gruppe hatte überdies am ersten Tag erwartungsgemäß signifikant mehr Kalorien zu sich genommen (P<0,001). Die übrigen Parameter unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen.

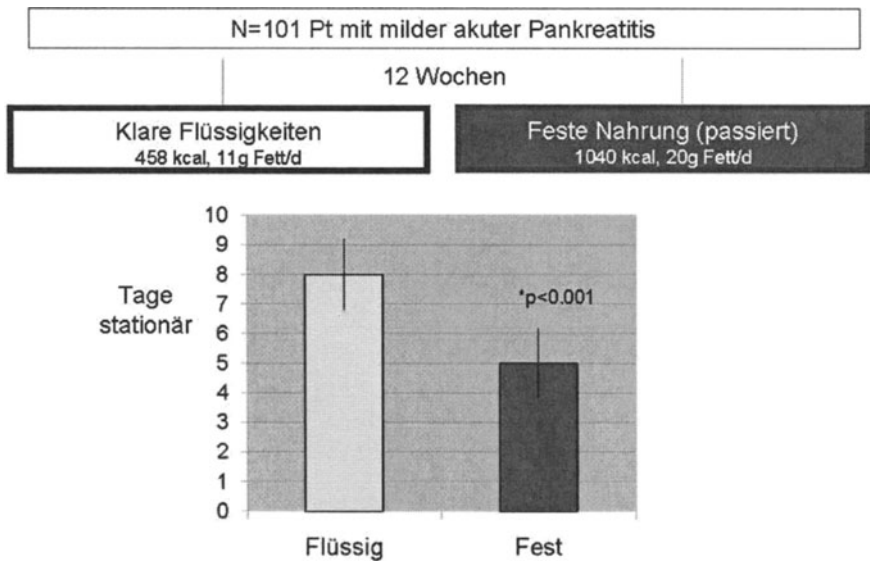


Abb. 3: Bei milder akuter Pankreatitis bewirkte frühe feste (passierte) Kost keine Verschlechterung des Verlaufs; im Gegenteil kam es hierunter sogar zu einer signifikanten Verkürzung des stationären Aufenthalts (Median: 8 vs 5 Tage) (9) - Sathiaraj et al, Aliment Pharmacol Ther 2008;28:777-81

Kommentar: Es bestätigt sich in einer weiteren Studie: Patienten mit milder akuter Pankreatitis können oral ernährt werden, sobald ihnen danach gelüstet. Dies ist offenbar nicht nur unschädlich, sondern offensichtlich auch mit einer rascheren Erholung vergesellschaftet.

3.1.3.2 Therapeutische ERCP bei akuter Pankreatitis

Frühe ERCP bei schwerer biliärer Pankreatitis (10*)

Im vergangenen Jahr hat eine Metaanalyse ergeben, dass eine frühe ERCP-Intervention bei biliärer Pankreatitis keinen entscheidenden Benefit mit sich bringt. Allerdings waren die analysierten Studien nur wenige und mit erheblichen Schwächen vergesellschaftet. Eine niederländische prospektive multizentrische nicht-randomisierte Observations-Studie an insgesamt 15 größeren Krankenhäusern schloss 153 Patienten mit schwerer akuter biliärer Pankreatitis ohne Cholangitis ein. Patienten mit Cholestase (Bilirubin >2,3 mg/dl und/oder dilatiertem Choledochus) wurden separat analysiert (N=78). Von diesen erhielten 52 eine ERCP und 26 keine Intervention; die Entscheidung für interventionelles oder konservatives Management lag beim behandelnden Arzt. Komplizierte Verläufe waren in der ERCP-Gruppe signifikant seltener als in der Gruppe ohne Intervention (25 vs. 54%; P=0,02; OR nach Multivarianzanalyse: 0,35; P=0,049). Ebenso war der Anteil der Patienten mit ausgedehnten (>30% des Organs) Pankreasnekrosen signifikant geringer in der Interventions-Gruppe (8 vs. 31%; P=0,01). Die Mortalität lag in der ERCP-Gruppe bei 6%, in der Kontrollgruppe bei 15% (P=0,21).

Bei den Patienten ohne Cholestase erbrachte die ERCP keinen Vorteil (Komplizierter Verlauf: 45 vs. 41%; Mortalität 14 vs. 17%).

Kommentar: Patienten mit akuter biliärer Pankreatitis (ohne Cholangitis!) profitieren von einer früh-elektiven (innerhalb der ersten 2 – 3 Tage, also nicht notfallmäßigen!) therapeutischen ERCP dann, wenn eine Gallengangsobstruktion vorliegt. Ein entsprechendes Vorgehen hatte sich ohnehin in den letzten Jahren allmählich etabliert. Umgekehrt bestätigt diese Untersuchung nun aber wohl abschließend, dass ohne Hinweise auf eine Gallenwegsobstruktion und/oder Cholangitis die frühe ERCP den Verlauf auch der schweren Pankreatitis nicht günstig beeinflusst.

3.1.3.3 Problem infizierte Nekrose

Wann treten die Infektionen bei akuter Pankreatitis auf? (11)

In einer Kohortenstudie an 731 Patienten mit akuter Pankreatitis in einem Dreijahreszeitraum entwickelten 173 eine Infektion. Hierbei traten Pneumonien und Bakteriämien nach einem Median von 7 Tagen auf, während infizierte Nekrosen nach einem Median von 26 Tagen nachgewiesen wurden.

Kommentar: Es bestätigen sich frühere Beobachtungen: im Gegensatz zu extrapankreatischen Infektionen wird die infizierte Pankreasnekrose erst nach Ablauf von 3 – 4 Wochen manifest.

Bakterielle Infektionen vs. Pilzinfektionen (12)

Bei 207 Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis entwickelten 52 (25%) intraabdominale bakterielle Infektionen, 30 dieser Gruppe (17% der Gesamtkohorte) zusätzliche Pilzinfektionen. Im Vergleich zu den Patienten mit rein bakteriellen Infekten hatten die letzteren einen längeren Krankenhausaufenthalt (63 vs. 37 Tage; Intensivstation 28 vs. 9 Tage; P jeweils <0,01) und eine höhere Rate an Organversagen (73 vs. 47%, P<0,04).

Kommentar: Pilzinfektionen sind mit einem schwereren Verlauf verknüpft. Unklar bleibt allerdings, was hierbei Henne und was Ei ist. Immerhin ist diese Studie ein weiteres Argument gegen einen frühzeitigen *prophylaktischen* Einsatz von (nachfolgende Pilzinfektionen fördernden) Breitspektrum-Antibiotika (Imipenem, Meropenem).

Metaanalyse: Antibiotika-Prophylaxe? (13)

Eine Metaanalyse an 8 Studien (N=502 Patienten) konnte keinen positiven Effekt einer antibiotischen Behandlung im Hinblick auf Mortalität, Morbidität oder infizierte Nekrosen entdecken. Die Zahl der extrapankreatischen Infektionen war hingegen um 40% gesenkt.

Kommentar: Die fast schon amüsante Schaukel (pro vs. contra prophylaktische Antibiose) geht mit unvermitteltem Schwung weiter: Nicht nur die Studien widersprechen sich alternierend, sondern nun schon zum wiederholten Male auch die Metaanalysen. Das Gastro-Update-Fazit bleibt hingegen stabil auf geradlinigem Kurs: 1. antibiotische Prophylaxe nur in absehbar besonders schwer verlaufenden Fällen und/oder ausgedehnten Nekrosen; 2. nicht mit einem der oben genannten Breitspektrum-Antibiotika (cave Pilzinfektionen), sondern mit einem (wesentlich kostengünstigeren!) Schema mit schmalerem Wirkspektrum.

Endoskopische Nekrosektomie (14,15)

In den vergangenen Jahren sind die ersten Studien zur endoskopischen transmuralen Nekrosektomie vorgestellt worden (s. Gastro Updates 2008, 2009). Die guten Ergebnisse in entsprechend ausgewählten Patienten wurden nun in zwei weiteren Publikationen bestätigt: retrospektiv erbrachte eine direkte endoskopische Nekrosektomie (n=25) signifikant bessere Ergebnisse als eine einfache endoskopische Anlage einer transmuralen Drainage (n=20) (14).

Die Gruppe um Seifert berichtet über die Langzeitergebnisse einer multizentrischen Serie aus einem Sechsjahreszeitraum von 93 Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis. Die Komplikationsrate lag bei 26%, die Mortalität bei 7,5%. Ein initialer klinischer Erfolg wurde in 80% erreicht. Nach einem mittleren Follow-up von 43 Monaten waren 84% der initial erfolgreich behandelten Patienten unverändert in Remission. 10% benötigten weitere endoskopische, 4% eine chirurgische Behandlung wegen ihrer rezidivierenden Läsionen. 16% hatten ein Rezidiv ihrer Pankreatitis erlitten (15).

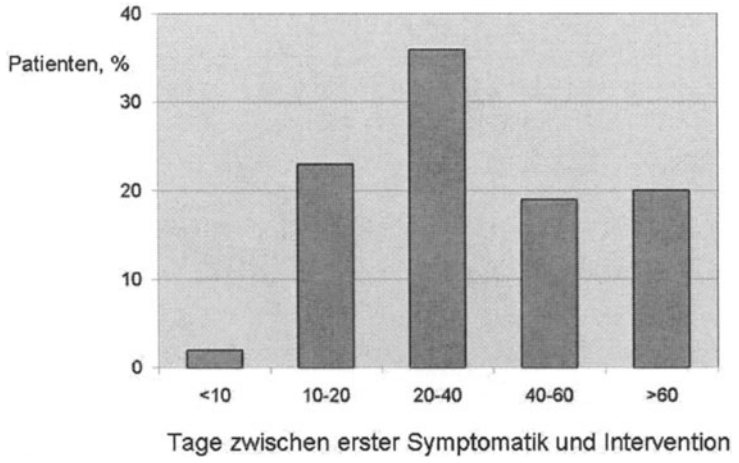


Abb. 4: Nicht-chirurgisches Management der schweren akuten Pankreatitis mit infizierter Nekrose durch endoskopische transluminale transmurale Nekrosektomie: optimal ist die spät-elektive Intervention (15) - Seifert H et al, Gut 2009;58:1260-6

Kommentar: Die beiden Studien bestätigen, dass der endoskopische transgastrisch-transmurale Zugangsweg zu infizierten Nekrosen eine vergleichsweise schonende und in vielen Fällen erfolgreiche und definitive therapeutische Option darstellen kann. Die Daten untermauern überdies weiterhin die Annahme, daß die traditionelle offene Chirurgie hier die klar unterlegene Strategie ist. Diese Einsicht setzt sich im übrigen inzwischen selbst in den angelsächsischen Ländern durch: auch da befindet sich die chirurgische Nekrosektomie bei dieser Indikation auf breiter Front auf dem Rückzug (endlich!).

3.1.3.4 Problem Rezidiv-Prophylaxe

Frühe oder verzögerte Cholezystektomie bei Patienten mit biliärer akuter Pankreatitis? (16,17)

Bei akuter biliärer Pankreatitis gehört die anschließende Cholezystektomie zum Pflichtprogramm der Therapie, um Rezidive zu verhindern. Der Zeitpunkt ist aber nach wie vor nicht etabliert. In einer retrospektiven Analyse wurden die Langzeitergebnisse zwischen einer frühen Entfernung der Gallenblase (innerhalb der ersten beiden Wochen nach Beginn der Pankreatitis) mit der späteren Operation an 112 Patienten verglichen. Der primäre Endpunkt war die Rate biliärer Komplikationen vor Cholezystektomie. 13% der Patienten mit später, aber kein Patient mit früher Operation entwickelte im Intervall eine akute Pankreatitis.

Kommentar: Diese Daten untermauern die Ergebnisse einer früher bereits vorgestellten Arbeit (vgl. Gastro Update 2005): Nach biliärer Pankreatitis treten in einem erheblichen Prozentsatz der Patienten Pankreatitis-Rezidive auf, wenn die Patienten nicht entweder cholezystektomiert oder zumindest sphinkterotomiert wurden. Eine Operation innerhalb der ersten zwei Wochen wurde auch in einer weiteren retrospektiven Studie im Hinblick auf ihre Kosteneffizienz bestätigt (17).

Rezidiv-Prophylaxe der akuten Alkohol-assoziierten Pankreatitis (18)

In einer prospektiven randomisierten Studie an 120 Patienten mit einer ersten Attacke einer Alkohol-assoziierten Pankreatitis wurde eine programmierte psychotherapeutische Intervention mit Besprechung des Grundproblems Alkoholkonsum verglichen mit einer Kontrollgruppe ohne Intervention. Diese Interventionen wurden alle 6 Monate durch entsprechend ausgebildetes Krankenpflegepersonal durchgeführt. Die Rezidivschübe der Pankreatitis wurden über einen Zweijahreszeitraum überwacht. Bei 5 Patienten aus der Gruppe mit wiederholter Intervention wurden insgesamt 9 Rezidive beobachtet, gegenüber 20 Attacken bei 13 Patienten in der Kontrollgruppe (P=0,04). Der Benefit der Interventionen ergab sich im übrigen erst nach Ablauf des ersten halben Jahres.

Kommentar: Ein wahrscheinlich prinzipiell lohnender Ansatz, der sich aber in einer anderen Population und anderen Gesundheitssystemen erst noch beweisen müsste.

3.1.4 Geschichtliches

Geschichte der akuten Pankreatitis (19)

Für den geschichtlich Interessierten empfiehlt sich ein kurzer, spannender historischer Abriss über die Geschichte der akuten Pankreatitis seit ihrer Erstbeschreibung durch den holländischen Anatomen Nicolas Tulp im Jahre 1652.

3.2 Post-ERCP-Pankreatitis

3.2.1 Risikofaktoren

Alkohol und Zigarettenrauchen als Risikofaktoren der ERCP-Pankreatitis (20)

Alkohol und Rauchen sind bekannte Noxen für den Pankreas. Ihre Rolle als Risikofaktoren der ERCP-Pankreatitis wurde nun in einer retrospektiven Fallkontrollstudie an 7.638 Patienten nach ERCP analysiert. N=123 (1,6%) entwickelten eine Post-ERCP-Pankreatitis und wurden mit 308 alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen verglichen. Patienten, die aktuell einen vermehrten Alkoholkonsum aufwiesen, hatten ein 4,7-faches Risiko der ERCP-Pankreatitis (P<0,0001). Dasselbe galt für chronische Raucher (OR 3,3; P<0,013). Darüber hinaus bestätigten sich weitere, bekannte Risikofaktoren, wie Verdacht auf Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (OR 3,7) und pankreatitische Sphinkterotomie (OR 5,9).

Kommentar: Alkohol und Rauchen sind neu identifizierte, unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Post-ERCP-Pankreatitis. Dies ist von klinischem Interesse sowie auch von Relevanz für die Planung zukünftiger Präventionsstudien.

3.2.2 Prävention

Metaanalyse: Kanülierung über Führungsdraht (21)

Eine Metaanalyse von 5 prospektiv randomisierten kontrollierten Studien erbrachte bei der gepoolten Analyse eine OR von 0,23 (95% CI: 0,13 – 0,41) für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis, gleichbedeutend mit einem stark protektiven Effekt der Kanülierung über Führungsdraht. Darüber hinaus ergab diese Technik eine signifikant höhere technische Erfolgsrate (85 vs. 75%; OR 2,05).

Kommentar: Führungsdraht-Technik ermöglicht demnach nicht nur eine leichtere Kanülierung, sondern würde hiernach auch zu einer fast 80%-igen Absenkung des Pankreatitisrisikos führen.

Nitroglyzerin (22,23,24,25)

Zwei randomisierte Studien sowie 2 Metaanalysen widmen sich (wieder einmal) dem vermuteten protektiven Effekt von Nitroglyzerin (Glyceryltrinitrat) zur Verhinderung der ERCP-Pankreatitis.

In einer kleinen Studie an 74 Patienten lag die Pankreatitisrate nach Nitro 8%, nach Placebo 25% (P=0,01) (22). Demgegenüber fand eine große europäische Multicenter-Studie an 14 Zentren und 806 randomisierten Patienten allenfalls einen protektiven Trend (Nitro 4,5%, Placebo 7,1%), mit einer relativen Risikoreduktion von 36% (P=0,11). Signifikante Unterschiede waren hier lediglich im Hinblick auf die Nebenwirkungen beobachtet worden: Kopfschmerzen (P<0,01) und Hypotonie (P=0,06) waren in der Nitro-Gruppe (23) deutlich gehäuft.

Auch zwei Metaanalysen erbrachten jeweils schwach positive Effekte, beide übereinstimmend mit einem relativen Risiko von 61%, d. h. eine Risikoreduktion um 39%. Die Folgerung aus beiden Metaanalysen ist zurückhaltend im Hinblick auf die praktische Empfehlung.

Kommentar: Ein schwacher protektiver Effekt von Nitroglyzerin zur Verhinderung der ERCP-Pankreatitis ist anzunehmen. Dieser ist aber wohl von nur marginaler Bedeutung, und eine generelle Empfehlung lässt sich aus den vorliegenden, nach wie vor etwas widersprüchlichen Daten nicht ableiten (vgl. Gastro Updates der letzten Jahre).

3.3 Pankreas divisum

3.3.1 Therapie des symptomatischen Pankreas divisum

Langzeitergebnisse nach Endotherapie bei symptomatischen Patienten (26,27)

In einer retrospektiven Analyse an 45 Patienten mit symptomatischem Pankreas divisum fand sich bei einem medianen Follow-up von 43 Monaten bei Patienten mit rezidivierender akuter Pankreatitis eine primäre Erfolgsrate der Endotherapie von 53%, bei chronischer Pankreatitis aber nur bei 18%.

Generell sprachen jüngere Patienten signifikant schlechter an als ältere (P<0,0001).

Kommentar: Diese Serie stützt die in den letzten Jahren im Gastro Update vorgestellten Daten: Bei chronischer Pankreatitis spielt das Pankreas divisum für Beschwerden wahrscheinlich nur eine geringe Rolle und stellt insbesondere kein erfolgversprechendes endotherapeutisches Substrat dar (Minor-Papillotomie). Demgegenüber ist die Chance bei rezidivierender akuter Pankreatitis auf eine Dauerremission nach Endotherapie gut. Diese Interpretation wird auch durch eine systematische Übersicht bestätigt (27).

3.4 Autoimmunpankreatitis

3.4.1 Diagnostik

Die Autoimmunpankreatitis manifestiert sich zum einen mit klinischen bildgebenden Zeichen, die die Unterscheidung insbesondere gegenüber einem Pankreaskarzinom schwierig machen können. Andererseits finden sich aber gehäuft auch extrapankreatische Veränderungen, insbesondere im Bereich der Gallengänge, die oft Hinweise auf die nicht-maligne Genese ergeben können. Mehrere Arbeiten haben sich mit der diagnostischen Zuordnung beschäftigt.

Helicobacter-negative Ulcera bei Autoimmunpankreatitis (28)

Die gastroskopischen Befunde bei 40 Patienten mit Autoimmunpankreatitis wurden verglichen mit denen bei 113 Patienten mit chronischer Pankreatitis anderer Genese. Bei 22% der Patienten mit Immunpankreatitis fanden sich Magengeschwüre, hingegen nur bei 4% der Kontrollgruppe (P=0,001). Diese Prävalenz war unabhängig vom Helicobacter-Status. Duodenalgeschwüre waren demgegenüber in beiden Gruppen ähnlich prävalent.

Kommentar: Helicobacter-negative Magengeschwüre sind möglicherweise eine weitere extrapankreatische Manifestation der Autoimmunpankreatitis.

Unterschiede zwischen der fokalen und der diffusen Form der Autoimmunpankreatitis (29*)

Eine Serie von 87 konsekutiven Patienten mit Autoimmunpankreatitis, die über einen 13-Jahreszeitraum diagnostiziert worden waren, wurde retrospektiv analysiert. Eine fokale Form war in 63%, ein diffuser Typ in 37% vorhanden. Bei 30% lag eine begleitende Colitis ulcerosa als häufigste Assoziation anderer Autoimmunerkrankungen vor. Erhöhte Serumkonzentrationen von IgG4 waren bei 66% der fokalen, aber nur bei 27% der diffusen Befallsmuster nachweisbar (P=0,006). Alle Patienten sprachen auf Kortikosteroide an, Rezidive traten in 25% der Fälle auf (fokale Form: 33%, diffuse Form: 12%; P=0,04). Rezidive waren häufiger bei Rauchern (41 vs. 15%; P=0,01) und bei erhöhtem IgG4 (50 vs. 12%, P=0,009).

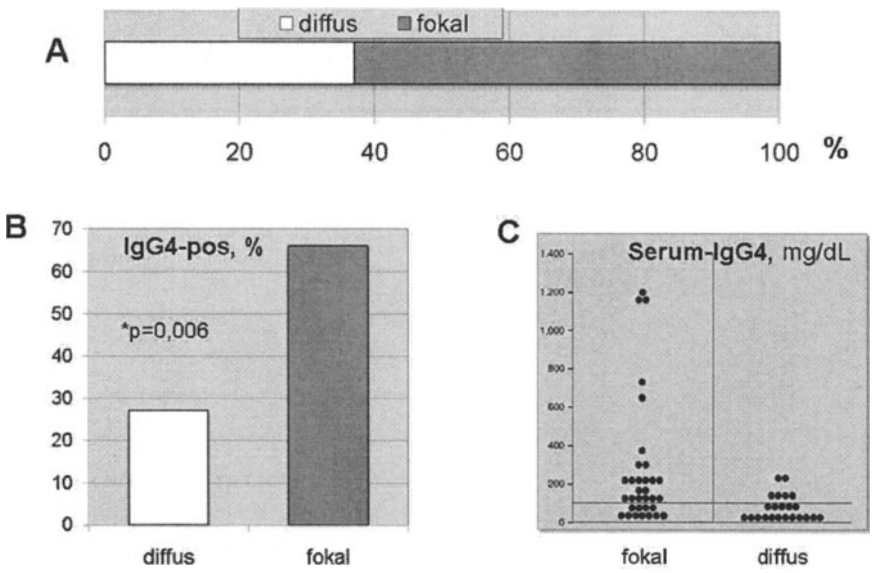


Abb. 5 A-C: Typische Unterschiede zwischen der fokalen und der diffusen Form der Autoimmunpankreatitis. A: Häufigkeitsverteilung: die diffuse Form betrifft ca 1/3, die fokale Form ca 2/3 der Erkrankungen; B: weniger als 30% der diffusen, aber fast 70% der fokalen Form weisen ein pathologisch erhöhtes Serum-IgG4 auf; C: Entsprechend sind starke IgG4-Erhöhungen mit der fokalen Form assoziiert (29) - Frulloni L et al, Am J Gastroenterol 2009;104:2288-94

Kommentar: Auch diese Arbeit untermauert den Eindruck, dass sich die fokale und die diffuse Form der Autoimmunpankreatitis in mehrfacher Hinsicht unterscheiden, sowohl in Bezug auf die klinischen und laborchemischen Manifestation, als auch im Hinblick auf ihren Verlauf.

Abgrenzung zum Pankreaskarzinom (30,31)

Zur Entwicklung einer diagnostischen Strategie zur Differentialdiagnose wurden CT-Befunde, Serum-IgG4, histologische Befunde sowie das Ansprechen auf Steroide zwischen 48 Patienten mit Autoimmunpankreatitis und 100 Patienten mit Pankreaskarzinom verglichen. Auch diese Ergebnisse bestätigen, dass sich mittels Bildgebung die diffuse Form sicher vom Pankreaskarzinom unterscheiden lässt, dass aber bei der fokalen Form Schwierigkeiten bestehen, deren Auflösung im Zweifelsfall einer Biopsie und/oder einer probatorischen Kortikosteroidtherapie, in unklaren Fällen sogar der chirurgischen Resektion bedarf (30). Eine weitere, kleinere Studie bestätigt diese Ergebnisse im Trend (31).

Kommentar: Die Differentialdiagnose zwischen fokaler Autoimmunpankreatitis und Karzinom bleibt schwierig. Am überzeugendsten erscheint nach wie vor das (klare!) ex-juvantibus-Ansprechen auf einen Steroidstoß.

Differentialdiagnose fokale Immunpankreatitis vs. Pankreaskarzinom: hilft der Nachweis von K-ras-Mutationen? (32)

In einer kleinen Serie der Arbeitsgruppe von Kamisawa waren K-ras-Mutationen im Pankreassaft und/oder in Gewebeproben bei allen Patienten mit Autoimmunpankreatitis nachweisbar.

Kommentar: Sollten sich derartige Befunde bestätigen, so ergibt sich hieraus einerseits, dass die Analyse von K-ras-Mutationen ohne jeden differential-

diagnostischen Wert ist, sowie andererseits, dass aber umgekehrt die Autoimmunpankreatitis eine Präkanzerose sein könnte.

3.4.2 Management

Klinische Präsentation und Management des Rezidivs der Immunpankreatitis (33,34)

In einer Follow-up-Studie zu einer bereits vor zwei Jahren publizierten Serie (vgl. Gastro Update 2008) wurden 28 Patienten, die auf Steroidtherapie angesprochen hatten, nachuntersucht. 13 der 23 Patienten mit begleitender Autoimmuncholangitis (57%) hatten ein Rezidiv erlitten, aber keiner der 5 Patienten mit isoliertem Pankreasbefall (P=0,04). Ein erneutes Ansprechen mit Steroiden wurde erzielt, 10 dieser Patienten blieben in Remission unter einer Azathioprin-Monotherapie (Follow-up allerdings nur 1 – 27 Monate) (33).

In einer weiteren Serie an 26 Patienten wurden ähnliche Ergebnisse erhoben: Rezidive erlitten vor allem die Patienten mit extrapankreatischen Co-Manifestationen; diese wurden generell erfolgreich mit einer Kombination aus Kortikosteroiden und Azathioprin, in Einzelfällen auch mit Methotrexat erfolgreich behandelt (34).

Kommentar: Patienten mit begleitender Cholangitis haben einen schwereren Verlauf und ein höheres Rezidivrisiko. Azathioprin ist bei vielen Patienten eine effektive Erhaltungstherapie. Als Reservemedikament scheint auch Methotrexat zu den Alternativen zu zählen.

Japanische revidierte Leitlinien (35)

Die japanischen Leitlinien zum Management der Autoimmunpankreatitis wurden vorgestellt. Diese sind aber wegen der unterschiedlichen Manifestationen der Krankheit in Japan gegenüber Europa und/oder USA nicht unmittelbar auf unsere Verhältnisse zu übertragen.

3.5 Chronische Pankreatitis

3.5.1 Ätiologie

CFTR-Mutationen und -Polymorphismen (36)

In den letzten Jahren wurden vermehrt Hinweise berichtet, nach denen Varianten im CFTR-Gen mit einer gesteigerten endogenen Prädisposition für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis vergesellschaftet sind (vgl. Gastro Update 2009). In der vorliegenden Studie wurden 3 Patientengruppen verglichen: Alkoholische chronische Pankreatitis (N=68; Gruppe A); gematchte Alkoholiker ohne Pankreas- oder Leberschädigungen (N=68; Gruppe B); gesunde Kontrollpersonen (N=104; Gruppe C). Es fand sich eine verminderte Prävalenz des T5/T7-Genotyps bei Gruppe B (2,9%) im Vergleich zu den Gruppen A (11,8%) und C (5,8%; P=0,04). Umgekehrt war die Haplotyp-Kombination (TG)10-T7/(TG)11-T7 häufiger in den Gruppen B (24%) und C (20%) als in Gruppe A (7%; P=0,008).

Kommentar: Diese interessanten Daten weisen darauf hin, dass Individuen mit dem T5/T7-Genotyp ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis haben, wenn sie einem verstärkten Alkoholkonsum unterliegen. Demgegenüber scheint die Haplotyp-Kombination (TG)10-T7/(TG)11-T7 eher protektiv zu wirken.

Zigarettenrauchen (37*,38*)

Eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie aus Dänemark schloss 18.000 Personen für ein Follow-up von 20 Jahren ein. 235 Patienten mit Pankreatitis wurden während dieses Follow-ups identifiziert. Es fand sich sowohl für die akute wie auch insbesondere für die chronische Pankreatitis eine dosisabhängige Korrelation mit dem Zigarettenkonsum. Dieses Risiko war mehr als doppelt so hoch als das Risiko in Folge des Alkoholkonsums. Insgesamt waren ca. 46% der Fälle mit Pankreatitis dem Rauchen als unabhängigen ätiologischen Faktor zuzuordnen (**37***)

In einer amerikanischen prospektiven Studie wurden 540 Patienten mit chronischer Pankreatitis, 460 Patienten mit rezidivierender akuter Pankreatitis sowie nahezu 700 Kontrollen über einen Sechsjahreszeitraum analysiert. Hierbei zeigte sich, dass nur das schwere Trinken (mindestens 5 Drinks pro Tag) mit einem 3,1-fachen Risiko für eine chronische Pankreatitis assoziiert war. Zigarettenrauchen war ein unabhängiger, ebenfalls dosisabhängiger Risikofaktor sowohl für die chronische Pankreatitis als auch für die rezidivierende akute Pankreatitis (**38***).

Kommentar: Rauchen ist ein mindestens ebenso starker, möglicherweise sogar stärkerer ätiologischer bzw. pathogenetischer Faktor wie Alkoholkonsum für die Entwicklung der chronischen (wie auch der rezidivierenden akuten!) Pankreatitis. Die Beendigung des Zigarettenkonsums ist somit eine wichtige Komponente der Therapie.

3.5.2 Diagnostik

„Pankreaslipomatose“ (39,40)

Zwei Studien bestätigen, dass die im Ultraschall häufig nachgewiesene „Pankreaslipomatose“ möglicherweise eine Ultraschall-Manifestation des metabolischen Syndroms darstellen könnte. Hinweise auf eine pathogenetische Bedeutung für das Pankreas selbst fanden sich in diesen beiden Studien nicht (vgl. auch Kapitel Ultraschall/Prof. Gebel).

Kommentar: Bemerkenswerterweise haben frühere Studien ja keine Hinweise darauf ergeben, dass es sich bei der Pankreaslipomatose um eine echte Fettvermehrung im Pankreas handelt (vgl. frühere Gastro Updates).

Funktionsdiagnostik: 13C-Triglycerid-Atemtest (41)

In einer sehr kleinen Serie bestätigte sich der Eindruck, dass der 13C-Mixed-Triglycerid-Atemtest auch für die Messung der Pankreasfunktion nach Pankreaschirurgie geeignet ist.

Kommentar: Leider fehlt trotz vieler kleiner Studien immer noch die große überzeugende Validierungsstudie zu diesem viel versprechenden Test.

3.5.3 Schmerztherapie

Antioxidantien (42*)

Trotz vieler kontroverser Befunde ist die These, dass oxidativer Stress eine pathophysiologische Rolle bei der chronischen Pankreatitis und insbesondere bei der Schmerzgenese spielt, nicht unterzukriegen. In einer prospektiven Placebo-kontrollierten Studie wurde der Effekt von Antioxidantien bei 127 Patienten mit schmerzhafter chronischer Pankreatitis untersucht. Hierbei waren die Antioxidantien dem Placebo in folgenden Parametern signifikant überlegen: Rückgang der schmerzhaften Tage pro Monat (7,4 ± 6,8 vs. 3,2 ± 4; P<0,001); Rückgang des Analgetikaverbrauchs (Tabletten pro Monat): 10,5 ± 11,8 vs. 4,4 ± 5,8; P=0,001; Anteil der komplett schmerzbefreiten Patienten: 32% vs. 13%; P=0,009.

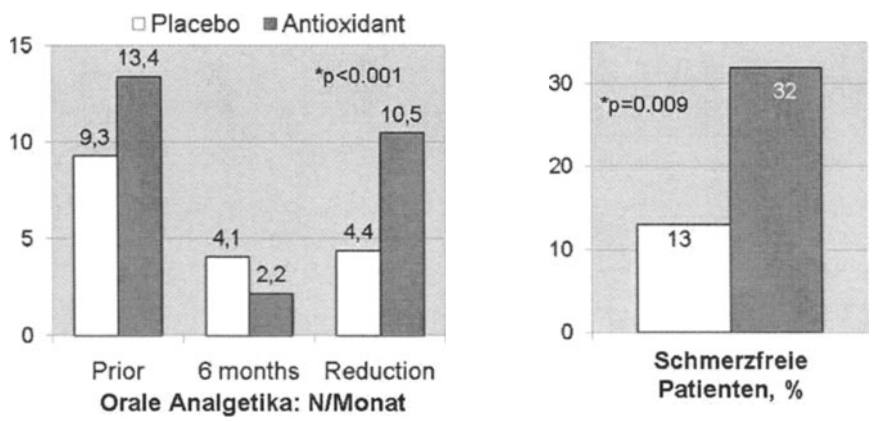


Abb. 6: Antioxidantien bei chronischer Pankreatitis:
Links: Analgetikabedarf (Zahl der oralen Applikationen/ Monat
Rechts: Prozentualer Anteil der Patienten mit vollständiger Schmerzfreiheit (42)
- Bhardwaj P et al, Gastroenterology 2009;136:149-59

Kommentar: Oxidative Mechanismen dürften mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Rolle bei der Genese der akuten Pankreatitis und ihrem weiteren Verlauf spielen (vgl. auch die Rolle des Zigarettenrauchens, wie oben dargestellt); vor diesem Hintergrund hat dieser Therapieansatz einen gewissen Charme. Die Daten lassen zumindest vermuten, dass ein adjuvanter Effekt zu erzielen sein könnte. Da diese Substanzen zumindest keine schweren Nebenwirkungen auslösen dürften, wäre ihr Einsatz bei schmerzhafter chronischer Pankreatitis in Ergänzung zu anderen Maßnahmen einen Therapieversuch wert.

Endosonographische Plexus-Zöliakus-Blockade (43, 44)

In einer randomisierten Studie wurden 56 Patienten mit schmerzhafter chronischer Pankreatitis entweder endosonographisch oder perkutan behandelt. Hierbei wurde mit endosonographisch geführter Plexus-Blockade eine Verbesserung der Schmerzen in 70%, in der Perkutan-Gruppe nur in 30% beobachtet (P=0,04) (43).

In einer weiteren Serie, in der insgesamt 160 Patienten, die zur Plexus-Blockade zugewiesen worden waren, eingeschlossen wurden, fand sich ein

signifikant besseres Abschneiden nach bilateraler Plexus-Blockade im Vergleich zur alleinigen zentralen Blockade: prozentuale Schmerzbefreiung 70 vs. 46% (P=0,0016) (44).

Kommentar: Die endosonographisch geführte Plexus-Zöliakus-Blockade ist die Methode der Wahl für die Therapie medikamentös refraktärer Schmerzen bei chronischer Pankreatitis (ebenso wie bei einem Pankreaskarzinom). Hierbei ist der bilaterale Verabreichungsweg eindeutig zu bevorzugen.

Intrathekale Infusionspumpe (45)

Für Patienten mit therapierefraktären Beschwerden bleibt als Methode der letzten Wahl noch die intraspinale Dauerinfusion von Opiaten. Dies wurde in einer Serie an 13 Patienten analysiert, und zwar vor Therapie, nach einem Jahr sowie zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups. Zu diesen drei Zeitpunkten entwickelte sich der Schmerzscore wie folgt: 3,8 ± 0,9; 2,7 ± 1,9 (P<0,01); 0,8 ± 2,1 (P<0,01). Die mediane Analgetikadosis (in Morphinsulfat-Äquivalenten) war vor und ein Jahr nach Intervention 373 vs. 40 mg (P<0,01). Vier der 13 Patienten entwickelten ernsthafte Komplikationen: Meningitis, Liquorleck mit konsekutiver Laminektomie; cerebrospinaler Abszess; Enzephalitis.

Kommentar: Bei durch andere Verfahren nicht ausreichend behandelbaren Patienten mit schwersten chronischen Schmerzen könnte die intrathekale Infusionspumpe eine effektive, allerdings komplikationsbehaftete Methode der letzten Wahl sein.

Radiotherapie (46)

Für schwere refraktäre Schmerzen bei chronischer Pankreatitis könnte auch eine einmalige gezielte Bestrahlung des Pankreas mit einer Strahlendosis von 8Gy eine Alternative darstellen: In einer Serie an 15 konsekutiven Patienten wurde nach dieser Dosis in einem Follow-up von median 39 Monaten (4 – 72 Monate) gezeigt, dass 12 der 15 Patienten mit einem deutlichen Rückgang der Schmerzen bzw. Schmerzschübe reagiert hatten. Ein Patient benötigte eine zweite Dosis ein Jahr nach der ersten Bestrahlung, blieb im Anschluss aber für 50 Monate beschwerdefrei. 2 Patienten sprachen auf die Strahlentherapie nicht an. Bei 3 Patienten kam es nach Strahlentherapie zu einer signifikanten Verschlechterung der exokrinen und/oder endokrinen Pankreasfunktion. Die Gruppe der Responder (13 der 15 Patienten) nahmen zwischen 4 und 20 kg an Körpergewicht zu, die Lebensqualität (EuroQol) stieg von 0,58 auf 0,86 hoch signifikant an (P<0,001).

Kommentar: Eine einmalige Niedrigdosis-Bestrahlung des Pankreas könnte bei refraktären Patienten und ohne Nachweis lokaler Komplikationen als Schmerzursache eine sinnvolle therapeutische Option darstellen.

3.5.4 Exokrine Pankreasinsuffizienz

Exokrines und endokrines Parenchym bei chronischer Pankreatitis (47)

In einer pathologischen Studie wurde Pankreasgewebe von 43 Patienten mit chronischer Pankreatitis und von 27 Kontrollen immunhistochemisch und morphometrisch untersucht. Das Volumen des Organs betrug 65 ± 4 ml bei den Patienten im Vergleich zu 82 ± 7 bei den Kontrollen. Hiervon nahmen die

Beta-Zellen 0,7 ± 0,08% bei den Pankreatitis-Patienten, aber 1,0 ± 0,08% bei den Kontrollen ein (P=0,017); demgegenüber gab es keinen Unterschied beim Anteil der Alpha-Zellen. Bei den Patienten war der Anteil der apoptotischen Azinuszellen im Vergleich mit den Kontrollen 10-fach gesteigert (P<0,0001).

Kommentar: Patienten mit chronischer Pankreatitis haben ein mehr als 20% reduziertes Pankreasvolumen, wobei der relative Anteil der Beta-Zellen noch einmal um 29% niedriger liegt. Der höhere Anteil der apoptotischen Azinuszellen lässt vermuten, dass der Parenchymschaden bei der chronischen Pankreatitis hauptsächlich das exokrine Gewebe betrift.

Pankreasenzymsubstitution bei Kleinkindern mit exokriner Insuffizienz durch Mukoviszidose (48)

In einer kleinen Serie an 12 Kleinkindern unter 2 Jahren mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) erhielten diese ein spezielles säureresistentes Minimikrosphären-Präparat zur Behandlung ihrer Pankreasinsuffizienz unter reduzierter Fettabsorption (Creon for Children). Nach 2 Wochen war der Fettabsorptions-Koeffizient von 58 auf 85% gestiegen (P=0,001); die Stuhlausscheidung hatte von 13,3 auf 5,3 g/Tag abgenommen (P=0,001), der mittlere Fäkal-Energieverlust von 239 auf 138 (P=0,018). Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Kommentar: Was für Erwachsene und größere Kinder funktioniert, gilt auch für Kleinkinder: Kreon ist effektiv und nebenwirkungsarm bei der Behandlung der schweren exokrinen Pankreasinsuffizienz.

3.6 Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN)

Maligne vs benigne IPMN: Endosonographische Differenzierung (49)

In einer Serie an 87 resezierten IPMNs, wurden die präoperativen endosonographischen Befunde mit dem histologischen Ergebnis verglichen. Es zeigte sich, dass der endosonographische Nachweis von intramuralen Knötchen den höchsten prädiktiven Wert für das Vorliegen von Malignität aufwies (OR 10,8; 2,8 – 56). Die Wahrscheinlichkeit der Malignität lag bei Nachweis größerer Knötchen um 90%. Darüber hinaus bestätigte sich, dass symptomatische IPMN mehr als 4-mal häufiger maligne sind als asymptomatische.

Kommentar: Der Nachweis intramuraler Knötchen ist einer der stärksten Hinweise auf das Vorliegen eines IPM-Karzinoms und stellt in aller Regel eine dringliche OP-Indikation dar.

Diagnostischer Wert der Pankreassaft-Analyse (50)

In einer kleineren retrospektiven Studie bestätigte sich der Wert der CEA-Konzentration im Saft bzw. in der Zystenflüssigkeit zur Abgrenzung neoplastischer und nicht-neoplastischer Läsionen; in der vorliegenden Studie lag der Cutoff bei 200 ng/ml; die Sensitivität für maligne IPMN lag bei 90%, die Spezifität bei 71%. Ähnlich gut schnitt in dieser Studie das CA 72.4 ab (Sensitivität 88%, Spezifität 73%).

Kommentar: Erhöhungen von CEA und CA 72.4 in der Pankreaszystenflüssigkeit haben einen zusätzlichen diagnostischen Wert bei der Differentialdiagnose von benignen und malignen IPMN. In den Studien differieren allerdings die vorgeschlagenen Cutoff-Werte erheblich, sodass in der „Grauzone", die beim CEA zwischen 150 und 800 ng/ml zu liegen scheint, die Aussage schwammig bleibt. Bei Werten über 1000 ng/ml ist allerdings Malignität anzunehmen.

Häufung von extrapankreatischen Karzinomen beim IPMN (51)

In der Vergangenheit wurde schon gezeigt, dass IPMN mit einer Häufung von extrapankreatischen Tumoren ebenso wie dem duktalen Pankreaskarzinom vergesellschaftet sind. Dies wurde in einer weiteren Fallkontrollstudie an 178 Patienten mit reseziertem IPMN bestätigt: Extrapankreatische Karzinome wurden in 17% der Patienten, aber nur in 8% der Kontrollen detektiert (P=0,003). Allerdings war die Prävalenz der häufigsten Tumoren in beiden Gruppen praktisch identisch (Mammakarzinom 30%, Prostatakarzinom 10%, kolorektales Karzinom 10%); die Unterschiede fanden sich eher in selteneren Tumoren.

Kommentar: Patienten mit IPMN haben zwar offenbar ein höheres Malignitätsrisiko im Vergleich mit gematchten Kontrollen, die ursprünglich vermuteten dramatischen Unterschiede haben sich aber in dieser Studie nicht in diesem Umfang bestätigt.

3.7 Pankreaskarzinom

3.7.1 Ätiologie

Rauchen und Trinken (52)

Sowohl Zigarettenrauchen wie Alkohol sind gesicherte Risikofaktoren für das exokrine Pankreaskarzinom. In einer umfangreichen Studie an mehr als 29.000 Patienten mit histologisch gesichertem Adenokarzinom des Pankreas zeigte sich, dass Raucher, vor allem in Verbindung mit gleichzeitigem Alkoholkonsum, ein signifikant früheres Auftreten ihres Pankreaskarzinoms erlebten als Nichtraucher bzw. Nichttrinker; insgesamt traten die Tumoren in dieser Gruppe um ca. 10 Jahre früher auf als bei dem Vergleichkollektiv.

Kommentar: Zigarettenrauchen, insbesondere verbunden mit Alkoholkonsum, ist ein Risikofaktor für ein früheres Auftreten eines Pankreaskarzinoms

Übergewicht und Diabetes (53,54,55)

Drei Studien bestätigen, dass Übergewicht vor allem in Verbindung mit Diabetes (vermutlich über die Insulinresistenz) das Risiko für ein Pankreaskarzinom steigert:

In einer Fall-Kontroll-Studie an 841 Patienten mit Pankreaskarzinom und 754 gesunden Kontrollpersonen war leichtes Übergewicht (BMI 25 – 30) mit einem 1,7-fachen Risiko, Adipositas (BMI >30) sogar mit einem 2,6-fachen Risiko für

das Pankreaskarzinom verknüpft. Das Risiko wurde durch Zigarettenrauchen weiter signifikant gesteigert (53).

Eine weitere Studie an 736 Patienten und 1.875 Kontrollen zeigte, dass der Nüchternblutzucker vor der Diagnosestellung des Pankreaskarzinoms progressiv ansteigt, beginnend bis zu 2 Jahre vor der Diagnose des Karzinoms (54).

Andererseits wurde bei 973 Patienten mit Karzinom und 863 Kontrollpersonen gezeigt, dass die Einnahme von Metformin zu einer signifikanten Risikosenkung für das Pankreaskarzinom führt (OR 0,38; 0,22 – 0,69; P=0,001). Umgekehrt steigerten Insulin oder Insulin-Sekretagoga das Risiko des Pankreaskarzinoms signifikant im Vergleich mit Diabetikern, die ohne Insulin/Insulin-Sekretagoga behandelt wurden (55).

Kommentar: Übergewicht und/oder Diabetes, insbesondere in Verbindung mit Insulin- oder Insulin-Sekretagoga-Therapie, sind mit einem deutlich gesteigerten Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms verknüpft. Hohe Blutzuckerspiegel können hierbei aber auch umgekehrt ein Frühsymptom eines okkulten Pankreaskarzinoms sein (vgl. auch Gastro Updates 2007 – 2009). Umgekehrt bewirkt Metformin eine Senkung des Karzinomrisikos.

Karzinom-Prävention durch „gesunde" Ernährung? (56)

In einer prospektiven europäischen Ernährungsstudie an über 520.000 Patienten aus den Ländern wurden 555 Patienten mit Pankreaskarzinom nach einem mittleren Follow-up von 9 Jahren identifiziert. Der Gemüse- und Obstkonsum war hierbei nicht mit dem Pankreaskarzinom assoziiert, weder in Kombination noch separat.

Kommentar: Enttäuschende (oder beruhigende?) Ergebnisse: auch eine „gesunde" Ernährung mit viel Obst und Gemüse scheint zumindest das Pankreaskarzinom nicht verhindern zu können.

3.7.2 Diagnostik

Stellenwert der Endosonographie bei Personen mit hohem Karzinomrisiko (57,58,59)

Über 10% der Pankreaskarzinome haben einen hereditären Hintergrund. In einer Studie an 44 Individuen (32 – 50 Jahre), die unter einem hohen familiären Pankreaskarzinomrisiko standen (Verwandte 1. Grades bei familiären Pankreaskarzinomen, Mutations-Träger bei entsprechenden Syndromen, Peutz-Jeghers-Syndrom etc.) wurden einem systematischen endosonographischen Screening unterzogen. Bei 3 Patienten (7%) wurden jeweils asymptomatische Raumforderungen im Pankreas entdeckt (15 – 50 mm); nach Resektion bestätigten sich Adenokarzinome. Bei 7 Individuen entdeckte die EUS Seitengang-IPMN.

Zwei Studien einer Arbeitsgruppe bestätigten hierbei den zusätzlichen diagnostischen Wert der endosonographisch geführten Feinnadelaspiration bei unklaren pankreatischen Raumforderungen (58,59).

Kommentar: Die drei Studien bestätigen den hohen diagnostischen Stellenwert der Endosonographie, sowohl beim Screening bei Patienten unter hohem

Tumorrisiko ebenso wie zur differentialdiagnostischen Abklärung unklarer Pankreasraumforderungen unter Zuhilfenahme der Feinnadelaspiration.

3.7.3 Therapie

Neoadjuvante Chemotherapie (60)

In einer Phase-II-Studie erhielten Patienten mit resektablem, zytologisch gesichertem Adenokarzinom des Pankreaskopfes präoperativ 4 Zyklen Gemcitabin (1 g/m^2) und Cisplatin (50 mg/m^2). Vor und nach neoadjuvanter Therapie fanden Staging und Restaging mit Röntgen-Thorax, Abdomen-CT, PET-CT, Endosonographie und Laparoskopie statt. 24 der 28 Patienten wurden danach operiert. Die chirurgische Morbidität war niedrig (1 Pankreasfistel, keine Mortalität). Das Gesamt-Überleben lag bei 27 Monaten, das krankheitsfreie Überleben bei 9 Monaten. Diese Ergebnisse korrelierten nicht mit dem histologischen Ansprechen (54%) und zytopathischen Effekten (83%) sowie einem Rückgang des Tumorstoffwechsels.

Kommentar: Diese Ergebnisse sind nicht überzeugend. Immerhin: Die präoperative neoadjuvante Chemotherapie verschlechterte nicht das Resultat der Resektion.

Palliation mit Bevacizumab plus Gemcitabin plus Erlotinib beim metastasierten Pankreaskarzinom (61)

In einer randomisierten Phase-III-Studie an 607 Patienten wurde der Zusatz von Bevacizumab zu einer Standardtherapie mit Gemcitabin und Erlotinib gemessen. Das mediane Überleben lag in beiden Gruppen bei ca. 6 – 7 Monaten (nicht signifikant). Das progressionsfreie Überleben war jedoch unter Bevacizumab signifikant um ca. 27% verbessert (P=0,002).

Kommentar: Die aufwendige und nebenwirkungsreiche Zugabe von Bevacizumab zur Standardtherapie verbesserte die Überlebensspanne der Patienten nicht. Ein kleiner Vorteil beim progressionsfreien Überleben rechtfertigt den Aufwand nicht.

3.8 Neuroendokrine Tumoren (GEP-NET)

Metastasierter neuroendokriner Midgut-Tumor: Effekt von Octreotid LAR (62)

85 therapienaive Patienten wurden für Octreotid LAR 30 mg i. m. pro Monat oder Placebo randomisiert. Die Zeit bis zur Tumorprogression war 14,3 Monate unter Octreotid, 6 Monate unter Placebo (P=0,00007). Nach 6 Monaten war eine „stable disease" bei 67% der Verum- und 37% der Placebo-Patienten vorhanden. Das Gesamtüberleben war um knapp 20% verbessert (nicht signifikant).

Kommentar: Octreotid LAR verlängert die Zeit bis zur Tumorprogression signifikant bei metastasiertem Midgut-NETs. Dieses Therapieregime stellt somit eine wertvolle Therapieoption bei diesen Erkrankungen dar.

3.9 Literatur

1. Gooding I, Bradley E, Puleston J, et al. Symptomatic pancreatitis in patients with cystic fibrosis. The American journal of gastroenterology 2009;104:1519-23.

2. **Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. Gut 2008;57:1698-703.**

3. **Singh VK, Wu BU, Bollen TL, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology 2009;104:966-71.**

4. **Layer P. A simple index on the day of admission which predicts outcome in acute pancreatitis. Gut 2008;57:1645-6.**

5. **Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. Gastroenterology 2009;137:129-35.**

6. **Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, et al. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology 2009;104:164-70.**

7. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, et al. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. Surgery 2009;146:72-81.

8. **Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, et al. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:702-5; quiz 607.**

9. **Sathiaraj E, Murthy S, Mansard MJ, et al. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:777-81.**

10. **van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. Ann Surg 2009;250:68-75.**

11. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. Br J Surg 2009;96:267-73.

12. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, et al. Outcomes of intra-abdominal fungal vs. bacterial infections in severe acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology 2009;104:2065-70.

13. Jafri NS, Mahid SS, Idstein SR, et al. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Am J Surg 2009;197:806-13.

14. Gardner TB, Chahal P, Papachristou GI, et al. A comparison of direct endoscopic necrosectomy with transmural endoscopic drainage for the treatment of walled-off pancreatic necrosis. Gastrointest Endosc 2009;69:1085-94.

15. Seifert H, Biermer M, Schmitt W, et al. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). Gut 2009;58:1260-6.

16. Nebiker CA, Frey DM, Hamel CT, et al. Early versus delayed cholecystectomy in patients with biliary acute pancreatitis. Surgery 2009;145:260-4.

17. Monkhouse SJ, Court EL, Dash I, et al. Two-week target for laparoscopic cholecystectomy following gallstone pancreatitis is achievable and cost neutral. Br J Surg 2009;96:751-5.

18. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, et al. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2009;136:848-55.

19. Pannala R, Kidd M, Modlin IM. Acute pancreatitis: a historical perspective. Pancreas 2009;38:355-66.

20. Debenedet AT, Raghunathan TE, Wing JJ, et al. Alcohol use and cigarette smoking as risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:353-8e4.

21. Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM, et al. Can a wire-guided cannulation technique increase bile duct cannulation rate and prevent post-ERCP pancreatitis?: A meta-analysis of randomized controlled trials. The American journal of gastroenterology 2009;104:2343-50.

22. Hao JY, Wu DF, Wang YZ, et al. Prophylactic effect of glyceryl trinitrate on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial. World J Gastroenterol 2009;15:366-8.

23. Nojgaard C, Hornum M, Elkjaer M, et al. Does glyceryl nitrate prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Gastrointest Endosc 2009;69:e31-7.

24. Bai Y, Xu C, Yang X, et al. Glyceryl trinitrate for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Endoscopy 2009;41:690-5.

25. Bang UC, Nojgaard C, Andersen PK, et al. Meta-analysis: Nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:1078-85.

26. Borak GD, Romagnuolo J, Alsolaiman M, et al. Long-term clinical outcomes after endoscopic minor papilla therapy in symptomatic patients with pancreas divisum. Pancreas 2009;38:903-6.

27. Liao Z, Gao R, Wang W, et al. A systematic review on endoscopic detection rate, endotherapy, and surgery for pancreas divisum. Endoscopy 2009;41:439-44.

28. Chang MC, Chang YT, Wei SC, et al. Autoimmune pancreatitis associated with high prevalence of gastric ulcer independent of Helicobacter pylori infection status. Pancreas 2009;38:442-6.

29. Frulloni L, Scattolini C, Falconi M, et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. The American journal of gastroenterology 2009;104:2288-94.

30. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1097-103.

31. Chang WI, Kim BJ, Lee JK, et al. The clinical and radiological characteristics of focal mass-forming autoimmune pancreatitis: comparison with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Pancreas 2009;38:401-8.

32. Kamisawa T, Tsuruta K, Okamoto A, et al. Frequent and significant K-ras mutation in the pancreas, the bile duct, and the gallbladder in autoimmune pancreatitis. Pancreas 2009;38:890-5.

33. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1089-96.

34. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. The American journal of gastroenterology 2009;104:2295-306.

35. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. Pancreas 2009;38:849-66.

36. da Costa MZ, Guarita DR, Ono-Nita SK, et al. CFTR polymorphisms in patients with alcoholic chronic pancreatitis. Pancreatology 2009;9:173-81.

37. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, et al. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. Archives of internal medicine 2009;169:603-9.

38. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. Archives of internal medicine 2009;169:1035-45.

39. Al-Haddad M, Khashab M, Zyromski N, et al. Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study. Pancreas 2009;38:672-5.

40. Lee JS, Kim SH, Jun DW, et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. World J Gastroenterol 2009;15:1869-75.

41. Nakamura H, Morifuji M, Murakami Y, et al. Usefulness of a 13C-labeled mixed triglyceride breath test for assessing pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. Surgery 2009;145:168-75.

42. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterology 2009;136:149-59 e2.

43. Santosh D, Lakhtakia S, Gupta R, et al. Clinical trial: a randomized trial comparing fluoroscopy guided percutaneous technique vs. endoscopic ultrasound guided technique of coeliac plexus block for treatment of pain in chronic pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:979-84.

44. Sahai AV, Lemelin V, Lam E, et al. Central vs. bilateral endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block or neurolysis: a comparative study of short-term effectiveness. The American journal of gastroenterology 2009;104:326-9.

45. Kongkam P, Wagner DL, Sherman S, et al. Intrathecal narcotic infusion pumps for intractable pain of chronic pancreatitis: a pilot series. The American journal of gastroenterology 2009;104:1249-55.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text markiert (*) und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

46. Guarner L, Navalpotro B, Molero X, et al. Management of painful chronic pancreatitis with single-dose radiotherapy. The American journal of gastroenterology 2009;104:349-55.

47. Schrader H, Menge BA, Schneider S, et al. Reduced pancreatic volume and beta-cell area in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterology 2009;136:513-22.

48. Colombo C, Fredella C, Russo MC, et al. Efficacy and tolerability of Creon for Children in infants and toddlers with pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis: an open-label, single-arm, multicenter study. Pancreas 2009;38:693-9.

49. Ohno E, Hirooka Y, Itoh A, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasound findings of mural nodules. Ann Surg 2009;249:628-34.

50. Maire F, Voitot H, Aubert A, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: performance of pancreatic fluid analysis for positive diagnosis and the prediction of malignancy. The American journal of gastroenterology 2008;103:2871-7.

51. Baumgaertner I, Corcos O, Couvelard A, et al. Prevalence of extrapancreatic cancers in patients with histologically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a case-control study. The American journal of gastroenterology 2008;103:2878-82.

52. Brand RE, Greer JB, Zolotarevsky E, et al. Pancreatic cancer patients who smoke and drink are diagnosed at younger ages. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1007-12.

53. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. JAMA 2009;301:2553-62.

54. Pannala R, Leibson CL, Rabe KG, et al. Temporal association of changes in fasting blood glucose and body mass index with diagnosis of pancreatic cancer. The American journal of gastroenterology 2009;104:2318-25.

55. Li D, Yeung SC, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. Gastroenterology 2009;137:482-8.

56. Vrieling A, Verhage BA, van Duijnhoven FJ, et al. Fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. International journal of cancer 2009;124:1926-34.

57. Poley JW, Kluijt I, Gouma DJ, et al. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. The American journal of gastroenterology 2009;104:2175-81.

58. Krishna NB, LaBundy JL, Saripalli S, et al. Diagnostic value of EUS-FNA in patients suspected of having pancreatic cancer with a focal lesion on CT scan/MRI but without obstructive jaundice. Pancreas 2009;38:625-30.

59. Krishna NB, Mehra M, Reddy AV, et al. EUS/EUS-FNA for suspected pancreatic cancer: influence of chronic pancreatitis and clinical presentation with or without obstructive jaundice on performance characteristics. Gastrointest Endosc 2009;70:70-9.

60. Heinrich S, Schafer M, Weber A, et al. Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. Ann Surg 2008;248:1014-22.

61. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2009;27:2231-7.

62. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. J Clin Oncol 2009; 27:4656-4663

Late-Breaking-News vom

ASCO-GI-Oncology Symposium

1. Adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms

Resektables Pankreaskarzinom: Adjuvante Chemotherapie oder Radiochemotherapie?

Adjuvant chemotherapy versus chemoradiation therapy in resectable pancreatic cancer: Retrospective analysis from the VA Central Cancer Registry (VACCR) database. Subbiah S et al., Abstract Nr. 230

In einer retrospektiven Analyse von 742 Patienten, die in einem Zwölfjahreszeitraum einer kurativen Pankreasresektion wegen duktalem Karzinom unterzogen worden waren, hatte knapp die Hälfte eine Form von adjuvanter (postoperativer) Nachbehandlung erfahren: etwa ein Viertel eine adjuvante Chemotherapie, knapp zwei Drittel Radiochemotherapie und knapp 10% lediglich eine adjuvante Bestrahlung. Sowohl Chemotherapie wie auch Radiochemotherapie waren keiner Therapie signifikant überlegen. Umgekehrt war isolierte Bestrahlung mit einem noch schlechteren Ergebnis verbunden als keine adjuvante Therapie. Die mit Radiochemotherapie behandelten Patienten schnitten hierbei noch etwas besser ab als die nur chemotherapierten Patienten.

Kommentar: Auch diese Daten zeigen, dass nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms eine adjuvante Therapie mit einem Überlebensvorteil verbunden ist. Die in dieser Studie berichtete Überlegenheit der zusätzlichen Bestrahlung zur Chemotherapie ist allerdings unter dem Vorbehalt der im Analysezeitraum sehr uneinheitlichen chemotherapeutischen Protokolle zu sehen. Verglichen mit Ergebnissen einer modernen adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin wird hier kein Vorteil einer zusätzlichen Bestrahlung deutlich.

Weiterer Vorteil durch Gemcitabin-Erlotinib-Kombination?

Phase II trial of adjuvant gemcitabine and erlotinib for resected pancreatic cancer. Bao PQ et al., Abstract Nr. 224

In einer kleinen Phase II-Studie an 25 Patienten nach kurativer Pankreasresektion wegen Karzinom fanden sich unter einem adjuvanten Protokoll mit Gemcitabin (1,5 g/m^2 alle 14 Tage, für 4 Monate) plus Erlotinib (150 mg/Tag, für 12 Monate) ein medianes rezidivfreies Überleben von 21,5 Monaten, mit ein bzw. zwei Jahresraten des rezidivfreien Überlebens von 58 bzw. 31%. Das Ein- bzw. Zweijahres-Gesamtüberleben lag bei 82 bzw. 61%.

Kommentar: Die Aussage dieser Studie ist limitiert durch die fehlende Kontrollgruppe sowie die sehr kleine Fallzahl. Dennoch erscheinen diese Ergebnisse (gemessen an denen aus den Monotherapie-Studien) bemerkenswert günstig. Möglicherweise bietet diese Kombination eine weitere Verbesserung der adjuvanten Therapie, was aber noch durch größere, kontrollierte Untersuchungen geprüft werden muss.

2. Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

Prognose-Abschätzung durch Leitsymptome?

Predicting survival in advanced pancreatic cancer: The role of symptom clusters. Guptda D et al., Abstract Nr. 265

Aus einer Stichprobe von 564 Patienten mit Pankreaskarzinom wurden die Überlebensraten der Patienten mit den Leitsymptomen bei erster Krankenhausaufnahme korreliert. Hierbei zeigte sich, dass Patienten, die primär über ausgeprägte Schmerzen und/oder über Leistungsknick klagen, eine signifikant kürzere Überlebenszeit aufweisen.

Kommentar: Patienten mit Schmerzen und/oder Leistungsknick als Erst- und Leitsymptom eines Pankreaskarzinoms weisen eine signifikant kürzere Lebenserwartung auf als Patienten mit anderer klinischer Primärmanifestation.

Palliative Second-Line-Therapien

Second-line treatment in advanced pancreatic cancer. Sghaier Z et al., Abstract Nr. 268

In einer retrospektiven Analyse an 141 Patienten, die einer Chemotherapie wegen fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unterzogen worden waren, wurden 66 Patienten identifiziert, die eine Second-line-Chemotherapie erhalten hatten. Diese bestand aus unterschiedlichen Protokollen: Gemcitabin plus Oxaliplatin (27%), Leucovorin-Cisplatin (24%), Gemcitabin-Capecitabin (14%) sowie FOLFOX 4 (12%). Die Ansprechrate betrug 32%, knapp 5% mit einer partiellen partial response, der Rest stable disease. Die Nebenwirkungsraten waren akzeptabel. Die mediane Zeit zum Tumorprogress lag bei 2,3 Monaten, das mediane Gesamtüberleben bei knapp 10 Monaten.

Kommentar: Eine Second-line-Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom und Therapieversagen einer palliativen Chemotherapie kann eine im Einzelfall sinnvolle Option sein, welche die Überlebensrate nur unmaßgeblich, aber bei einer Untergruppe die Lebensqualität der verbleibenden Zeit relevant verbessern kann.

Erlotinib als Second-Line-Therapie?

A phase II study of erlotinib in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (APC) who are refractory to gemcitabine (G). Iyer RV et al., Abstract Nr. 258

In einer kleinen Phase II-Studie an 18 Patienten nach Gemcitabin-Versagen wurde gezeigt, dass hingegen Erlotinib-Monotherapie als Zweitlinien-Ansatz keine sinnvolle Option darstellt: die Ergebnisse unterschieden sich hinsichtlich Ansprechraten usw. nicht von Best Supportive Care, waren aber mit einer höheren Toxizität assoziiert.

Kommentar: Bei Patienten, die auf Gemcitabin nicht angesprochen haben, ist ein Umstellen auf Erlotinib-Mono nicht sinnvoll.

Prof. Dr. Dietmar Lorenz



Klinik für Allgemein- und
Viszeralchirurgie
Dr. Horst Schmidt Kliniken GmbH

Ludwig-Erhard-Straße 100
65199 Wiesbaden

dietmar.lorenz@hsk-wiesbaden.de
Tel.: +49 (611) 43-2090
Fax: +49 (611) 43-2233

Chirurgie:

Oberer GI-Trakt/Leber

- Ösophaguskarzinom
- Refluxkrankheit
- Achalasie
- Magenkarzinom
- Adipositas-Chirurgie
- Hepatozelluläres Karzinom
- Cholangiozelluläres Karzinom
- Leberresektion vs. Transplantation
- Metastasenchirurgie
- Minimalinvasive Chirurgie

4 CHIRURGIE : OBERER GI-TRAKT/LEBER

4.1 Ösophagus
4.1.1 EuroCare-4
4.1.2 PPIs verhindern Anastomosenstrikturen nach Ösophagusresektion
4.1.3 Kurz- und Langzeitvorteile der transhiatalen und der transthorakalen Ösophagusresektion
4.1.4 Selbst expandierende Stents
4.1.5 Merendino
4.1.6 Vorkommen von Lymphknotenmetastasen beim frühen (T1) Ösophaguskarzinom
4.1.7 OP, Chemo- und Radio-Chemotherapie
4.1.7.1 Operative Resektion vs. Radio-Chemotherapie
4.1.7.2 Präoperative Chemo- vs. Radio-Chemotherapie
4.1.7.3 Salvage Ösophagusresektion nach definitiver Radio-Chemotherapie
4.1.7.4 Patientenselektion nach neoadjuvanter Therapie
4.1.8 Lymphadenektomie beim Ösophaguskarzinom
4.1.9 Neue TNM-Klassifikation (UICC)

4.2 Reflux/Barrett
4.2.1 REFLUX Trail Group
4.2.2 PPIs nach erfolgreicher Fundoplikatio
4.2.3 OP-Technik: Totale oder partielle Fundoplikatio
4.2.4 Reoperation nach Fundoplikatio: Metaanalyse
4.2.5 Barrett-Ösophagus
4.2.5.1 Karzinomrisiko bei Barrett-Metaplasie
4.2.5.2 Fundoplikatio beim Barrett-Ösophagus ohne Dysplasie?

4.3 Achalasie
4.3.1 Übersichtsarbeit
4.3.2 Metaanalyse prospektiv randomisierter Studien
4.3.3 Prospektiv randomisierte Studie lap. Heller-Myotomie mit Dor-Fundoplikatio vs. Nissen-Fundoplikatio

4.4 Magen
4.4.1 Übersichtsarbeit zum Magenkarzinom
4.4.2 Magenfrühkarzinom
4.4.3 Lympknotenbefall
4.4.3.1 Ausmaß der Lymphadenektomie beim Magenkarzinom
4.4.3.2 Prognostischer Wert von isolierten Tumorzellen in Lymphknoten beim T2 N0 Magenkarzinom
4.4.4 OP-Technik
4.4.4.1 Proximale Magenresektion mit Ösophago-Gastrostomie
4.4.4.2 Minimalinvasive partielle oder totale Gastrektomie

4.5. GIST
4.5.1 Adjuvante Imatinib-Therapie nach R0-Resektion eines GIST: Randomisierte, doppelt verblindete, Plazebo-kontrollierte Studie
4.5.2 Laparoskopische Resektion eines gastralen GIST?
4.5.3 Re-Operation beim Rezidiv-GIST?

4.6. Morbide Adipositas
4.6.1 Bariatrische Operationsverfahren

4.6.1.1 Restriktive Eingriffe
4.6.1.1.1 Magenband
4.6.2.1.2 Sleeve Gastrektomie (Magenschlauch)
4.6.2.2 Malabsorptive Eingriffe
4.6.2.2.1 Biliopankreatische Diversion mit Duodenal Switch (BPD-DS)
4.6.2.3 Kombinierte (restriktive/malabsorptive) Verfahren: Roux-Y Magenbypass
4.6.3 Verfahrenswahl
4.6.3.1 Metabolic/Bariatric Surgery Worldwide 2008
4.6.3.2 Vergleich der Verfahren

4.7. Leber/Galle
4.7.1 Ergebnisse nach Leberteilresektion beim zentralen Gallengangskarzinom
4.7.2 Resektionsausmaß beim Gallenblasenkarzinom
4.7.3 Gallenblase: Zeitpunkt der Cholezystektomie bei akuter Cholezystitis
4.7.4 Internationaler Konsensus zur laparaskopischen Leberchirurgie
4.7.5 Lebermetastasen: Prognostische Bedeutung einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen kolorektaler Karzinome.
4.7.6 Lebertransplantation: Erweiterung der Milan Kriterien beim HCC: up-to-seven Kriterien (Metroticket Studie)

4.8 Literaturverzeichnis

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

4.1 Ösophagus

4.1.1 **EuroCare-4** (1)

EuroCare-4 analysiert ungefähr 3 Millionen Tumorfälle bei Erwachsenen aus 82 nationalen Krebsregistern in 23 europäischen Ländern, die zwischen 1995 und 1999 diagnostiziert und bis Dezember 2003 nach verfolgt wurden (1). Das durchschnittliche und das landesspezifische 1-, 3- und 5-Jahresüberleben, aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht, wurden analysiert. Damit liefert EuroCare wichtige Informationen zur Beurteilung der relativen Effektivität nationaler Gesundheitssysteme und es verwundert nicht, dass diese direkt mit dem Wohlstand eines Landes korrelieren. Es wurden wesentliche Unterschiede erkennbar, der Trend insgesamt war jedoch, dass diese Differenzen seit der letzten EuroCare-Erfassung geringer wurden.

Für das **Ösophaguskarzinom** gingen 48.353 Patienten in die Auswertung ein, wobei Deutschland mit 333 Personen – entsprechend 1% aller in Registern erfassten Patienten – europaweites Schlusslicht ist. In Bezug auf das Ergebnis nahmen diese Patienten aber mit 40,3% 1-Jahresüberleben und 19,2% 5-Jahresüberleben einen Spitzenplatz in Europa ein.

Ähnlich sah es beim **Magenkarzinom** aus: 1.182 Patienten wurden im dt. Register erfasst (1%), das 1- bzw. 5-Jahresüberleben lag bei 48,8% bzw. 27,5% und damit deutlich über dem europaweiten Durchschnitt von 46,3% bzw. 24,5%.

4.1.2 PPIs verhindern Anastomosenstrikturen nach Ösophagusresektion (2)

Die Hypothese dieser prospektiv randomisierten Studie (**2**) aus Schweden war, dass Patienten im Langzeitverlauf (ohne postoperative Anastomosen Insuffizienz) durch Säureexposition aus dem Magenschlauch eine Anastomosenstenose entwickelt können. Diese Stenoserate müsste durch postoperative PPI-Gabe reduziert werden können. Dazu wurden 80 Patienten ohne perioperative Chemo- oder Radiochemotherapie und p.o. ohne radiologische Zeichen einer Anastomoseninsuffizienz in zwei Arme randomisiert: Regelmäßige PPI-Einnahme (alle bekannten Medikamente dosiert nach Herstellerempfehlung) vs. keine Medikation.

Das Ergebnis von 79 Patienten konnte ausgewertet werden. Benigne Anastomosenstenosen (definiert als zu eng für ein Standardendoskop) entwickelten sich bei 5 von 39 (13%) Patienten in der PPI-Gruppe versus 18 von 40 (45%) in der Kontrollgruppe (HR 5,6, 95 % CI: 2,0 – 15,9; p=0,001). Positiv auf die Rate der Anastomosenstenosen wirkte sich ebenfalls die Verwendung eines weiteren Stapler-Kopfes (28 oder 31 mm) gegenüber dem Standard mit 25 mm Durchmesser aus (HR 2,9, 95% CI: 1,1 bis 7,6; p=0,025).

Kommentar: Eine im Verlauf zunehmende Säureproduktion im Magenschlauch ist bekannt. Das Ergebnis dieser Studie ist trotz kleiner Patientengruppen erstaunlich deutlich und sollte dazu führen, allen Patienten nach Ösophagusresektion prophylaktisch PPIs zu verordnen.

4.1.3 Kurz- und Langzeitvorteile der transhiatalen und der transthorakalen Ösophagusresektion (3)

Der Review-Artikel (**3**) aus der Arbeitsgruppe um van Lanschot beleuchtet die Vor- und Nachteile der transhiatalen im Vergleich zur abdomino-thorakalen Ösophagusresektion. Einbezogen wurden die Ergebnisse retrospektiver und einiger prospektiv randomisierter Studien sowie einer Metaanalyse. Zusammenfassend ist die transhiatale Ösophagusresektion mit weniger Komplikationen, einer geringeren Morbidität, einem kürzeren ICU-Aufenthalt und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt vergesellschaftet. Im onkologischen Langzeitverlauf scheinen davon aber nur Patienten zu profitieren, die einen frühen Tumor am gastro-ösophagealen Übergang ohne verdächtige mediastinale Lymphknoten haben. Die transthorakale Ösophagusresektion mit 2-Feld-Lymphadenektomie scheint für Patienten von Vorteil zu sein, bei denen ein mediastinaler Lymphknotenbefall möglich ist und für Patienten, bei denen weniger als 8 Lymphknoten befallen sind (5-Jahres rezidivfreies Überleben: 23% transhiatal versus 64% transthorakal; p=0,02).

4.1.4 Selbst expandierende Stents (4,5)

Zwei Arbeiten – beide aus Deutschland – befassten sich dieses Jahr mit der Therapie von Anastomoseninsuffizienzen durch selbst expandierende Stents. Die Arbeit aus Berlin Buch (4) untersuchte das Ergebnis von 22 Patienten aus den Jahren 2001 bis 2007, bei denen ein selbst expandierender Plastikstent (Polyflex; Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA) eingesetzt wurde. Von diesen 22 Patienten benötigten 10 zusätzlich eine CT-gesteuerte Abszessdrainage. Die Kombination aus Stent und Drainage führte bei 21 Patienten zu einem Verschluss der Insuffizienz, im Median wurde der Stent nach 23 Tagen bei abgeheilter Anastomose entfernt. Zu einer Stent-Migration kam es bei 5 Patienten, bei allen konnte endoskopisch ein neuer Stent platziert werden.

Die zweite Arbeit zu diesem Thema kommt aus Köln (5). Dort wurden konsekutiv 31 Patienten zwischen 2002 und 2007 mit einem selbst expandierenden Metallstent (Ultraflex stent, Microvasive, Boston Scientific, MA) therapiert: 9 nach iatrogener Ösophagusperforation, 16 bei intrathorakaler Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagusresektion sowie 5 nach spontaner Tumorperforation und einer bei ösophagealer Ischämie. Bei 29 Patienten (92%) ließ sich das Leck vollständig decken, zu einer Stent-Migration kam es nur bei einem Patienten (3%). Nach 6 Wochen wurden die Stents entfernt. Zwei Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen. Zu einem kompletten Verschluss des Ösophaguslecks kam es bei 26 Patienten (84%), bei den übrigen 5 Patienten wurde dreimal erfolgreich ein neuer Stent platziert, 2 weitere wurden operiert.

Kommentar: Eine Insuffizienz nach intrathorakaler Ösophago-Gastrostomie ist eine Komplikation mit potentiell hoher Morbidität. Die Therapie mit einem selbst expandierenden Stent ist derzeit wohl die beste Möglichkeit, bei allen Patienten, bei denen keine Reoperation notwendig ist, diese zu überbrücken.

4.1.5 **Merendino** (6)

Eine weitere Form der limitierten Ösophagusresektion ist die modifizierte, distale Ösophagusresektion nach Merendino. A. H. Hölscher und Mitarbeiter geben eine Übersicht zum Stellenwert dieser Operation aus ihrer Sicht (6). Das frühe Barrettkarzinom ist unter 5 Gesichtspunkten eine spezielle Tumorentität: die pathophysiologische Grundlage ist ein chronischer gastroösophagealer Reflux; es kann durch endoskopische Überwachung von Risikogruppen identifiziert werden; die maligne Umwandlung hin zum frühen Karzinom kann in genetischen Veränderungen verfolgt werden; es gibt eine größere Heilungschance als bei fortgeschrittenen Karzinomen; bei Begrenzung auf die Mukosa kann eine Heilung durch lokale Verfahren erreicht werden.

Da bei Tumorinfiltration der Submukosa nach Hölschers Ansicht in 30% mit einer Lymphknoteninfiltration zu rechnen ist, bleibt die limitierte Resektion nach Merendino – trotz ihrer Vorteile im Bezug auf den Reflux sowie der geringeren Morbidität – auf mukosale Tumorstadien beschränkt, die nicht endoskopisch interventionell abgetragen werden können.

Kommentar: Die modifizierte, limitierte Resektion nach Merendino hat zweifellos eine geringere Morbidität als die transthorakale Ösophagus-resektion. Unter der Voraussetzung, dass nodal-positive Patienten von einer ausgedehnteren Lymphadenektomie profitieren, ist die Schlussfolgerung richtig, das limitierte Verfahren nur bei Tumorstadien anzuwenden, bei denen ein Lymphknotenbefall selten ist. Dies trifft beim Adenokarzinom des Ösophagus sicherlich auf mucosal begrenzte Stadien (T1a) zu, aber nach unseren eigenen (DÄB, eingereicht) und anderen Daten (Lit. 21; Virchows Arch. 2005; 446: 497–504) auch auf die Infiltration im oberen Drittel der Submucosa (T1sm1).

4.1.6 **Vorkommen von Lymphknotenmetastasen beim frühen (T1) Ösophaguskarzinom** (7)

Eine retrospektive Analyse zum Thema Lymphknotenbefall beim frühen Ösophaguskarzinom an einem historischen Krankengut (1980-2006), kam aus Italien: 67 Patienten mit Plattenepithelkarzinom und 31 Patienten mit Adenokarzinom (7). Operationstechnisch wurde eine abdomino-thorakale oder eine abdomino-thorako-zervikale Resektion durchgeführt, im gleichen Zeitraum waren über 2000 Patienten an höheren Tumorstadien operiert.

Bei keinem der Patienten mit mukosalem Karzinom lag ein Lymphknotenbefall vor, bei Submukosa-Infiltration lag der Lymphknotenbefall bei 28% ($p < 0{,}001$). Unterteilt nach Histologie, lag der Lymphknotenbefall bei sm1-Infiltration für das Adenokarzinom bei 0%, verglichen mit 12% für das Plattenepithel-karzinom. Bei sm2/3-Infiltration gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Tumorentitäten. Bei der multivariaten Analyse waren Tumor-Infiltra-tionstiefe, Lymphgefäßinfiltration, Angioinvasion sowie Perineuralinfiltration signifikant mit einem Lymphknotenbefall korreliert. Daraus folgerten die Autoren, dass das Adenokarzinom bei fehlenden Risikofaktoren im Stadium sm1 ebenfalls durch endoskopische Resektion therapiert werden kann.

Kommentar: Die retrospektive Analyse über große Zeiträume bleibt problematisch, da viele Parameter – nicht zuletzt die operative Technik und auch die Genauigkeit der Lymphknotenpräparation – einem Wandel

unterliegen. Das 5-Jahresüberleben lag bei Befall der Submukosa nur bei 53,3%, allerdings lies sich auch an diesem Krankengut ein signifikant besseres Überleben bei Infiltration nur des oberen Drittels der Submukosa nachweisen (sm1: 67,3% vs. sm2/3: 44,2%: p=0,023).

4.1.7 OP, Chemo- und Radio-Chemotherapie

4.1.7.1 Operative Resektion vs Radio-Chemotherapie (8)

Aus Japan wurde ein komplex angelegter, nicht randomisierter, prospektiver Vergleich einer operativen Resektion versus einer Radio-Chemotherapie mit anschließender, selektiver Resektion beim resektablen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus vorgestellt (8). Nach ausführlicher Aufklärung konnten die als operabel eingestuften Patienten zwischen primärer Radio-Chemotherapie (51 Patienten) und Operation (48 Patienten) wählen.

27 Patienten in der radio-chemotherapierten Gruppe und 25 Patienten in der operierten Gruppe waren primär tumorfrei. Als Salvage-Therapie wurden in der RCT-Gruppe 13 Patienten sekundär operiert, 5 Patienten durch EMR nachtherapiert sowie 5 durch erneute Radio-Chemotherapie behandelt. Am Untersuchungsende lebten aus der primär erfolgreich therapierten RCT-Gruppe zusammen mit den Salvage-therapierten Patienten noch 39 Patienten. In der operierten Gruppe wurden 3 Patienten Re-operiert (2 davon erfolgreich) sowie 14 Patienten einer Radio-Chemotherapie zugeführt (3 davon erfolgreich). Somit lebten in dieser Gruppe zum Untersuchungszeitpunkt noch 26 Patienten (entsprechend einer 5-Jahres-Überlebensrate von 75,7% vs 50,9%; p=0,0169). Daraus schlossen die Autoren, dass die Behandlungsergebnisse von Patienten mit resektablem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach Radio-Chemotherapie vergleichbar sind wie nach primärer Operation – jedoch besser, wenn die Salvage-Therapie eingeschlossen wird.

Kommentar: Der Ansatz bestätigt die Wirksamkeit einer kombinierten Radio-Chemotherapie. Allerdings sind die Patientengruppen nicht randomisiert und die Primärergebnisse beider Therapiearme vergleichbar. Erst die guten Ergebnisse der Salvage-Operation zusammen mit der EMR bringen den entscheidenden Vorteil für die primär radio-chemotherapierten Patienten. Von den 13 Patienten mit einer operativen Salvage-Therapie wurden 12 primär kurativ reseziert (92,3%) wobei die niedrige 30-Tage-Letalität von 0 trotz bemerkenswerter Komplikationsrate (Anastomoseninsuffizienz: 5 Patienten; Tracheanekrose: 1 Patient) auffällt und so bei größeren Zahlen sicher nicht zu halten sein wird.

4.1.7.2 Präoperative Chemo- vs Radio-Chemotherapie (9)

Aus Essen stellte Stahl das Ergebnis einer Phase-3-Studie vor, in der unterschiedliche neoadjuvante Therapieprotokolle bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs verglichen wurden (9). Für diese Studie wären 354 Patienten notwendig gewesen, um eine 10%-tige Verbesserung des 3-Jahres-Überlebens (25% auf 35%) zu beweisen. Die Studie wurde wegen schlechter Rekrutierung vorzeitig geschlossen, nach 46 Monaten wurde das Ergebnis der 126 eingeschlossenen Patienten dennoch ausgewertet.

Die Resektionsrate unterschied sich in beiden Gruppen nicht (69,5% vs 71,5%). Die Patienten mit Radio-Chemotherapie hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit eine komplette pathologische Regression (15,6% vs. 2%) zu erreichen oder tumorfreie Lymphknoten (64,4% vs. 37,7%) nachzuweisen. Die präoperative Radio-Chemotherapie verbesserte das 3-Jahres-Überleben von 27,7% auf 47,4%, die postoperative Letalität unterschied sich nicht signifikant (10,2% vs. 3,8%; p=0,26). Schlussfolgerung der Autoren: Obwohl die Studie zu früh geschlossen wurde um statistische Signifikanz zu erreichen, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine kombinierte Radio-Chemotherapie auch beim lokalisierten Adenokarzinom überlegen sein könnte.

Kommentar: Diese Studie deutet in die gleiche Richtung wie eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse, bei der ebenfalls ein tendenziell besseres Ergebnis durch neoadjuvante Radio-Chemotherapie beim Adenokarzinom nachgewiesen werden konnte (Lancet Oncol 2007; 8: 226–34). Allerdings steigt auch die Komplikationsrate und damit die Letalität, die – sollte sie in dieser Höhe bestehen bleiben – bei größeren Patientenzahlen sicherlich Signifikanz erreichen könnte. Damit bleibt die perioperative Chemotherapie derzeit „state of the art" beim Adenokarzinom.

4.1.7.3 Salvage Ösophagusresektion nach definitiver Radio-Chemotherapie (10)

In dieser Studie aus Japan wurde das operative Ergebnis von 33 Patienten nach definitiver Radio-Chemotherapie und anschließender Salvage-Ösophagusresektion mit 115 nach neoadjuvanter Radio-Chemotherapie operierten Patienten verglichen (**10**). In der Salvage-Gruppe lag die Letalität bei 12% und damit höher als in der neoadjuvant therapierten Vergleichsgruppe (3,6%, p=0,059). Die Rate postoperativer Komplikationen lag in der Salvage-Gruppe signifikant höher: Anastomoseninsuffizienz 39% vs. 22% (p=0,049), Blutung 15% vs. 1,7% (p=0,002), kardiovaskuläre Komplikationen 24% vs. 5,4% (p=0,001). Die univariate Analyse zeigte, dass das prätherapeutische cT- und cN-Stadium, das pT-Stadium und eine R0-Resektion die Faktoren waren, die das Überleben nach Salvage-Ösophagusresektion positiv beeinflussten. Im speziellen hatten Patienten mit einem cT3-4 und cN1 Tumor vor definitiver Radio-Chemotherapie eine schlechtere Prognose nach Salvage-Ösophagusresektion. Daraus folgerten die Autoren, dass nur eine selektionierte Patientengruppe von diesem Eingriff profitiert.

Kommentar: Wie schon letztes Jahr angeführt, wird die Zahl der Salvage-Operationen mit zunehmender Verbreitung der definitiven Radio-Chemotherapie steigen. Bei der oben zitierten Studie (**10**) wird sie sogar prospektiv in das Therapieregime integriert. Damit wird es von chirurgischer Seite eminent wichtig, die Patientengruppen zu definieren, die von diesem Ansatz profitieren könnten. Die Studienlage ist allerdings extrem schwach. Nach wie vor gilt, dass diese Option individuellen Indikationen vorbehalten bleibt.

4.1.7.4 Patientenselektion nach neoadjuvanter Therapie (11)

Inzwischen scheint klar, dass eine histomorphologische Tumorregression nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ein objektiver prognostischer Parameter ist. Ziel der vorliegenden Untersuchung aus Köln war es, den prognostischen Wert des präoperativen Re-Stagings durch Endoskopie, Re-Biopsie und

Endosonographie in Bezug auf die Prognose zu bestimmen (11). Bei 80 Patienten (cT2-4, cNX, M0), die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten hatten und anschließend transthorakal ösophagusreseziert waren, wurde histopathologisch der Tumorregressionsgrad (Prozentsatz vitaler Tumorzellen) bestimmt. Gleichzeitig wurden im Rahmen des Re-Stagings Endoskopie, Endosonographie und Re-Biopsien vorgenommen. Das histopathologische Ansprechen war ein signifikanter prognostischer Parameter ($p<0,001$), während die klinischen Parameter schlecht abschnitten (Endoskopie $p=0,1$; Re-Biopsie $p=0,34$; EUS $p=0,35$). Die Autoren schlussfolgerten, dass die diagnostische Genauigkeit der klinischen Re-evaluation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie nicht ausreicht, um ein objektives Ansprechen zu erkennen und deswegen nicht länger durchgeführt werden sollte.

4.1.8 Lymphadenektomie beim Ösophaguskarzinom (12)

Auch dieses Jahr beschäftigen sich wieder mehrere Artikel mit der Wichtigkeit der Lymphadenektomie beim Ösophaguskarzinom. Diese findet unter anderem eine Würdigung in der neuen TNM-Klassifikation, bei der – basierend auf die Anzahl der befallenen Lymphknoten – 3 prognostische LN-Gruppen unterschieden werden.

Ausgewählt habe ich eine multinationale Studie mehrerer Ösophagus-Zentren (**12**). Untersucht wurde eine Population von 1.053 Patienten mit Ösophagus-karzinom (700 Adenokarzinome, 353 Plattenepitelkarzinome), die eine R0-Resektion mit mehr als 15 resezierten und untersuchten Lymphknoten an 9 internationalen Zentren in Asien, Europa und den Vereinigten Staaten erhalten hatten. Um eine Nachbeobachtung von mind. 5 Jahren zu gewährleisten, wurden nur Patienten berücksichtigt, die vor Oktober 2002 operiert waren. Patienten nach neoadjuvanter oder adjuvanter Therapie wurden nicht eingeschlossen. Durch univariate und multivariate Analyse wurde das Risiko eines Tumorrezidivs mit der Anzahl der befallenen Lymphknoten korreliert. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten reichte von 0 bis 26, bei 55% war mindestens 1 Lymphknoten befallen. Ein Tumorrezidiv trat bei 40% der Patienten nach Ösophagusresektion auf, ohne Lymphknotenmetastasen bei 16% und bei 8 oder mehr befallenen Lymphknoten bei 93%. Die Korrelation zwischen befallenen Lymphknoten und Rezidiv war beim Adenokarzinom und beim Plattenepitelkarzinom vergleichbar, wobei auch die Anzahl der befallenen Lymphknoten eine entscheidende Rolle spielte. Ebenso bestand eine signifikante Abhängigkeit vom T-Status.

Kommentar: Diese Analyse kann helfen Subgruppen von Patienten mit hohem individuellen Rezidivrisiko zu identifizieren, bei denen eine zusätzliche Therapie notwendig ist.

4.1.9 Neue TNM-Klassifikation (UICC) (13)

Begleitend zur Einführung der neuen TNM-Klassifikation für das Ösophagus-karzinom (siehe Beitrag Pathologie) berichtete die Arbeitsgruppe um Tom DeMeester über eine retrospektive Vergleichsuntersuchung ihres Patientengutes zwischen 1987 und 2007 (**13**). Basierend auf der endoskopischen Lokalisierung des Tumorzentrums in Bezug auf den gastroösophagealen Übergang wurden die Patienten unterteilt in 301 Patienten

mit einem distalen Ösophaguskarzinom und 208 Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Überganges. Zwischen beiden Gruppen gab es keinen Unterschied in Bezug auf Alter, Geschlecht und BMI. Patienten mit Adenokarzinom des distalen Ösophagus hatten häufiger Refluxsymptome (75% vs. 53%, p<0,001), eine peritumorale, intestinale Metaplasie (73% vs. 51%, p<0,0001) und waren häufiger in einem endoskopischen Überwachungsprogramm (54% vs. 9% p=0,0005). Die Lokalisation der Lymphknotenmetastasen war für beide Tumorformen ähnlich, bei Befall waren die mediastinalen Lymphknoten in mehr als 40% betroffen (distales Ösophaguskarzinom 47%, GE-Karzinom 41%). Das Langzeitüberleben war in beiden Gruppen vergleichbar (5-JÜL beim distalen Ösophaguskarzinom: 45%, beim GE-Karzinom: 38%; p=0,14).

Kommentar: Siewert führte die Unterteilung der AEG-Karzinome in die Typen I, II und III ein (Br. J Surg, 1998; 85:1457-59). Unter der Vorstellung, dass den Typen I und II/III eine unterschiedliche Tumorbiologie mit unterschiedlichen Wegen der lymphogenen Metastasierung zugrunde läge, wurden für das distale Ösophaguskarzinom und das Cardia- bzw. das proximale Magenkarzinom unterschiedliche Therapieansätze gewählt (Ann Surg. 2000; 232: 353-61). Bei der Analyse der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass beide Tumorformen in knapp der Hälfte der Fälle durch eine Ösophagusresektion mit 2-Feld-Lymphadenektomie, sowie zu einem großen Anteil (ca. 35%) als transhiatale Ösophagusresektion durchgeführt wurden. Lymphknotenmetastasen traten bei beiden Gruppen im Wesentlichen entlang der kleinen Magenkurvatur, am Truncus coeliacus, parahiatal sowie paraösophageal auf. Paratracheal und subcarinal war der Lymphknotenbefall deutlich seltener. Es bleibt abzuwarten, ob durch die Ausdehnung des Eingriffes beim Cardiakarzinom hin zur abdomino-rechtsthorakalen Ösophagusresektion wirklich ein prognostischer Gewinn für die Patienten erreicht werden kann, da dieser Eingriff doch mit einer deutlich erhöhten Morbidität einhergeht.

4.2 Reflux/Barrett

4.2.1 REFLUX Trail Group (14)

Es handelte sich um eine multizentrische, pragmatisch randomisierte Studie aus England und Schottland (**14**). Teilgenommen hatten 21 Krankenhäuser mit insgesamt 357 randomisierten Patienten (178 chirurgisch, 179 medikamentös) und 453 nach individueller Wahl therapierten Patienten (261 chir. vs. 192 med.). Alle hatten einen dokumentierten Reflux mit einer Erkrankungsdauer von > 12 Monaten. Die Technik der Fundoplikatio war dem jeweiligen Chirurgen überlassen. Bei medikamentöser Therapie wurde die Dosis von einem örtlichen Gastroenterologen kontrolliert und ggf. angepasst. Drei und 12 Monate postoperativ wurden die refluxspezifische Lebensqualität (SF-36, EQ-5D) in beiden Gruppen erhoben sowie die chirurgischen Komplikationen aufgezeichnet.

Ergebnisse: Vor Studienbeginn waren alle randomisierten Patienten im Median 32 Monate medikamentös therapiert. Von den operativ randomisierten Patienten erhielten insgesamt 111 (62%) eine totale oder partielle Fundoplikatio. Chirurgische Komplikationen waren selten. Es gab keine

Letalität; die Konversionsrate lag bei 0,6%. Bei der Zwischenauswertung nach 12 Monaten standen 38% (59/154) der zur OP randomisierten Patienten unter Antirefluxmedikation (auch 14% der operierten) im Vergleich zu 147 von 164 Patienten (90%) die zur medikamentösen Therapie randomisiert waren. Der Reflux-Score (HR14,0 95%CI p<0.001) sowie andere Lebensqualitäts-Scores waren in der operierten Gruppe signifikant besser.

Kommentar: Die Autoren sind sich der Tatsache bewusst, einen sehr pragmatischen Ansatz gewählt zu haben, der das „reale Leben" im National Health System widerspiegelt. Dazu gehört auch, dass ein Drittel der Patienten, die in die operative Gruppe randomisiert waren, zum Nachuntersuchungstermin noch nicht operiert waren. Ebenso die Tatsache, dass es den jeweiligen Chirurgen überlassen blieb, welche Fundoplikatio-Technik sie verwendeten. Auch die Einschlusskriterien führten zu einer langen Rekrutierungsphase. Ersteres lag daran, dass die Studie zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurde, zu dem in GB für elektive, nicht lebensbedrohliche Operationen, lange Wartezeiten bestanden. Deswegen änderten viele Patienten, die primär einer Operation zugestimmt hatten, im Laufe dieser Wartezeit ihre Meinung und blieben bei der med. Therapie. Trotzdem zogen die Autoren den Schluss, dass nach 12 Monaten durch die Operation ein signifikant besserer Gesundheitsstatus erreicht werden konnte. In die gleiche Richtung zielte auch das Ergebnis bei den nicht randomisierten Patienten, das aber wegen der noch größeren Subjektivität an dieser Stelle nicht weiter beleuchtet wird.

4.2.2 PPIs nach erfolgreicher Fundoplikatio (15,16)

Interessant ist die Frage, warum Patienten nach zunächst erfolgreicher Fundoplikatio erneut PPIs zu sich nehmen. Trotz zunächst erfolgreicher Operation nehmen nach Literaturangaben 14 - 62 % der Patienten Säureblocker, obwohl nur ein kleiner Prozentsatz unter bewiesenem gastroösophagealen Reflux leidet. Zu dieser Frage lagen dieses Jahr 2 Arbeiten vor.

In der Arbeit aus Österreich (15) wurden 553 Patienten nach laparoskopischer Antirefluxoperation 1 Jahr postoperativ evaluiert. Die Nachsorge erfolgte in einem multidisziplinären Team aus Chirurgen, Psychologen, Diätassistenten und Logopäden. Refluxsymptome und Lebensqualität verbesserten sich signifikant postoperativ: nur 4,2% der Patienten benötigten noch Medikamente (PPIs 98,4% präop. vs. 2,2% postop; p<0,01), Prokinetika (9,6% vs. 1,1%; p<0,01) und psychiatrische Medikation (8% vs. 1,6%; p<0,01). Die bemerkenswert niedrige Dysphagierate von nur 2,8% postoperativ ebenso wie die niedrige Rate an postoperativer PPI-Einnahme führen die Autoren darauf zurück, dass die Patienten von dem multidisziplinären Team betreut wurden. Wegen der intensiven Betreuung nahmen nur 10 Patienten in der vorliegenden Studie postoperativ PPIs (2,2%), nur einer von diesen hatte einen objektiv nachweisbaren Reflux. Die Studie ist nach Kenntnis der Autoren die einzige, die nachweisen konnte, dass nach laparoskopischer Antirefluxchirurgie die Rate an prokinetischer und psychiatrischer Medikation ebenfalls signifikant zurückging.

Die zweite Studie zu diesem Thema kam aus Australien (**16**). Diese untersuchte, ob das Symptom Sodbrennen nach Fundoplikatio mit negativer pH-Metrie durch ein Refluxrezidiv oder funktionell bedingt war. Dazu wurden die Daten der operierten Patienten prospektiv erhoben und die Patienten, die postoperativ erneut über Sodbrennen berichteten, in eine Gruppe mit negativer

24-h-pH-Metrie (Gruppe A) und eine mit positiver (Gruppe B) unterteilt. Neben den objektiven Daten wurden auch psychische (Hospital Anxiety and Depression Scale) und Lebensqualitätsdaten (Nepean Dyspepsia Index) erhoben. Bei der Grp. A lag der Depressions-Score mit 8,6 +/- 4,1 signifikant höher als bei der Grp. B (5,9 +/-4,2; p=0,03). Die Autoren folgerten, dass einige der Patienten mit postoperativ wiederkehrendem Sodbrennen und negativer 24-h-pH-Metrie keine refluxbedingten, sondern funktionelle oder psychische Probleme hatten, die einer spezifischen Therapie bedurften.

Kommentar: PPIs können möglicherweise Dyspepsiesymptome bei gastrischer Hypersekretion verbessern. Dies mag ein Grund dafür sein, dass auch Patienten mit funktionierender Fundoplikatio wieder zu PPIs greifen. Beide Studien deuten aber auch darauf hin, dass bei negativer 24-h-pH-Metrie andere Störungen ursächlich sein können, die einer spezifischen Therapie bedürfen.

4.2.3 OP-Technik: Totale oder partielle Fundoplikatio (17)

Zu dieser Frage wurde eine Metaanalyse – die Literatur zwischen 1975 und 2007 berücksichtigend – veröffentlicht (**17**). Es wurden 11 Studien mit insgesamt 991 Patienten identifiziert, die eine totale mit einer partiellen Fundoplikatio verglichen hatten. Nach totaler Fundoplikatio kam es signifikant häufiger zu einer postoperativen Dysphagie (OR 1,82 – 3,93; p<0,001), Aufstoßen (bloating: OR 1,07 – 2,56; p=0,02) und Flatulenz (OR 1,66 – 3,96; p<0,01). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich im Bezug auf: Ösophagitis, Sodbrennen oder persistierenden Säurereflux. Die Re-Operationsrate lag bei der totalen Fundoplikatio signifikant höher als bei der partiellen (OR 1,13 – 3,95; p=0,02). Kein signifikanter Unterschied fand sich in der Rate der Patienten mit gutem oder exzellentem Langzeitergebnis. Die Autoren folgern, dass die partielle Fundoplikatio eine sichere, effektive Alternative zur Vollmanschette ist: es resultieren weniger Re-Operationen sowie eine besseres funktionelles Ergebnis.

Kommentar: Die sehr unterschiedliche Qualität der eingeschlossenen Studien sollte dazu führen, die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren – dies auch vor dem Hintergrund der hervorragenden Ergebnisse in der operierten Gruppe der LOTUS-Studie. Allerdings kann man sicherlich festhalten, dass eine partielle Fundoplikatio der totalen zumindest nicht unterlegen ist.

4.2.4 Re-Operation nach Fundoplikatio: Metaanalyse (18)

In einer systematischen Literatursuche (**18**) wurden 81 Studien identifiziert, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Von diesen hatten 29 ein prospektives und 15 ein retrospektives Design, bei 37 blieb dies unklar – zusammen wurde über 4.584 Re-Operationen bei 4.509 Patienten berichtet. Die häufigsten Indikationen waren Rezidiv-Reflux und Dysphagie. Zu intraoperativen Komplikationen kam es bei 21,4%, zu postoperativen bei weiteren 15,6% mit einer Letalität von 0,9%. Die Konversionsrate bei den laparoskopischen Operationen lag bei 8,7%, der mittlere Krankenhausaufenthalt bei 5,5 (± 0,5) Tagen. Bei 81,1% der Patienten fand sich ein gutes operatives Ergebnis, unabhängig davon ob ein offenes oder ein laparoskopisches Vorgehen gewählt wurde. Objektiviert wurde der Operationserfolg in 24 Studien, in diesen lag die

Erfolgsrate bei durchschnittlich 78,3% mit einem leichten Vorteil für das laparoskopische Vorgehen (85,8% vs. 78,0%).

Kommentar: Die Ergebnisse nach Rezidiv-Fundoplikatio sind schlechter als nach dem Primäreingriff – trotzdem lässt sich in geübten Händen eine ca. 80%-ige Zufriedenheitsrate mit gutem Ergebnis erzielen. Umso wichtiger ist es, dass gerade diese Eingriffe an Zentren mit entsprechender Erfahrung durchgeführt werden.

4.2.5 Barrett-Ösophagus

4.2.5.1 Karzinomrisiko bei Barrett-Metaplasie (19)

In einer Übersicht hat P. Sharma die aus der Literatur bekannten Fakten zum Risiko eines Barrett-Karzinoms bei Metaplasie zusammengefasst (**19**). Danach kann man annehmen, dass:

- ca. 10 % der GERD-Patienten einen Barrett-Ösophagus entwickeln
- die Karzinominzidenz beim Barrett-Ösophagus bei ca. 0,5/Jahr liegt, das bedeutet 2 von 100 Patienten, die 10 Jahre lang nachverfolgt werden
- die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms in der Bevölkerung der USA 5/100.000 (=0,005%) beträgt. Somit liegt die Inzidenz eines Adenokarzinoms beim Barrett-Ösophagus ca. 100-mal höher
- das lebenslange Karzinomrisiko eines Patienten mit Barrett-Ösophagus unklar ist, wahrscheinlich aber 5-8% beträgt

4.2.5.2 Fundoplikatio beim Barrett-Ösophagus ohne Dysplasie? (20)

In Großbritannien (**20**) wurde retrospektiv ein multizentrisches Register mit 738 Patienten aus 7 Zentren ausgewertet. Untersucht wurde die Rate der Dysplasie- und Adenokarzinom-Entwicklung bei Patienten mit Barrett-Metaplasie nach medikamentöser oder operativer Therapie. Eine Fundoplikatio hatten 41 Patienten erhalten, die Übrigen waren medikamentös behandelt – überwiegend mit PPIs. Das Follow-up lag gepoolt bei 3.697 Jahren – das mediane Alter der medikamentös therapierten Patienten bei 61,6 Jahren, das der Operierten bei 50,5 Jahren.

Kein Patient der operierten Gruppe entwickelte eine High-Grade Dysplasie oder ein Adenokarzinom. 20 der medikamentös therapierten Patienten entwickelten ein Adenokarzinom und weitere 10 eine High-Grade Dysplasie. Trotz eines Trends in der operierten Gruppe zu weniger Dysplasie- oder Adenokarzinom-Entwicklung erreichte dies keine statistische Signifikanz.

Kommentar: Die Empfehlungen der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen) für die Operation beim unkomplizierten Barrett-Ösophagus unterscheiden sich nicht von denen mit einfachem Reflux. Auch in der aktuellen Studie lässt sich die Überlegenheit der Antireflux-Operation in Bezug auf eine Dysplasie- und Karzinomentwicklung nicht belegen. Alle bislang vorliegenden Studien haben jedoch auch erhebliche Mängel, so dass möglicherweise Untergruppen von einer Operation profitieren

würden. Nach aktueller Studienlage haben die gegenwärtigen Therapieempfehlungen Bestand.

4.3 Achalasie

4.3.1 **Übersichtsarbeit** (21)

Der als „DeMeester Festschrift" erschienener Artikel (21) gibt einen guten Überblick über den gegenwärtigen Stand der Achalasie. Es handelt sich um eine neurodegenerative Erkrankung des Ösophagus und des unteren Ösophagus-Sphinkters, die sich in unterschiedlichen Schweregraden präsentiert. Leitsymptom ist die Dysphagie. Die Achalasie hat einen progressiven Verlauf. Die pathophysiologische Ursache ist immer noch nicht vollständig geklärt, jüngere Forschungsergebnisse deuten daraufhin, dass eine Degeneration der postganglionären, inhibitorischen Nerven des Plexus myenterikus durch eine Infektion oder Autoimmunerkrankung ursächlich ist. Die gegenwärtige Therapie ist rein palliativ und besteht aus medikamentösen, endoskopischen und operativen Maßnahmen. In USA ist inzwischen die minimalinvasive Heller-Myotomie mit partieller Fundoplikatio die Therapie der ersten Wahl wegen ihrer geringen Komplikationsrate, dem dauerhaftesten Therapieerfolg und der niedrigsten Inzidenz postoperativen gastroösophagealen Refluxes.

Kommentar: Lesenswerter Artikel über die unterschiedlichen Therapieoptionen und deren Wertung in der aktuellen Literatur. Weiter enthält der Artikel eine genaue Beschreibung (einschließlich Fotos) der minimalinvasiven Myotomie mit Dor-Fundoplikatio.

4.3.2 **Metaanalyse prospektiv randomisierter Studien (22)**

Für eine Metaanalyse (**22**) wurden alle prospektiv randomisierten Studien zu den häufigsten Therapieverfahren bei der Achalasie (endoskopische Dilatation, Botox-Injektion, lap. Myotomie mit Fundoplikatio) gesichtet. Übrig blieben 17 Studien mit 761 Patienten. Fünf Studien verglichen Botox-Injektion mit pneumatischer Dilatation, zwei Botox-Injektion mit lap. Myotomie, zwei die pneumatische Dilatation mit der lap. Myotomie, zwei unterschiedliche chirurgische Techniken und weitere Einzelstudien unterschiedliche, nichtoperative Therapien. Meiner Thematik entsprechend konzentriere ich mich auf die vergleichenden Studien zur Operation. Die laparoskopische Myotomie war sowohl der Botox-Injektion als auch der pneumatischen Dilatation im Bezug auf die Rezidivrate signifikant überlegen.

Kommentar: Die Studien belegen die Überlegenheit der laparoskopischen Myotomie im kurz- und mittelfristigen Verlauf. Aus 2 früheren Veröffentlichungen ist bekannt (Chirurgie Update 2009), dass im Langzeitverlauf (> 15 Jahre) refluxassoziierte Beschwerden wahrscheinlich aufgrund der progressiven Motilitätsstörung des Ösophagus trotz anatomisch korrekter Fundoplikatio zunehmen, die Myotomie aber dauerhaft effektiv bleibt.

4.3.3 Prospektiv randomisierte Studie lap. Heller-Myotomie mit Dor-Fundoplikatio vs. Nissen-Fundoplikatio (23)

Zwischen 1993 und 2002 wurden in Turin 144 Patienten prospektiv in die beiden Therapiearme randomisiert (**23**). Primärer Endpunkt war das Auftreten eines klinischen und untersuchungstechnisch nachgewiesenen Refluxes nach mindestens 60 Monaten. Die Langzeitergebnisse konnten bei 138 Patienten erhoben werden, das mediane Follow-up lag bei 125 Monaten. Kein statistisch signifikanter Unterschied konnte zwischen beiden OP-Techniken in Bezug auf die klinische Refluxrate (5,6% vs. 0%) oder den untersuchungstechnisch objektivierten Reflux (2,8% vs. 0%) nachgewiesen werden. Es fand sich jedoch ein signifikanter Unterschied in der Dysphagierate (2,8% vs. 15%; $p<0,001$) zugunsten der Dor-Fundoplikatio.

Kommentar: Die refluxassoziierten Beschwerden und der objektivierte Reflux (< 2% in beiden Gruppen!) sind in dieser im Median über 10 Jahre langen, prospektiven Nachbeobachtung deutlich geringer als aus früheren, nicht randomisierten Studien vermutet. Die signifikant höhere Dysphagierate nach Nissen-Fundoplikatio wird möglicherweise aufgrund der progressiven Motilitätsstörung des Ösophagus nach weiteren 10 Jahren noch ausgeprägter sein. Diese große Studie unterstreicht, dass die Operation in geübten Händen auch im Langzeitverlauf exzellente Erfolge aufweist.

4.4 Magen

4.4.1 Übersichtsarbeit zum Magenkarzinom (24)

In der sehr lesenswerten Zusammenfassung aus „The Lancet" (24) wird der heutige Wissensstand zu folgenden Themen abgehandelt: Etiologie, Histo- und Molekularpathologie, Prävention und Früherkennung, Diagnostik und Bildgebung, operative Therapie einschließlich Ausmaß der Lymphadenektomie, Caseload, neoadjuvante und adjuvante Therapieregime, sowie Targeted Therapy. Zusammengefasst ist das Magenkarzinom die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache weltweit, obwohl große geographische Unterschiede bestehen. Die Implementierung eines Vorsorgeprogramms und einer individualisierten Therapie werden derzeit als die besten Optionen angesehen, die Mortalitätsraten weiter zu senken. Das sporadische Karzinom vom intestinalen Typ entwickelt sich über eine Sequenz von Vorläufer-Läsionen, die durch eine H.-Pylori-Infektion induziert werden. Eine Metaanalyse aus 12 Studien mit 1.228 Krebsfällen und 3.406 Kontrollpatienten zeigte, dass Menschen mit einer H.-Pylori-Infektion ein mindestens 6-fach erhöhtes Risiko haben, ein Magen-Adenokarzinom zu entwickeln. Obwohl die operative Resektion immer noch im Zentrum der Therapie steht, ist sie als einziges Therapiemodul nicht ausreichend. Frühe Magenkarzinome können durch endoskopische Resektion kurativ therapiert werden. Erweiterte Resektionen, wie mancherorts in Asien praktiziert, haben zu keinem verbesserten Überleben geführt. Um die Tumorkontrolle zu optimieren wurden neue neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie-Protokolle etabliert, weitere Studien laufen noch. Patienten mit Magenkarzinom sollten in High-Caseload Krankenhäusern zentralisiert werden, um die besten Therapieergebnisse zu erzielen.

4.4.2 Magenfrühkarzinom (25)

In der Arbeit aus Köln (**25**) wurden 126 Patienten mit einem T1-Adenokarzinom des Magens auf die Korrelation zwischen Tumor-Eindringtiefe (m1-3; sm1-3) und Lymphknotenbefall untersucht. Der lange Untersuchungszeitraum über 27 Jahre (1980 bis 2007) teilte sich in zwei Zeiträume: Ab 1995 waren die Daten in eine prospektive Datenbank eingegeben, die 15 Jahre davor wurden retrospektiv evaluiert.

Im Stadium m1 und m2 ließen sich keine Lymphknotenmetastasen nachweisen, allerdings waren die Gruppen mit 3 bzw. 5 Patienten auch relativ klein. Im Stadium m3 (39 Patienten) lagen Lymphknotenmetastasen in 12,8% der Fälle vor, sm1 (29 Patienten) in 20,7%, sm2 (25 Patienten) 16,0% und sm3 (25 Patienten) 40,0%. Von den verschiedenen untersuchten histopathologischen Kriterien hatten folgende signifikanten Einfluss auf das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen: pT1a vs. pT1b, Grading (G1 vs. G2/G3), Tumor-Durchmesser (< 2 cm vs. ≥ 2 cm), die Laurén-Klassifikation (intestinal vs. diffus), und die WHO-Klassifikation (papillär vs. andere). Als unabhängige Variable blieb nur der Tumordurchmesser (< 2 cm oder ≥ 2 cm; p= 0,035).

Kommentar: Diese wichtige und erste Arbeit aus einem westlichen Land, die beim Magenkarzinom die T1-Karzinome in 6 unterschiedliche Eindringtiefen unterteilt, gibt einen ersten Hinweis über die Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Eindringtiefe. Der Schwachpunkt der ansonsten guten Arbeit liegt in dem teilweise historischen, retrospektiv aufgearbeiteten Krankengut, das möglicherweise sowohl bei den Lymphknoten als auch beim Primärtumor eine zum damaligen Zeitpunkt inkomplette Aufarbeitung des histopathologischen Materials beinhaltet. Nicht untersucht wurde ausserdem die Lymphgefäss-Infiltration, die als Risikofaktor bekannt ist. Insofern ist es wichtig, weitere gleich aufbereitete Serien zu vergleichen, um den Stellenwert der operativen Therapie beim Magenfrühkarzinom in Europa zu bestimmen.

4.4.3 Lymphknotenbefall

4.4.3.1 Ausmaß der Lymphadenektomie beim Magenkarzinom (26)

In der Metaanalyse (**26**) wurden 14 prospektiv randomisierte Studien mit insgesamt 3.432 Patienten ausgewertet. Zur Beantwortung der Frage D1 vs. D2 Lymphadenektomie konnten zwischen 2 und 8 Studien herangezogen werden. Dies führte zu folgenden Ergebnissen: Krankenhausletalität: 3,6% (D1) vs. 7,1% (D2): p=0,001; Postoperative Letalität: 25,5% (D1) vs. 44,3% (D2): p< 0,0001; 3-Jahresüberleben: 56,3% (D1) vs. 51,3% (D2): p=0,07; OP-Dauer: In 2 Studien signifikant länger in der D2-Gruppe (p< 0,00001). Die Autoren zogen daraus den Schluss, dass aufgrund der Studienlage ein Vorteil der D2-Lymphadenektomie nicht bewiesen ist, sondern im Gegenteil, durch die erhöhte Morbidität und Letalität ein Nachteil für die Patienten entstehen kann.

Kommentar: In der Diskussion der Arbeit führen die Autoren selbst etliche Punkte auf, die diese Aussage relativieren. Die Wichtigsten sind, dass die Methoden-Qualität in den meisten Studien moderat bis schlecht war, unterschiedliche Tumor-Klassifikationen verwendet wurden, das Stage-Migration Phänomen einen Einfluss hatte oder auch die Tatsache, dass keine

Subgruppenanalysen (T1-T3) bzw. Analyse der Anzahl der befallenen Lymphknoten bzw. Lymphknotenratio durchgeführt wurden. Trotzdem bleibt die Aussage richtig, dass ein Überlebensvorteil zu Gunsten der D2 lymphadenektomierten Patienten pauschal aufgrund der allgemeinen Studienlage nicht bewiesen ist. Allerdings ist in großen Einzel-Serien nachgewiesen, dass eine Subgruppe von Patienten mit limitiertem Lymphknotenbefall von der erweiterten Lymphadenektomie profitiert. Diese sollte deswegen an Zentren, welche durch ihre operative Erfahrung die Morbidität und Letalität niedrig halten können, im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte weiterhin Standard sein.

4.4.3.2 **Prognostischer Wert von isolierten Tumorzellen in Lymphknoten beim T2 N0 Magenkarzinom** (27)

Eine interessante Arbeit (27) ist ein Ost-West Joint Venture aus USA (u.A. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY), Australien und Japan (National Cancer Center Hospital, Tokyo). Die Lymphknoten-Präparate (pT2, pN0, pM0) von 57 Patienten aus USA und 107 Patienten aus Japan wurden immunhistochemisch mit einem Panzytokeratin-Ak untersucht. Dabei wurden auch die Präparate aus USA von japanischen Pathologen befundet. Bei 30 der 57 Patienten (52,6%) und bei 38 der 107 Patienten (35,5 %) wurden isolierte Tumorzellen in den Lymphknoten gefunden. In beiden Institutionen unterschied sich die Prognose der Patienten mit und ohne isolierten Tumorzellen nicht (p=0,22 bzw. 0,86). Dieses Ergebnis legt nahe, dass die häufige Anwesenheit isolierter Tumorzellen in Lymphknoten bei Patienten mit T2 N0 Magenkarzinom keinen Einfluss auf die Prognose hat und keinesfalls Indikator für einen systemisches Tumorstadium ist, das durch eine Operation nicht mehr geheilt werden kann.

4.4.4 OP-Technik

4.4.4.1 **Proximale Magenresektion mit Ösophago-Gastrostomie** (28,**29**)

Mehrere Patienten haben sich im Laufe der letzten Jahre in der Institution des Autors nach auswärtiger, proximaler Magenresektion mit direkter Ösophago-Gastrostomie vorgestellt. Sie litten unter einer erheblich eingeschränkten Lebensqualität mit massivem Reflux, verzögerter Entleerung des Restmagens sowie erheblichem Gewichtsverlust und mussten deswegen nachoperiert werden. Aus diesem Grund wird diese früher häufiger verwendete OP-Technik in Deutschland inzwischen nur noch vereinzelt angewendet. Unter diesem Gesichtspunkt waren letztes Jahr 3 Arbeiten interessant, die sich aktuell mit dieser Thematik befassten.

Eine Arbeitsgruppe aus Japan (28) berichtete über Lebensqualität und funktionelles Ergebnis bei 149 Patienten nach proximaler Magenresektion wegen eines Karzinoms. Nach prospektiver Randomisierung wurden 54 Patienten mit einer anterioren End-zur-Seit Ösophago-Gastrostomie, 45 mit einer posterioren sowie 50 mit einer End-zu-End Anastomose rekonstruiert. Die erstere Gruppe zeigte die besten Lebensqualitäts-Parameter einschließlich Gewichtszunahme, weniger Missempfindungen nach dem Essen sowie weniger Sodbrennen oder Aufstoßen. Die Überlebensraten sowie die sonstige Lebensqualität waren in allen 3 Gruppen vergleichbar. Die Operationstechnik beinhaltete in allen Fällen eine Pyloroplastik.

Kommentar: Die erstaunlich große Zahl prospektiv randomisierter Patienten in dieser Studie belebt die Diskussion über die beste Rekonstruktion nach Resektion eines proximalen Magenkarzinoms neu. Leider sind nur die subjektiven Einschätzungen der Patienten erhoben, objektive Daten zur Magenentleerung sowie endoskopische Befunde zum Grad einer Ösophagitis fehlen – ebenso wie objektive Daten zur Gewichtsentwicklung. Entscheidend ist sicherlich die in allen Fällen durchgeführte Pyloroplastik, die möglicherweise eine wesentliche Magenentleerungsstörung verhinderte.

Die 2. Arbeit zu diesem Thema kam aus Seoul, Korea und vergleicht das Ergebnis von 423 Patienten, die wegen eines frühen Magenkarzinoms im proximalen Drittel entweder total (n=334) oder proximal (n=89) gastrektomiert waren (**29**). Das onkologische Ergebnis war in beiden Gruppen vergleichbar, die postoperative Komplikationsrate nach totaler Gastrektomie lag bei 12,6%, die nach proximaler bei 61,8% (p=0,001). Die Rate an Anastomosenstenosen und Refluxösophagitiden lag nach totaler Gastrektomie bei 6,9% bzw. 1,8%, nach proximaler bei 38,2% bzw. 29,2%. Der Ernährungsstatus war in beiden Gruppen nach 6, 12, 24 und 36 Monaten vergleichbar. Die Autoren schlossen, dass die proximale Gastrektomie mit einer signifikant höheren Komplikationsrate vergesellschaftet ist und damit keinesfalls die bessere Alternative zur totalen Gastrektomie.

Kommentar: Die proximale Gastrektomie sollte wegen der höheren Komplikationsrate vermieden werden. In wieweit die oben beschriebene, neue Operationstechnik dies verändern könnte, müsste in einer prospektiv randomisierten Studie geklärt werden, die wegen der hohen Inzidenz an Magenfrühkarzinomen aus Asien kommen wird.

4.4.4.2 Minimalinvasive partielle oder totale Gastrektomie (30,31)

Diese prospektiv randomisierte Studie (**30**) zur laparoskopisch assistierten, distalen Magenresektion beim frühen Magenkarzinom kam aus Korea. Zwischen Juli 2003 und November 2005 wurden 164 Patienten mit Erstdiagnose eines distalen Magenkarzinoms (cT1, N0, M0 oder cT1, N1, M0) entweder zur laparoskopisch assistierten distalen Gastrektomie oder zum offenen Vorgehen randomisiert. Alle Patienten füllten den EORTC-QLQ-C30 und QLQ-STO22 prä- und postoperativ aus. Statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten der laparoskopischen OP-Technik wurden in Bezug auf den intraoperativen Blutverlust (p<0,001), den Gesamtverbrauch an Schmerzmedikation (p=0,019), die Wundgröße (p<0,0001), den postoperativen Krankenhausaufenthalt (p<0,0001) und den Lebensqualitätparameter „Global Health" (p<0,0001) gefunden. Ebenso waren die meisten Ergebnisse für „patient functioning" in der laparoskopischen Gruppe nach 3 Monaten signifikant besser.

Dieser positive Trend wurde auch in einer Metaanalyse (**31**) aller bis 2007 veröffentlichter Studien bestätigt, in die 12 (3 prospekt. randomisierte) Studien eingegangen sind. In der laparoskopischen Gruppe lag die Gesamtmorbidität signifikant niedriger (10,5% vs. 20,1%; p=0,003). Im Median waren in der laparoskopischen Gruppe 4,6 Lymphknoten weniger entnommen (p<0,001), allerdings nur wenn eine D2-Lymphadenektomie durchgeführt worden war. Die laparoskopisch operierten Patienten hatten einen geringeren Blutverlust (p<0,001), eine kürzere Rekonvaleszenz sowie einen kürzeren Kranken-

hausaufenthalt (5,5 Tage; p<0,001). Die Operationszeit war bei den offen operierten Patienten kürzer, die Komplikationsrate in beiden Gruppen gleich.

Kommentar: Die meisten Studien kamen aus dem asiatischen Raum und spiegelten den dort bereits häufig praktizierten Standard der laparoskopisch assistierten Magenresektion wider. Bei entsprechender Expertise, geeigneten Patienten (BMI!) und nicht organ-überschreitendem Tumor spricht viel dafür, dass die laparoskopische Magenresektion bei vergleichbarem onkologischen Resultat der offenen im Bezug auf Morbidität und Lebensqualität überlegen ist.

4.5. GIST

4.5.1 Adjuvante Imatinib-Therapie nach R0-Resektion eines GIST: Randomisierte, doppelt verblindete, Plazebo-kontrollierte Studie (32)

Dieses Jahr wurde die lange erwartete Studie (**32**) zur adjuvanten Therapie mit Imatinib publiziert. Untersucht wurde, ob nach vollständiger Resektion eines GIST von mindestens 3 cm Durchmesser das rezidivfreie Überleben durch adjuvante Therapie verbessert werden konnte. Die Studie war multizentrisch angelegt, mehrere bekannte Tumorzentren aus den USA und Canada arbeiteten zusammen: z. B. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York; Mayo Clinic, Rochester; University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston; Dana Farber Cancer Institute, Boston und andere mehr. Die Patienten erhielten je nach Randomisierung entweder 400 mg Imatinib (n=359) oder ein Plazebo (n=354) für 1 Jahr postoperativ). Patienten und Untersucher waren verblindet, allerdings konnten Patienten aus der Plazebo-Gruppe zur Therapie mit Imatinib wechseln, wenn ein Rezidiv auftrat.

Aufgrund des eindeutigen Ergebnisses wurde die Studie vorzeitig gestoppt: nach im Median 19,7 Monaten hatten 30 Patienten (8%) in der Imatinib-Gruppe und 70 (20%) in der Plazebo-Gruppe ein Rezidiv oder waren verstorben. Verglichen mit dem Plazebo verbesserte Imatinib das rezidivfreie Überleben signifikant (p<0,0001). Die Therapie wurde gut vertragen. Die häufigsten Nebeneffekte bestanden in einer Dermatitis (3%), Abdominalbeschwerden (3%) und Diarrhoe (2%).

Kommentar: Damit ist bewiesen, dass Imatinib unter den genannten Kriterien wirksam ist und eingesetzt werden sollte. Es ist zu erwarten, dass die Rezidivrate nach Absetzen der Therapie nach einem Jahr auch in der primär rezidivfreien Gruppe ansteigen wird. Ungeklärt bleibt damit weiterhin, wie lange postoperativ die Medikation beibehalten werden soll.

4.5.2 Laparoskopische Resektion eines gastralen GIST? (33)

Es wurden dieses Jahr mehrere kleine Serien publiziert, die sich mit der Frage der laparoskopischen Resektion eines gastralen GIST beschäftigten. Die größte operative Serie (33) kam aus dem Mount Sinai Medical Center, New York und berichtet über den Verlauf von 76 minimalinvasiv operierten Patienten. Die Operationen unterteilten sich in: atypische Magenteilresektionen (26%), Magenteilresektionen (25%), Sleeve Gastrectomy (9%) und Dünndarm-

resektionen (22%). Die Konversionsrate lag bei 14%, hauptsächlich wegen Tumorinvasion benachbarter Organe, Verwachsungen oder Tumornähe zum gastroösophagealen Übergang. Ein Patient verstarb. Die Morbiditätsrate lag bei 10%, die Rezidivrate bei 6%, das tumorfreie Überleben nach im Median 41 Monaten bei 78% (77% bei Magenbefall vs. 82% bei Dünndarmbefall). Eine adjuvante Therapie wurde nur bei Patienten mit metastasierendem GIST (n=5) und bei Rezidiv-GIST (n=2) durchgeführt.

Kommentar: Diese Arbeit unterstreicht die Sicherheit des minimalinvasiven Vorgehens beim GIST sowohl im Magen als auch im Dünndarm, da aufgrund der Tumorbiologie begrenzte, organerhaltende Resektionen möglich sind.

4.5.3 Re-Operation beim Rezidiv-GIST? (34)

Die Arbeitsgruppe aus dem UKE Hamburg (34) ging der Frage nach, welchen Stellenwert Re-Operationen in der Therapie des GIST haben. Dazu wurden retrospektiv die Daten von 144 Patienten ausgewertet. 19 dieser Patienten hatten ein GIST-Rezidiv und wurden zunächst mit Imatinib vorbehandelt. Dadurch kam es zu einem Tumor-Downsizing, das bei 16 Patienten eine Re-resektion ermöglichte.

Kommentar: Die Arbeit zeigt überzeugend, dass auch beim Rezidiv-GIST die chirurgische Resektion innerhalb eines multimodalen Konzeptes einen wichtigen Stellenwert hat.

4.6. Morbide Adipositas (nach: O. Mann; Chirurgie Update 2010)

4.6.1 Bariatrische Operationsverfahren (35)

Bariatrische Operationen werden nach ihrem primären Wirkprinzip in restriktive, malabsorptive sowie kombiniert restriktiv-malabsorptive Verfahren eingeteilt. Die unterschiedlichen Operationsverfahren auf Nahrungsrestriktion, Malabsorption, verändertem hormonellen Regelmechanismen oder einer Kombination derselben. Sie unterscheiden sich hinsichtlich Gewichtsverlauf, Reversibilität, Adjustierbarkeit sowie der mit dem jeweiligen Operations-verfahren vergesellschafteten Morbidität und Mortalität. Auch differieren die Verfahren im Einfluss auf das tägliche Leben der Patienten. Zahlreiche Studien belegen die Effektivität der einzelnen Verfahren hinsichtlich des Gewichts-verlustes, der Beeinflussung der gewichtsassoziierten Begleiterkrankungen als auch im Bezug auf Sicherheit. Für alle Eingriffe konnten eine Überlegenheit des laparoskopischen gegenüber dem offen chirurgischen Vorgehens gezeigt werden (35).

4.6.2.1 Restriktive Eingriffe

Zu den restriktiven Verfahren werden im Allgemeinen das Magenband (adjustable gastric banding, AGB) und der Schlauchmagen (Sleeve Gastrektomie) gezählt. Dabei limitieren restriktive Verfahren die Kalorien-aufnahme durch Schaffung eines kleinen Magenvolumens (Vormagen oder Magenpouch beim Magenband oder einem erheblich volumenreduzierten Magenschlauch). Diese Verfahren sind stärker patientenabhängig, d.h. sie

lassen sich z.B. leichter durch die Zufuhr von beispielsweise Kalorien in flüssiger Form „austricksen".

4.6.2.1.1 Magenband (36,37)

Das Magenband (AGB) führt durch die Bildung eines kleinen Pouches zur Nahrungsrestriktion. Bezüglich der 30-Tage-Mortalität und -Morbidität gehört das Magenband zu den sichersten Verfahren (36). Die Mortalität nach AGB ist mit 0,09 % sehr gering. Zu den postoperativen Komplikationen zählen oberflächliche Wundinfekte mit 1,4 %, tiefe Infekte bei 0,1 %, Pneumonien 0,2 %, Sepsis 0,3 %, TVT/Lungenembolie 0,2 % sowie Harnwegsinfekte mit 0,2 %. Zu den bandspezifischen Komplikationen gehören: Bandslippage (5,5 %), Volumenzunahme des Pouches (5,5 %), Magenband-Leck (3,6 %), Ösophagusdilatation (3 %), Banderosionen (2,7 %), Stenosen/Obstruktionen (1,9 %), Portkammerinfektionen (1,2 %) sowie Ösophagus-/Magenperforationen (0,5 %) (37).

Kommentar: Das Magenband erfordert neben einem engen Follow-up und einer sehr guten Compliance des Patienten, eine gute klinische Logistik um das Risiko eines Therapieversagens zu minimieren. Aufgrund des rein restriktiven Wirkprinzips ist es stärker patientenabhängig und für Patienten die Kalorien hauptsächlich in Form von Süßigkeiten und/oder in flüssiger Form zu sich nehmen eher ungeeignet, da hier der restriktive Mechanismus nicht zum Tragen kommt.

4.6.2.1.2 Sleeve Gastrektomie (Magenschlauch) (38-40)

Die laparoskopische Sleeve Gastrektomie wurde 1999 erstmalig als erster Schritt zu einer Biliopankreatischen Diversion mit Duodenal Switch (BPD-DS) beschrieben. Später wurde sie als alleiniger bariatrischer Eingriff eingeführt. Es besteht weiterhin Unklarheit darüber, welchen Stellenwert die Sleeve Gastrektomie als definitive Prozedur einnimmt. Viele Kliniken verwenden die Sleeve Gastrektomie als Bridging-Operation bei Hochrisikopatienten mit einem sehr hohen BMI. Aufgrund des im Vergleich zu Bypassverfahren einfacheren und relativ komplikationsarmen Verfahrens, soll das Gesamtrisiko dieser Patientengruppe verringert werden. In der Regel reicht das gewichtsreduzierende Potential der Sleeve Gastrektomie allein bei den Patentien mit sehr hohem BMI nicht aus, so dass sich das Gewicht und die adipositasassozierten Komorbiditäten zwar deutlich reduzieren, aber der Zielbereich noch nicht erreicht wird. Bei diesen Patienten wird ggf. ein zweiter Eingriff notwendig.

Zur Kalibrierung des verbleibenden Magenschlauches wird ein Bougie verwendet. Die Bougie-Größen variieren dabei gemäß **„2nd International Consensus Summit for Sleeve Gastrectomy 2009"** zwischen 16 und 60 Fr. (38). In einem Review von Akkray konnte in Studien in welchen Bougies von 32 bis 60 Fr. verwendet wurden, gehäuft ein Excess Weight Loss (EWL) von unter 50 % nach einem Jahr nachgewiesen werden (39). Das sich dabei ergebende Sleeve-Volumen liegt in den angegebenen Studien bei ca. 100 ml (40). Der Gewichtsverlust nach Sleeve Gastrektomie beruht dabei zum einen auf der Restriktion durch den bedeutend kleineren Magen, zum anderen auf dem abnehmenden Ghrelin-Spiegel, als Folge der Resektion der Magenfundusanteile.

Kommentar: Trotz der guten Ergebnisse bezüglich des Gewichtsverlustes nach einem und drei Jahren muss weiterhin Zurückhaltung bezüglich des Einsatzes als singuläres Verfahren geübt werden. Momentan existieren kaum Langzeitstudien mit einem Zeitrahmen von länger als 5 oder 7 Jahren. Diese deuten auf einen moderaten Wiederanstieg des Körpergewichts im Langzeitverlauf.

4.6.2.2 Malabsorptive Eingriffe

Bei den hauptsächlich malabsorptiven Verfahren steht die Verkürzung der Resorptionsstrecke im Vordergrund. Es existieren allerdings fließende Übergänge zu den kombinierten Verfahren, da sowohl die Biliopankreatische Diversion nach Scopinaro, als auch die Biliopankreatische Diversion mit Duodenal Switch eine restriktive Komponente beinhalten.

4.6.2.2.1 Biliopankreatische Diversion mit Duodenal Switch (BPD-DS) (**41**,42,43)

Die Biliopankreatische Diversion mit Duodenal Switch wurde ursprünglich von DeMeester zur Behandlung des Gallerefluxes entwickelt und 1988 von Hess erstmals zur Gewichtsreduktion eingesetzt. Gagner gelang es 1999 erstmals den Eingriff komplett laparoskopisch durchzuführen. Hierbei wird eine Sleeve Gastrektomie mit Erhalt des Pylorus durchgeführt. Dann folgt die Herstellung eines langen alimentären Schenkels mit einem kurzen gemeinsamen Schenkel (common limb) von ca. 100 cm. Der Eingriff wird für Patienten mit einem sehr hohen BMI empfohlen. Hier kann auch ein zweizeitiges Stufenkonzept angewendet werden, um das Operationsrisiko dieser Hochrisikopatienten zu senken. Ein bis zwei Jahre nach Durchführung der Sleeve Gastrekomie werden die Patienten bezüglich des Gewichtverlaufes und der Abnahme der Komorbiditäten re-evaluiert und gegebenenfalls zur Biliopankreatischen Diversion mit Duodenal Switch komplettiert.

Im Allgemeinen wird der Gewichtsverlust und die Remission des Diabetes mellitus Typ 2 nach BPD-DS am höchsten im Vergleich zu anderen bariatrischen Eingriffen eingeordnet; zu berücksichtigen ist hierbei die deutlich höhere Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Ein vom Gewichtverlust unabhängiger Vorteil bezüglich der Remission des Diabetes mellitus Typ 2, des arteriellen Hypertonus und der Dyslipidämie konnte vor kurzem gezeigt werden (**41**).

Einige Autoren empfehlen die BPD-DS auch als einzeitigen Eingriff bei entsprechender Erfahrung des Operateurs. Aber auch diese Autoren halten bei bestimmten Patienten (Männer, sehr hohes Gewicht, hohes operatives Risiko) ein zweizeitiges Vorgehen für sinnvoll (42).

In der deutschlandweiten Qualitätssicherungsstudie für die chirurgische Therapie der Adipositas wurden in dem Zeitraum von 2005 bis 2007 (43) lediglich 91 BPD-DS durchgeführt. Bemerkenswert ist hierbei die relativ hohe Rate an offenen Eingriffen von 50 %. Gehäuft wird hierbei eine simultane Cholezystektomie und Appendektomie durchgeführt. Die allgemeine Komplikationsrate wurde mit 17,6 % angegeben. Zu den häufigsten Komplikationen gehörten Wundheilungsstörungen (12,1 %), OP-pflichtige Blutungen (3,3 %), Anastomoseninsuffizienzen (2,2 %), Trokarhernien (2,2 %) und Peritonitis sowie der Platzbauch (jeweils 1,1 %).

4.6.2.3 Kombinierte (restriktive/malabsorptive) Verfahren: Roux-Y Magenbypass (**44**,**45**,46,47)

Bei dem sogenannten Magenbypass (Laparoscopic Roux-en-Y Magenbypass, LRYGB) wird der Magen mit einem Klammernahtgerät durchtrennt, so dass ein kleinkurvaturseitiger Magenanteil verbleibt, der sog. Magen-Pouch. Für den Pouch wird im Allgemeinen ein Volumen von ca. 30 ml empfohlen. Der größere, von der Nahrungspassage ausgeschlossene Magenrest verbleibt in situ. Die Rekonstruktion erfolgt nachfolgend nach Roux-Y. In der Regel beträgt die Länge der biliopankreatischen Schlinge 50 bis 100 cm und die der alimentären Schlinge 100 bis 250 cm. Der Gewichtsverlust beruht einerseits auf der Restriktion durch den kleinen Pouch. Weiterhin wird das Nahrungsaufnahme stimulierende Hormon Ghrelin, wie bei der Sleeve Gastrektomie, gesenkt. Die malabsorptive Komponente variiert mit der Länge der alimentären Schlinge. Weiterhin wird eine gesteigerte Ausschüttung des Peptids YY beobachtet. PYY wird hauptsächlich im distalen Ileum produziert und führt ebenfalls zu einer Appetitabnahme. Zusätzlich wird im distalen Ileum das glukagon-like peptide 1 (GLP-1) gebildet, welches als Inkretin die Ausschüttung von Insulin stimuliert und damit einen wesentlichen Faktor in der Remission des Diabetes mellitus Typ 2 darstellt.

Bezüglich der 30-Tage-Mortalität und -Morbidität veröffentliche das „The Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium" 2009 folgende Zahlen (**44**): Die Mortalität nach LRYBG ist mit 0,2 % sehr gering. Tiefe Venenthrombosen und Embolien wurden mit 0,4 % angegeben. Eine erneute Intervention in Form einer Re-Intubation war in 0,4 % notwendig, eine Endoskopie musste in 1,5 % erfolgen, eine perkutane Drainage musste in 0,4 % und eine erneute Operation musste in 3,2 % der Patienten erfolgen. Es konnte gezeigt werden, dass die Komplikationsrate mit steigender Erfahrung des Operateurs signifikant sinkt (**45**). Die Autoren gehen von einer Reduktion der Anzahl an perioperativen Komplikationen von 10 % je 10 Fälle pro Jahr aus.

Kommentar: Bei sämtlichen vergleichenden Studien zur perioperativen Mortalität und Morbidität sollte ein besonderes Augenmerk auf die Patientenauswahl gelegt werden. Die Studie des LABS Consortium betonte besonders den höheren BMI sowie damit zunehmende Häufigkeit an Nebenerkrankungen in der LRYGB Gruppe, so dass von vornherein von einer erhöhten Komplikationsrate ausgegangen werden kann.

Der Magenbypass ist weiterhin der weltweit am häufigsten durchgeführte Eingriff in der bariatrischen Chirurgie und hat seine Effektivität und Zuverlässigkeit in zahlreichen Langzeitstudien bewiesen. In den letzten Jahren sind wenige Studien erschienen, die eine Neuerung auf diesem Gebiet bezüglich des Operationsverfahrens oder der Komplikationsrate erbracht hätten. Auch die Kombination des Magenbypass Verfahrens mit einer zusätzlich steuerbaren Restriktion in Form eines Magenbandes konnte sich bisher nicht durchsetzen (46).

Die Gründe für ein Therapieversagen, im Sinne eines unter 40 % liegenden excess weight loss, bleiben weiterhin unklar. Lediglich Diabetes mellitus und ein zu großer Pouch konnten als unabhängige Risikofaktoren für Therapieversagen in einer multivarianten Analyse identifiziert werden (47).

4.6.3 Verfahrenswahl

Es gibt kein für alle Patienten generell zu empfehlendes Operationsverfahren. Die Wahl des richtigen Verfahrens sollte sich stets nach Zielen der Behandlung sowie nach dem Nebenerkrankungs- und Risikoprofil des Patienten richten, zeigt in der Anwendung aber deutliche Abweichungen und ist geprägt von „Modetrends".

4.6.3.1 Metabolic/Bariatric Surgery Worldwide 2008

Entwicklung der weltweiten Adipositaschirurgie (48)

Nach der letzten großen Erhebung zum Stand der Bariatrischen Chirurgie weltweit aus dem Jahr 2003, folgte nun die Abfrage bei allen Mitgliedsländern der IFSO für das Jahr 2008. Hierbei zeigte sich, dass im Jahre 2008 weltweit 344.221 bariatrische Operationen (133 % Zunahme gegenüber 2003) von 4.680 Chirurgen durchgeführt wurden. Alleine 220.000 dieser Eingriffe wurden in den USA und Kanada durchgeführt, in Deutschland wurden im gleichen Zeitraum 2.117 Eingriffe durchgeführt. Weltweit wurden 91,4 % aller bariatrischen Eingriffe laparoskopisch durchgeführt. Der Hauptanteil aller Eingriffe (86,6 %) setzt sich aus dem Magenband (Gesamtanteil: 32,3 %), dem Magenbypass (49,3 %) und der Sleeve Gastrektomie (5,1 %) zusammen. Ein deutlicher Trendwechsel bezüglich der Verfahrenswahl besteht zwischen den USA/Kanada und Europa. Während im Vergleich von 2003 zu 2008 in Europa der Anteil an bariatrischen Eingriffen für das Magenband von 63,7 % auf 43,2 % abnahm, nahm der Anteil in den USA und Kanada im gleichen Zeitraum von 9 % auf 44 % zu. Die Verwendung des Magenbypass zeigt hierbei den entgegengesetzten Verlauf. In Europa nahm der Anteil des Magenbypass an allen Eingriffen von 11,1 % im Jahr 2003 auf 39 % im Jahr 2008 zu, während in den USA und Kanada der Anteil von 85 % auf 51 % fiel.

Kommentar: Insgesamt nimmt die Gesamtanzahl mit plus 133 % an bariatrischen Eingriffen weiterhin zu. Allerdings ist der massive Anstieg von 1998 zu 2003 mit einem Plus von 266 % deutlich unterschritten worden. Während in Europa die Verwendung des Magenbandes aufgrund der langjährigen Erfahrungen abnimmt, steigt in den USA die Verwendung nach relativer neuer Zulassung im Jahre 2001 und Einführung einer eigenen DRG in Verbindung mit umfangreichem Marketing der Herstellerfirmen an.

4.6.3.2 Vergleich der Verfahren (49,50)

Die Verfahrenswahl soll unter Berücksichtigung von BMI, Alter, Geschlecht, Ernährungsverhalten, Komorbidität sowie der psychosozialen Situation des Patienten erfolgen.

Das Magenband stellt den kleinsten laparoskopischen Eingriff der bariatrischen Chirurgie dar. Das Band bietet den Vorteil der Anpassung der Bandweite und damit die Anpassung der Restriktion. Allerdings sind die erforderliche Compliance des Patienten und das sehr enge Follow-up zu berücksichtigen. Das Band eignet sich für Patienten mit einem eher niedrigeren BMI. Ein Bewegungsprogramm sollte begleitend erfolgen. Für Patienten mit hoher Kalorienzufuhr durch Süßigkeiten (sog. Sweet eater) scheidet das Verfahren aus.

Im letzten größeren Übersichtsartikel (**49**) zum Vergleich zwischen Magenband und Magenbypass konnte erneut gezeigt werden, dass Patienten nach Magenband in der Langzeitbeobachtung häufiger erneut operiert werden mussten als Patienten mit einem Magenbypass. Während Patienten mit einem Bypass nur in 4 % einen nicht ausreichenden Gewichtsverlust erreichten, war dies bei 35 % der Patienten mit einem Magenband der Fall.

Der Roux-Y Magenbypass stellt zurzeit das weltweit häufigste Verfahren da. Es bietet insbesondere bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 bessere Ergebnisse, da nicht nur der Gewichtsverlust, sondern auch hormonelle Aspekte zum tragen kommen. Auf der Diabetes Surgery Summit Consensus Conference wurde der Bypass auch für Typ 2 Diabetiker mit einem BMI größer 30 kg/m^2 empfohlen. In Studien konnte der positive Effekt auch bei diesem niedrigeren BMI gezeigt werden (**50**).

Kommentar: Der Einsatz des Magenbypass bei Patienten mit einem BMI von 30 bis 35 kg/m2 wird aktuell noch nicht von den Fachgesellschaften empfohlen und sollte daher nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden.

4.7 Leber/Galle (nach: S. Jonas, Chirurgie Update 2010)

4.7.1 Ergebnisse nach Leberteilresektion beim zentralen Gallengangskarzinom (**51**,52)

Die großen Serien aus Nordamerika, Europa und dem asiatischen Raum, welche im Jahre 2009 zum zentralen Gallengangskarzinom publiziert wurden, unterstreichen die zentrale Bedeutung radikaler Resektionen im therapeutischen Gesamtkonzept bei dieser Tumorentität und belegen die therapeutischen Fortschritte, welche durch die Einführung der en-bloc-Resektionen der extrahepatischen Gallengänge mit rechts- oder linksseitigen Leberteilresektionen in den zurückliegenden zwei Jahrzehnten erreicht wurden.

Eine der größten Serien stammt aus Japan von der Nagoya University, welche 298 Patienten umfasst, die zwischen 2001 und 2008 reseziert wurden (**51**). Die überwiegende Mehrheit der Patienten wies einen Typ III- oder IV-Tumor nach der Klassifikation von Bismuth-Corlette auf und wurde mit Ausnahme von 5 Patienten, den Empfehlungen der „Consensus Statements" des Jahres 2008 entsprechend, mit einer en-bloc-Resektion der extrahepatischen Gallengänge und einer (erweiterten) Hemihepatektomie behandelt. Die kurative Resektionsrate lag in dieser Serie bei 74% (n=220) und die 5-Jahresüberlebensrate nach kurativer Resektion betrug bei Patienten ohne Fernmetastasierung (n=197) 52%. Das 1-, 3- und 5-Jahresüberleben aller 298 Patienten betrug 77%, 49% beziehungsweise 42%. Im Rahmen des postoperativen Verlaufes entwickelten 123 Patienten (43%) Komplikationen, wobei intraabdominelle Abszedierungen, Wundinfektionen und Galleleckagen die häufigsten postoperativen Komplikationen darstellten – 6 Patienten (90 Tage-Letalität: 2%) verstarben im postoperativen Verlauf.

Eine weitere große Serie kommt aus Korea und schließt 302 Patienten ein, die zwischen 2001 und 2008 an der University of Ulsan College of Medicine in Seoul reseziert wurden (52). Die kurative Resektionsrate in dieser Serie war etwas geringer als in der japanischen Studie und betrug 70,9%, wobei

allerdings mit 11,3% (n=34) die Rate an alleinigen extrahepatischen Gallengangsresektionen deutlich höher war als im Patientengut der Nagoya University. Dies dürfte sicherlich zur geringeren kurativen Resektionsrate beigetragen haben. Die übrigen 268 Patienten hatten eine en-bloc-Resektion der extrahepatischen Gallengänge und eine Leberteilresektion erhalten, wobei bei der überwiegenden Mehrheit eine Hemihepatektomie rechts oder links durchgeführt worden war. Die postoperative Letalitäts- und Komplikationsrate war mit den Ergebnissen der japanischen Studie vergleichbar und betrug 1,7% (n=5) beziehungsweise 43% (n=130), wobei in der Beurteilung der Komplikations- und Letalitätsraten beider Serien berücksichtigt werden muss, dass in der japanischen Serie deutlich häufiger erweiterte Hemihepatektomien einschließlich Trisektorektomien rechts und links durchgeführt wurden. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensrate nach kurativer Resektion betrug 84,6%, 50,7% beziehungsweise 47,3%, wohingegen die gesamte Studienpopulation ein 1-, 3- und 5-Jahresüberleben von 80,2%, 40,6% beziehungsweise 32,5% aufwies.

Kommentar: Ingesamt belegen diese Analysen, dass die chirurgische Therapie in der zurückliegenden Dekade wesentliche Fortschritte in der Behandlung des zentralen Gallengangskarzinoms erreicht hat. Bei geringer postoperativer Letalität kann durch eine radikale en-bloc-Resektion der extrahepatischen Gallengänge und (erweiterte) Hemihepatektomie bei einem Großteil der Patienten eine kurative Resektion erreicht und dadurch zahlreichen Patienten Langzeitüberleben und Kuration ermöglicht werden. Bei der Bewertung der Resultate der einzelnen Serien muss berücksichtigt werden, dass die Studienpopulationen der einzelnen Zentren zum Teil sehr unterschiedlich sind, wodurch die Behandlungsergebnisse trotz vergleichbarer Behandlungskonzepte etwas variieren können.

4.7.2 Resektionsausmaß beim Gallenblasenkarzinom (53)

Wie im Vorjahr berichtet wurde, konnte in zahlreichen Studien der zurückliegenden Jahre belegt werden, dass die Prognose von Patienten mit okkulten Gallenblasenkarzinomen im Tumorstadium ≥T1b durch eine Nachresektion signifikant verbessert werden kann. Dabei wurde in diesen Analysen jedoch nicht auf die therapeutische Wertigkeit unterschiedliche Resektionsverfahren eingegangen. Eine große Studie aus dem Jahre 2009, welche von der „Japanese Society of Biliary Surgery" durchgeführt wurde, befasst sich mit dem Resektionsausmaß bei Gallenblasenkarzinomen im Stadium T2 und T3 (53). In dieser retrospektiven Analyse wurden 485 kurativ leberteilresezierte Patienten mit Gallenblasenkarzinomen im Stadium T2 (n=293) und T3 (n=192) hinsichtlich des Einflusses des Resektionsausmaßes auf das kumulative Überleben und die intrahepatische Rezidivrate untersucht. Das Resektionsausmaß umfasste bei der Mehrheit der analysierten Patienten eine Gallenblasenbettresektion oder eine Resektion der Segmente IVa/V, wobei bei einigen Patienten mit T3-Tumoren eine Hemihepatektomie rechts durchgeführt worden war. Zur weiteren Analyse definierten die Autoren vier Subpopulationen, welche separat ausgewertet wurden. Die Patienten mit T2-Tumoren wurden anhand der Tumorlokalisation in eine Gruppe mit leberseitigen Tumoren (n=160) sowie peritonealseitigen Karzinomen (n=133) unterteilt, die Gruppe der T3-Tumore wurde anhand der Tumorausdehnung in Karzinome mit (n=120) und Karzinome ohne Leberinfiltration (n=70) unterschieden. In der separaten Überlebensanalyse zeigte sich bei Patienten mit leberseitigen T2-Gallenblasenkarzinomen nach Gallenblasenbettresektion

ein 5-Jahresüberleben von 74% und nach Resektion der Segmente IVa/V eine 5-Jahresüberlebensrate von 72%. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant (p=0,7713). Auch bei peritonealseitigen Tumoren war die 5-Jahresüberlebensrate mit 86% bei Patienten mit Resektion der Segmente IVa/V und 78% nach Gallenblasenbettresektion nicht signifikant unterschiedlich (p=0,9821). Auch bei T3-Tumoren ließ sich kein signifikanter Überlebensvorteil für eines der drei operativen Verfahren belegen. So betrug das 5-Jahresüberleben bei Patienten mit T3-Tumoren ohne Leberinfiltration nach Gallenblasenbettresektion 51%, nach Resektion der Segmente IVa/V 38% und nach Hemihepatektomie rechts 46% (p=0,9821). In der Subpopulation der T3-Tumore mit Leberinfiltration betrug das 5-Jahresüberleben nach Hemihepatektomie rechts 30%, nach Resektion der Segmente IVa/V 29% und nach Gallenblasenbettresektion 30% (p=0,3897). Die Rezidivrate zeigte sich in dieser Analyse ebenso unabhängig von der Wahl des operativen Verfahrens wie das kumulative Überleben. Bei Patienten mit leberseitigen T2-Tumoren entwickelten 7,8% nach Gallenblasenbettresektion und 3,4% nach Resektion der Segmente IVa/V ein intrahepatisches Rezidiv (p=0,2696) und bei peritonealseitig lokalisierten T2-Tumoren bildeten nach Gallenblasenbettresektionen 7,8% und nach Resektion der Segmente IVa/V 3,3% der Patienten ein intrahepatisches Rezidiv aus (p=0,9055). In der Gruppe der T3-Tumore ohne Leberinfiltration bildeten nach Gallenblasenbettresektion 17,8%, nach Resektion der Segmente IVa/V 13,3% und nach Hemihepatektomie rechts 10% ein intrahepatisches Rezidiv aus. Wenngleich in dieser Subpopulation der Unterschied in der Rezidivhäufigkeit zwischen den unterschiedlichen Resektionsverfahren recht deutlich differierte, erreichte der Unterschied nicht das statistische Signifikanzniveau (p=0,097). Auch bei T3-Tumoren mit Leberinfiltration entwickelten mit 43,8% Patienten nach Galleblasenbettresektion deutlich häufiger intrahepatische Rezidive als Patienten nach Resektion der Segment IVa/V oder Hemihepatektomie rechts (27,2% beziehungsweise 22,9%), allerdings wurde auch in dieser Subpopulation nicht das statistische Signifikanzniveau erreicht (p=0,1426). Die Autoren der Studie schließen aus den Ergebnissen der Analyse, dass das operative Verfahren keinen Einfluss auf die Prognose und die Rezidivrate der Patienten besitzt und somit lediglich das Erreichen einer kurativen Resektion für die Wahl des operativen Vorgehens beim Gallenblasenkarzinom von Bedeutung ist.

Kommentar: Diese große Analyse weist somit daraufhin, dass lediglich das Erreichen einer kurativen Resektion für die Verfahrenswahl beim Gallenblasenkarzinom von Bedeutung ist und sich für die einzelnen Resektionsverfahren kein prognostischer Unterschied belegen lässt. Mit ihrer Schlussfolgerung bestätigen die Autoren somit die Ergebnisse vorangegangener Untersuchungen und dürften auch der Praxis in den meisten behandelnden Zentren entsprechen. Bei der Beurteilung der Ergebnisse der Studie ist allerdings einschränkend zu berücksichtigen, dass trotz des multizentrischen Ansatzes und der hohen Inzidenz des Gallenblasenkarzinoms in Japan die Anzahl der analysierten Patienten in den einzelnen Subgruppen zum Teil relativ gering ist. Daher ist es nicht ausgeschlossen, dass beispielsweise bei T3-Tumoren mit Leberinfiltration eine alleinige Gallenblasenbettresektion doch zu einer signifikant höheren Rezidivrate führen könnte und somit in diesem Tumorstadium als nicht ausreichend zu bewerten wäre. Möglicherweise könnten weitere Analysen großer Patientenserien aus anderen Zentren diesbezüglich zusätzliche Erkenntnisse liefern.

4.7.3 Gallenblase: Zeitpunkt der Cholezystektomie bei akuter Cholezystitis (54,**55**)

Eine interessante Arbeit zum Thema akute Cholezystitis kommt aus den USA. Lee et al. werteten 202 konsekutive Patienten aus, welche zwischen Januar 2005 und April 2006 aufgrund einer Cholecystitis cholezystektomiert wurden (54). Die Patienten wurden für die weitere Analyse anhand des zeitlichen Abstands zwischen Beginn der Symptomatik und Cholezystektomie in drei Gruppen eingeteilt, wobei Patienten, welche innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der akuten Cholezystitis cholezystektomiert wurden als akut (n=45), Patienten, welche zwischen 4 Tagen und 5 Wochen nach Beginn der Beschwerden reseziert wurden als subakut (n=55) und Patienten, die mehr als 5 Wochen nach Beginn der akuten Cholezystitis operiert wurden als im Intervall behandelt klassifiziert wurden. Von den 202 Patienten wurden 7 primär offen cholezystektomiert. Bei 29 der 195 laparoskopisch begonnenen Resektionen war eine Konversion auf eine offene Operation notwendig. Die Auswertung konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den definierten Gruppen hinsichtlich Konversionsrate und Morbidität belegen, woraus die Autoren schlussfolgerten, dass bei Patienten mit akuter Cholezystitis unabhängig von der Dauer der Beschwerdesymptomatik die Cholezystektomie bei der Diagnosestellung angestrebt werden kann.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die Cochrane Analyse von Gurusamy et al. (**55**). In diesem systematischen Review analysierten die Autoren 5 Studien zum Thema Cholezystektomie bei akuter Cholezystitis mit insgesamt 451 Patienten, von denen 223 Patienten eine frühe laparoskopische Cholezystektomie und 228 Patienten eine laparoskopische Cholezystektomie im Intervall erhalten hatten. Insgesamt wurden in diesen Studien 4 Gallengangsverletzungen dokumentiert, wobei in der Gruppe mit früher Cholezystektomie eine und bei Cholezystektomien im Intervall drei Gallengangsverletzungen beschrieben worden waren (OR: 0,61 [0,15; 2,709]). Im Gegensatz zu Gallengangsverletzungen wurden Galleleckagen bei Patienten mit frühen Cholezystektomien häufiger beobachtet. Entwickelten 7 der 223 (3,2%) Patienten nach früher Cholezystektomie eine Gallenleckage, wurde diese Komlikation bei Cholezystektomien im entzündungsfreien Intervall nicht berichtet. Andere Komplikationen, beispielsweise Wundinfektionen, waren zwischen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Dagegen hatten 40 (17,5%) der Patienten, welche eine Cholezystektomie im Intervall erhalten hatten, erneute oder persistierende Symptome der Cholezystitis. Die Konversionsrate zu einem offenen operativen Vorgehen war zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Dagegen war der Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit früher Cholezystektomie um 4 Tage gegenüber Patienten, die im Intervall reseziert worden waren, verkürzt. Die Autoren schlussfolgern aus ihrer Meta-Analyse, dass die frühe laparoskopische Cholezystektomie eine sichere Behandlung darstellt und zu einer Verkürzung des Krankhausaufenthaltes führt.

Kommentar: Die frühe laparoskopische Cholezystektomie gilt gegenwärtig bei den meisten Patienten mit akuter Cholezystitis als die Therapie der Wahl. Zahlreiche prospektiv-randomisierte Studien und Meta-Analysen konnten für diese Patienten eine kürzere Hospitalisierung gegenüber Patienten dokumentieren, welche im Intervall reseziert wurden. Außerdem entwickeln etwa 15% bis 20% der Patienten, die im Interval cholezystektomiert werden, bis zum geplanten Operationstermin erneute cholezystitische Beschwerden, welche

weitere therapeutischen Interventionen notwendig werden lassen. Darüberhinaus waren in den einzelnen Studien und Meta-Analysen die Komplikations-, Letalitäts- und Konversionsrate zwischen früher Cholezystektomie und Cholezystektomie im Intervall nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings muss man bei der Bewertung dieser Studien berücksichtigen, dass die Anzahl der analysierten Patienten in Studien und Meta-Analysen relativ gering ist. Daher können seltene, jedoch für die betroffenen Patienten schwerwiegende Komplikationen, inbesondere Verletzungen der extrahepatischen Gallengänge und der Leberarterie, in diesen Studien kaum überzeugend beurteilt werden. Beispielsweise stützen die Autoren der Cochrane Analyse ihre Schlussfolgerung auf lediglich 4 Gallengangsverletzungen bei 451 Cholezystektomien (0,9%). Galleleckagen, ebenso eine Form von Gallengangskomplikationen, werden in der Cochrane Analyse separat ausgewertet und waren bei Patienten mit frühen Cholezystektomien häufiger. Ältere Daten großer populationsbasierter Studien deuten zudem daraufhin, dass Gallengangskomplikationen bei Patienten, die eine frühe Cholezystektomie erhalten, häufiger sind. Beachtenswert ist in diesem Zusammenhang, dass in kleinen randomisierten Studien, welche offene gegen laparoskopische Cholezystektomie verglichen haben, keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gallengangskomplikationen zwischen beiden Gruppen dokumentieren konnten, die Analysen großer Datenbanken gegenwärtig jedoch auf einen Trend für ein erhöhtes Risiko bei laparoskopischer Cholezystektomie hindeuten. Zusammenfassend sind weitere große Studien wünschenswert um beurteilen zu können, ob eine frühe Cholezystektomie Einfluss auf die Rate an schweren Komplikationen besitzt.

4.7.4 Internationaler Konsensus zur laparaskopischen Leberchirurgie (56)

Die Empfehlungen der ersten Konsensus Konferenz zur laparoskopischen Leberchirurgie wurden in Annals of Surgery als Louisville Statement zusammengefasst (56). Die Konferenz setzte sich aus 45 weltweit anerkannten Leberchirurgen und insgesamt 300 weiteren Teilnehmern zusammen. Drei Kategorien laparoskopischer Leberresktionen wurden in Abhängigkeit vom Schwierigkeitsgrad definiert i) Biopsien und kleine Wedge-Resktionen ii) Resektionen der linkslateralen (2 und 3) und anterioren (4b,5 und 6) Segmente und iii) Resektionen der posterioren Segmente (4a,7 und 8), sowie Hemihepatektomien und Trisegmentresektionen. 1) Die Begriffe *pure Laparoskopie* (lediglich kleiner Bergeschnitt), *Hand-assistierte Laparoskopie* (Verwendung eines Handports) und *Hybrid-Technik* (Beginn der Operation als pure oder Hand-assistierte Laparoskopie und Parenchymdissektion nach Minilaparatomie) wurden definiert. 2) Es zeigt sich bislang kein Vorteil für eine spezielle Art der Parenchymdissektion, wenn auch vermehrt Elektrokoagulationstechniken und Stapler im Gegensatz zum CUSA und Scherendissektion verwendet werden. 3) Es sollte eine strenge Patientenselektion erfolgen. Die beste Indikation stellen solitäre Leberherde < 5 cm in den Segmenten 2 bis 6 dar. Für links-laterale Leberresektionen sollte der laparoskopische Ansatz die Standardoperation darstellen. Grössere Resektionen (Hemihepatektomien, Trisektorektomien) sollten hoch spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben. 4) Eine Konversion sollte bei deutlicher Verlängerung der Operationsdauer und bei fraglicher Radikalität erfolgen. Blutungskomplikationen sollten vor Konversion möglichst laparoskopisch kontrolliert werden, um einen höheren Blutverlust in der Konversionsphase zu vermeiden.

5) Auch bei zunehmender Expertise im Bereich der laparaskopischen Leberchirurgie sollte das Indikationspekrtum v.a. benigner Leberläsionen nicht erweitert werden. Laparaskopische Leberzystenentdeckelungen sollten nicht in die Analyse laparaskopischer Leberchirurgie einbezogen werden. 6) Bezüglich kolorektaler Lebermetastasen stellt die Resektion weiterhin die Therapie der Wahl dar. Bedenken bezüglich des Resektionsrandes und des Übersehens okkulter Metastasen beim laparoskopischen Ansatz sollten durch ein genaues präoperatives Staging und eine akkurate Patienselektion berücksichtigt werden. 7) Die Laparoskopie kommt beim HCC in Zirrhose primär zur Erlangung einer Histologie und Tumorbiologie (laparoskopische Biopsie), wenn diese CT gesteuert nicht möglich ist, und zum Staging zur Anwendung. Die Datenlage zeigt, dass laparoskopische Wedge-Resektionen mit weniger postoperativer Aszitesbildung, als konventionelle Wedgeresektionen einhergehen. 8) Die laparaskopische Leberlebendspende ist möglich, bleibt aber weiter umstritten und sollte nur innerhalb eines weltweiten Lebendspende Registers durchgeführt werden. 9) Prospektive Studien zur laparoskopische Leberchirugie sind aufgrund der benötigten Fallzahlen, der erwarteten Studiendauer und der Endpunkte (erwartete Mortalität gemäß der offenen Leberchirurgie max. 2%) logistisch schwierig und eher unrealistisch. Ein internationales Register sollte initiiert werden, um die Rolle und Sicherheit der laparaskopischen Leberchirurgie zu dokumentieren. (Evidenzgrad 2-b)

Kommentar: Das Louisville Statement definiert erstmals systematisch und unter Berücksichtigung aller bisher veröffentlichten Daten die Rolle der Laparoskopie in der Leberchirurgie. Es stellt einen Konsensus weltweit anerkannter Experten dar und kann sollte als Leitlinie in Deutschland anerkannt werden.

4.7.5 Lebermetastasen: Prognostische Bedeutung einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen kolorektaler Karzinome (57)

Eine intressante Studie des Jahres 2009 aus den USA beschäftigt sich mit einem weiteren wichtigen Aspekt der gegenwärtigen Diskussion in der Behandlung von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms, nämlich dem therapeutischen Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie bei resektablen Metastasen (**57**). Boostrom et al anaylsierten 99 Patienten, welche zwischen 2000 und 2005 aufgrund von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome an der Mayo Clinic in Rochester eine Leberteilresektion erhalten hatten, hinsichtlich der prognostischen Bedeutung einer neoadjuvanten Chemotherapie. Von der gesamten Studienpopulation hatten 44 Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie nach FOLFOX- beziehungsweise FOLFIRI-Schema erhalten, wohingegen 55 Patienten keiner neoadjuvante Behandlung unterzogen worden waren. Die Überlebensanalyse konnte keinen signifikanten prognostischen Vorteil für eine der beiden Gruppen belegen. Das 1- ,3- und 5-Jahresüberleben für Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie betrug bei einem medianen Überleben von 5,8 Jahren 93%, 62% beziehungsweise 51%, wohingegen Patienten ohne neoadjuvante Behandlung ein 1-, 3- und 5-Jahresüberleben von 90%, 63% beziehungsweise 45% aufwiesen, mit einem medianen Überleben von 3,7 Jahren. Nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht hatte somit die neoadjuvante Chemotherapie keinen Einfluss auf das Überleben nach Resektion (p=0,87). Parallel zu diesen Ergebnissen beim Gesamtüberleben ließ sich in dieser Studie auch kein signifikanter Unterschied für das

krankheitsfreie Überleben zwischen beiden Studiengruppen belegen. So betrug das krankheitsfreie 1-, 3- und 5-Jahresüberleben bei Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie 51%, 20% beziehungsweise 20%, wobei diese Gruppe ein medianes krankheitsfreie Überleben von 1,1 Jahren aufwies. Patienten ohne neoadjuvante Behandlung wiesen bei einem medianen Krankheits-freien Überleben von 1,2 Jahren ein krankheitsfreies 1-, 3- und 5-Jahresüberleben von 58%, 32% beziehungsweise 32% auf. Nach Adjustierung bezüglich Alter und Geschlecht war das krankheitsfreie Überleben zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (p=0,45).

Kommentar: Die Frage, ob eine neoadjuvante Komponente im Rahmen der perioperativen Chemotherapie bei resektablen Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms von therapeutischem Nutzen ist, stellt einen wichtigen Aspekt der gegenwärtigen Diskussion bezüglich der Behandlungsstrategie bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome dar. Im Vorjahr konnte der therapeutische Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie bei kurativ resezierten Patienten sowohl für das alleinige adjuvante Vorgehen als auch für ein kombiniertes Protokoll aus neoadjuvanter und adjuvanter Behandlung belegt werden. Dabei ist jedoch die Applikation einer neoadjuvanten Chemotherapie insbesondere aufgrund der signifikant gesteigerten postoperativen Komplikationsrate kritisch zu bewerten. Eine gesteigerte perioperative Komplikationsrate wäre nur durch einen signifikanten therapeutischen Nutzen der neoadjuvanten Chemotherapie zu rechtfertigen. Bislang liegen allerdings keine prospektiv randomisierten Studien vor, welche ein kombiniertes neoadjuvantes und adjuvantes Behandlungsprotokoll mit einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie vergleichen und somit spezielle Informationen über den therapeutischen Nutzen der neoadjuvanten Behandlungskomponente liefern könnten. Die Ergebnisse der retrospektiven Analyse des Patientenguts der Mayo Clinic konnten keinen therapeutischen Nutzen für die neoadjuvante Chemotherapie belegen. Wenngleich diese Studie einige methodische Schwächen aufweist (neben dem retrospektiven Ansatz der Analyse insbesondere die signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen in einigen klinisch-pathologischen Charakteristika sowie der Heterogenität der adjuvanten Behandlung), weisen die Ergebnisse doch zumindest daraufhin, dass eine neoadjuvante Chemotherapie möglicherweise im therapeutischen Gesamtkonzept bei kolorektalen Lebermetastasen verzichtbar sein könnte. Insgesamt verdeutlichen diese Ergebnisse, dass zur weiteren Optimierung der Behandlungstrategie für Patienten mit resektablen kolorektalen Lebermetastasen prospektiv randomisierte Studien zu diesem Thema dringend erforderlich sind.

4.7.6 Lebertransplantation: Erweiterung der Milan Kriterien beim HCC: up-to-seven Kriterien (Metroticket Studie) (58)

Eine prospektive, multizentrische Studie hat 1556 HCC Patienten aus 36 Transplantationszentren mit dem Ziel ein prognostisches Modell, basierend auf den TNM-Kriterien und mikrovaskulärer Invasion, abzuleiten untersucht (58). Ein sekundäres Ziel der Studie war die Identifizierung einer Subgruppe von Patienten, die die Milan Kriterien überschreitet, aber ein 5-Jahresüberleben von ≥ 70 % erreicht. Die histopathologische Auswertung ergab, dass 1112 Patienten die Milan Kriterien überschritten (MK+). In der Cox Regression zeigte sich die mikrovaskuläre Invasion als unabhängiger Prognosefaktor in allen Gruppen. Die Wahrscheinlichkeit an einem HCC zu versterben stieg linear mit

Zunahme der Tumorgröße, bezüglich der Zunahme der Tumorknoten wurde ab einer Tumorknotenanzahl von 3 ein Plateau erreicht. 658 Patienten (59%) der MR+ Gruppe zeigten keine vaskuläre Invasion. Eine aufwendige Subgruppenanalyse dieser Patienten hinsichtlich eines prognostizierten 5-Jahresüberleben von mindestens 70% identifizierte die sogenannten "up-to-seven"-Kriterien als cut-off (Summe aus Durchmesser größter Knoten [cm] und Anzahl der Tumorknoten, z.B. ein Knoten mit max. Durchmesser 6 cm: 1+6=7; oder zwei Knoten mit max. 5 cm: 2+5=7 usw.).

Kommentar: Diese Studie identifiziert anhand der größten bisher untersuchten Gruppe von lebertransplantierten Patienten, welche die Milan Kriterien überschreiten (n=1112), eine Subgruppe, die bei günstiger Tumorbiologie (keine mikrovaskuläre Invasion) dennoch ein 5-Jahresüberleben von über 70% erreicht. Die "up-to-seven"-Kriterien schließen erweiterte Kriterien anderer Transplantationszentren (San Franzisko, Pittsburgh, Tokio) weitgehend ein und spiegeln wieder, dass Tumorknotenanzahl offensichtlich prognostisch nicht so ins Gewicht fällt, wie Tumorgröße. Kritisch zu betrachten ist, dass tumorbiologisch wichtige Verhaltensmuster (Ansprechen auf ablative Verfahren, Tumorprogression auf der Warteliste, DNA-Index; AFP-Konzentrationen, genomische Marker), welche sich als unabhängige Prognosefaktoren erwiesen haben, nicht berücksichtigt werden. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die histopathologischen Daten aus den postoperativ erhobenen Befunden ermittelt wurden und eine bekannte Diskrepanz von 20-30% (understaging und overstaging) zu präoperativen, radiologischen Befunden besteht. Zudem ist die Information über mikrovaskuläre Invasion präoperativ nicht zu erlangen. Insgesamt konnten allerdings anhand von robusten, leicht objektivierbaren Daten das Ergebnis aus vorherigen Studien betätigt werden, die eine Patientenpopulation außerhalb der Milan Kriterien mit einem 5-Jahresüberleben von über 70% identifizierten.

4.8 Literaturverzeichnis

1. Sand M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, Eurocare Working Group: Eurocare-4 Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Europ J Cancer 2009; 45: 931 – 991

2. **Johansson J, Öberg S, Wenner J, Zilling T, Johansson F, Stäel von Holstein C, Walther B: Impact of Proton Pump Inhibitors on Benign Anastomotic Stricture Formations After Esophagectomy and Gastric Tube Reconstruction. Ann Surg 2009 Nov; 250 (5): 667 – 673**

3. **Omloo JMT, Law SYK, Launois B, Le Prise E, Wong J, van Berge-Henegouven MI, van Lanschot JJB: Short and long-term advantages of transhiatal and transthoracic oesophageal cancer resection. EJSO 2009; 35: 793-797**

4. Dai YY, Gretschel S, Dudeck O, Rau B, Schlag PM, Hünerbein M: Treatment of oesophageal anastomotic leaks by temporary stenting with self-expanding plastic stents. British J Surg 2009; 96: 887 – 891

5. Leers JM, Vivaldi C, Schäfer H, Bludau M, Brabender J, Lurje; Herbold T, Hölscher AH, Metzger R: Endoscopic therapy for esophageal perforation or anastomotic leak with a self-expandable metallic stent. Surg Endosc. 2009; 23: 2258 – 2262

6. Hölscher AH, Vallböhmer D, Gutschow C, Bollschweiler E: Reflux esophagitis, high-grade neoplasia, and early Barrett's carcinoma – what is the place of the Merendino procedure? Langenbecks Arch Surg 2009; 394: 417 – 424

7. Ancona E, Rampado S, Cassaro M, Battaglia G, Ruol A, Castoro C, Portale G, Cavallin F, Rugge M: Prediction of Lymph Node Status in Superficial Esophageal Carcinoma. Ann Surg Oncol 2008 Nov; 15 (11): 3278 – 3288

8. Ariga H, Nemoto K, Miyazaki S, Yoshioka T, Ogawa Y, Sakayauchi T, Jingu K, Miyata G, Onodera K, Ichikawa H, Kamei T, Kato S, Ishioka C, Satomi S, Yamada S: Prospective Comparison of Surgery and Chemotherapy with selective Surgery in Resectable squamous cell Carcinoma of the Esophagus. Int. J Radiation Oncol Biol Phy 2009; 75 (2): 348 – 356

9. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhard-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach, Wilke H: Phase III Comparison of Preoperative Chemotherapy in Patients with locally advanced Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. J Clinical Oncol 2009 Feb; 27 (6): 851 – 856

10. **Miyata H, Yamasaki, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y, Nishida T, Mori M, Doki Y: Salvage Esophagectomy after defintive Chemoradiotherapy for Thoracic Esophageal Cancer. J Surg Oncol 2009; 100: 442 -446**

11. Schneider MP, Metzger R, Schaefer H, Baumgarten F, Vallbohmer D, Brabender J, Wolfgarten E, Bollschweiler E, Baldus SE, Dienes HP, Hoelscher AH: Response Evaluation by Endoscopy, Rebiopsy, and Endoscopy Ultrasound Does Not Accurately Predict Histopathologic Regression After Neoadjuvant Chemoradiation for Esophageal Center. Ann Surg 2008 Dec; 248 (6): 902 -908

12. **Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, van Lanschot JB, Hölscher A, Law S, Ruol A, Ancona E, Griffin M, Altorki NK, Rice TW, Wong J, Lerut T, DeMeester TR: Predicting Systemic Disease in Patients With Esophageal Cancer After Esophagectomy. Ann Surg 2008 Dec; 248 (6): 979 – 985**

13. **Leers JM, DeMeester SR, Chan N, Ayazi S, Oezcelik A, Abate E, Banki F, LLipham JC, Hagen JH, DeMeester TR: Clinical characteristics, biologic behavior, and survival after esophagectomy are similar for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and the distal esophagus. J Thoracic and Cardiovas Surg 2009 Sep; 138 (3): 594 – 602**

14. **Grant EM, Wileman SM, Ramsay CR, Mowat NA, Krukowski ZH, Heading RC, Thursz MR, Campell MK and the Reflux Trail Group: Minimal access surgery compared with medical management for chronic gastro-oesophageal reflux disease: UK collaborative randomised trail. BMJ 2008; 337: 1-8**

15. Ciovica R, Riedl O, Neumayer C, Lechner W, Schwab GP, Gadenstätter M: The use of medication after laparoscopic antireflux surgery. Surg Endosc 2009; 23: 1938 – 1946

16. **Thompson SK, Cai W, Jamieson GG, Zhang AY, Myers J, Parr ZE, Watson DI, Persson J, Holtmann G, Devitt PG: Recurrent Symptoms after Fundoplication with a Negative pH Study – Recurrent Reflux or Functional Heartburn ? J Gastrointest Surg 2009; 13: 54 – 60**

17. **Varin O, Velstra B, De Sutter S, Ceelen W: Total vs. partial fundoplication in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis.** Arch. Surg. 2009 Mar; 144(3): 273-8.

18. **Furnée EJB, Draaisma WA, Broeders IAMJ, Gooszen HG: Surgical reintervention after failed antireflux surgery: a systematic review of the literature. J Gastrointest Surg 2009; 13: 1539-1549**

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

19. **Sharma P, Falk GW, Sampliner R, Spechler SJ, Wang K: Management of Nondysplastic Barrett's esophagus : Where are we now ? Am J Gastroenterol 2009; 104: 805-808**

20. **Gatenby PAC, Ramus JR, Caygill CPJ, Charlett A, Winslet MC, Watson A: Treatment modality and risk of development of dysplasia and adenocarcinoma in columnar-lined esophagus. Diseases of the Esophagus 2009; 22: 133-142**

21. Roll GR, Rabl C, Ciovica R, Peeva S, Campos GM: A Controversy That Has Been Tough to Swallow: Is the Treatment of Achalasia Now Digested? J Gastrointest Surg 2009 Sep;

22. **Wang L, Li Y-M, Li L: Meta-Analysis of Randomized and Controlled Treatment Trails for Achalasia. Dig Dis Sci 2009; 54: 2303 -2311**

23. **Rebecchi F, Giaccone C, Farinella E, Campaci R, Morino M: Randomized Controlled Trail of Laparoscopic Heller Myotomie Plus Dor Fundoplication Versus Nissen Fundoplication for Achalasia. Ann Surg 2008 Dec; 248 (6): 1023 – 1030**

24. Hartgrink HH, Jansen EPM, van Grieken NCT, van de Velde CJH: Gastric cancer. Lancet 2009 Aug; 374: 477-90

25. **Hölscher AH, Drebber U, Mönig SP, Schulte C, Vallböhmer D, Bollschweiler E: Early Gastric Cancer: Lymph Node Metastasis Starts With Deep Mucosal Infiltration. Ann Surg 2009 Nov; 250 (5): 791-797**

26. **Hu Yang S, Cheng Zhang Y, Hu Yang K, Ping Li Y, Dong He X, Hui Tian J, Hong Lv T, Hua Hui Y, Sharma N: An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer. Am J Surg 2009 Feb; 197 (2): 246-251**

27. Fukagawa T, Sasako M, Shimoda T, Sano T, Katai H, Saka M, Mann GB, Karpeh M, Coit DG, Brennan MF: The prognostic impact of isolated tumor cells in lymph nodes of T2N0 gastric cancer: Comparison of American and Japanese gastric cancer patients. Ann Surg Oncol 2009; 16: 609-613

28. Zhang H, Sun Z, Xu HM, Shan JX, Wang SB, Chen JQ: Improved quality of life in patients with gastric cancer after esophagogastrostomy reconstruction. World J Gastroenterol 2009 July; 15 (25): 3183-3190

29. **Yeong An J, Geun Youn H, Gew Choi M, Hyung Noh J, Sung Sohn T, Kim S: The difficult choice between total and proximal gastrectomy in proximal early gastric cancer. Am J Surg 2008 Oct; 196 (4): 587-591**

30. **Kim Y-W, Baik YH, Yun YH, Nam BH, Kim DH, Choi IJ, Bae J-M: Improved Quality of Life Outcomes After Laparoscopy-Assisted Distal Gastrectomy für Early Gastric Cancer: Results of a Prospective Randomized Clinical Trail. Ann Surg 2008 Nov; 248 (5): 721 – 727**

31. **Yakoub D, Athanasiou T, Tekkis P, Hanna GB: Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: Is it an alternative to the open approach? Surg Oncol 2009; 18: 322 – 333**

32. **DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, Patel S, McCarter MD, Polikoff JA, Tan BR, Owzar K; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG), Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009 Mar 28; 373(9669): 1097-104. Epub 2009 Mar 18**

33. Tabrizian P, Nguyen SQ, Divino CM: Laparoscopic Management and Long-term Outcomes of Gastrointestinal Stromal Tumors. J Am Coll Surg 2009 Jan; 208 (1): 80 – 86

34. Schurr P, Kohrs D, Reichelt U, Kaifi J, Vashist Y, Bachmann K, Bogoevski D, Yekebas E, Izbicki: Repeated Surgery Improves Survival in Recurrent Gastrointestinal Stromal Tumors: A Retrospective Analysis of 144 Patients. Dig. Surg. 2009; 26: 229 – 235

35. Weller WE, Rosati C. Comparing outcomes of laparoscopic versus open bariatric surgery. Ann Surg 2008 July; 248(1): 10-5.

36. Lancaster RT, Hutter MM. Bands and bypasses: 30-day morbidity and mortality of bariatric surgical procedures as assessed by prospective, multi-center, risk-adjusted ACS-NSQIP data. Surg Endosc 2008 December; 22(12): 2554-63.

37. Lee CW, Kelly JJ, Wassef WY. Complications of bariatric surgery. Curr Opin Gastroenterol 2007 November; 23(6): 636-43.

38. Gagner M, Deitel M, Kalberer TL, Erickson AL, Crosby RD. The Second International Consensus Summit for Sleeve Gastrectomy, March 19-21, 2009. Surg Obes Relat Dis 2009 July; 5(4): 476-85.

39. Akkary E, Duffy A, Bell R. Deciphering the sleeve: technique, indications, efficacy, and safety of sleeve gastrectomy. Obes Surg 2008 October; 18(10): 1323-9.

40. Braghetto I, Cortes C, Herquinigo D, Csendes P, Rojas A, Mushle M, Korn O, Valladares H, Csendes A, Maria BA, Papapietro K. Evaluation of the radiological gastric capacity and evolution of the BMI 2-3 years after sleeve gastrectomy. Obes Surg 2009 September;19(9): 1262-9.

41. Prachand VN, Ward M, Alverdy JC. Duodenal Switch Provides Superior Resolution of Metabolic Comorbidities Independent of Weight Loss in the Super-obese (BMI >/= 50 kg/m^2) Compared with Gastric Bypass. J Gastrointest Surg 2009 November 24.

42. Topart P, Becouarn G, Ritz P. Should biliopancreatic diversion with duodenal switch be done as single-stage procedure in patients with BMI >/=50 kg/m^2? Surg Obes Relat Dis 2009 May 13.

43. Manger T, Hohmann U, Stroh C. Surgical technique and outcome in metabolic and bariatric surgery: biliopancreatic diversion. Zentralbl Chir 2009 February;134(1): 38-42.

44. Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, Pories W, Courcoulas A, McCloskey C, Mitchell J, Patterson E, Pomp A, Staten MA, Yanovski SZ, Thirlby R, Wolfe B. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. N Engl J Med 2009 July 30; 361(5): 445-54.

45. Smith MD, Patterson E, Wahed AS, Belle SH, Bessler M, Courcoulas AP, Flum D, Halpin V, Mitchell JE, Pomp A, Pories WJ, Wolfe B. Relationship between surgeon volume and adverse outcomes after RYGB in Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) study. Surg Obes Relat Dis 2009 September 26.

46. Busch P, Wolter S, Rawnaq T, Kaifi JT, Aberle J, Izbicki JR, Mann O. Operative technique and outcome in metabolic surgery: conventional and banded gastric bypass. Zentralbl Chir 2009 February; 134(1): 32-7.

47. Campos GM, Rabl C, Mulligan K, Posselt A, Rogers SJ, Westphalen AC, Lin F, Vittinghoff E. Factors associated with weight loss after gastric bypass. Arch Surg 2008 September; 143(9): 877-83.

48. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/Bariatric Surgery Worldwide 2008. Obes Surg 2009 November 3.

49. Tice JA, Karliner L, Walsh J, Petersen AJ, Feldman MD. Gastric banding or bypass? A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures. Am J Med 2008 October; 121(10): 885-93.

50. Shah SS, Todkar JS, Shah PS, Cummings DE. Diabetes remission and reduced cardiovascular risk after gastric bypass in Asian Indians with body mass index <35 kg/m^2. Surg Obes Relat Dis 2009 September 3.

51. Igami T, Nishio H, Ebata T, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience. J Hepatobiliary Pancreat Surg (2009) [Epub ahead of print]

52. Lee SG, Song GW, Hwang S, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience. J Hepatobiliary Pancreat Surg (2009) [Epub ahead of print]

53. Araida T, Higuchi R, Hamano M, et al. Hepatic resection in 485 R0 pT2 and pT3 cases of advanced carcinoma of the gallbladder: results of a Japanese Society of Biliary Surgery survey – a multicenter study. J Hepatobiliary Pancreat Surg 16 (2009) 204-215.

54. Lee AY, Carter JJ, Hochberg MS, et al. The timing of surgery for cholecystitis: a review of 202 consecutive patients at a large municipal hospital. Am J Surg 195 (2008) 467-470.

55. Gurusamy K, Samraj K, Gluud C, Wilson E, Davidson BR. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Br J Surg 2009 [Epub ahead of print].

56. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, Koffron AJ, Thomas M, Gayet B, Han HS, Wakabayashi G, Belli G, Kaneko H, Ker CG, Scatton O, Laurent A, Abdalla EK, Chaudhury P, Dutson E, Gamblin C, D'Angelica M, Nagorney D, Testa G, Labow D, Manas D, Poon RT, Nelson H, Martin R, Clary B, Pinson WC, Martinie J, Vauthey JN, Goldstein R, Roayaie S, Barlet D, Espat J, Abecassis M, Rees M, Fong Y, McMasters KM, Broelsch C, Busuttil R, Belghiti J, Strasberg S, Chari RS; World Consensus Conference on Laparoscopic Surgery. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. Ann Surg. 2009 Nov; 250(5): 825-30.

57. Boostrom SY, Nagorney DM, Donohue JH, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX/FOLFIRI on disease-free and overall survival of patients with colorectal metastases. J Gastrointest Surg 13 (2009) 2003-2010.

58. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol. 2009 Jan; 10(1): 35-43.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

Prof. Dr. Michael Gebel



Zentrum Innere Medizin
Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

gebel.michael@mh-hannover.de
Tel.: +49 (511) 532-2119 u. -3415
Fax: +49 (511) 532-4896

Ultraschall

- Echokontrastmittel
- Elastografie-Verfahren
- Notfallsonografie
- Akute und chronische Lebererkrankungen
- Lebertransplantation
- Lebertumoren
- Milzsonografie
- Pankreatitis
- Pankreaskarzinom
- Dünndarm- und Dickdarm-Sonogra
- Gallenblase/Gallenwege
- Feinnadelpunktion
- Interventionelle Sonografie
- Endosonografie des oberen und unteren In
- Sonografische Funktionsdiagnostik
- Virtuelle Sonografie

5 ULTRASCHALL

5.1 Grundlagenforschung
5.1.1 Revolution: Superfokussierende Linsen und Metamaterialien
5.1.2 Ultraschall im Weltraum

5.2 Leber
5.2.1 Vaskuläre Veränderungen
5.2.1.1 Hämodynamische Veränderungen nach TIPS-Implantation
5.2.1.2 Budd-Chiari-Syndrom
5.2.1.3 Membranöses Budd-Chiari-Syndrom
5.2.2 Elastografie bei Lebererkrankungen
5.2.2.1 Lebersteifemessung in rechten Intercostalräumen unterschiedlich?
5.2.2.2 Lebersteife bei Hepatitis C durch Nahrungsaufnahme verändert
5.2.2.3 Leberfibrose-Detektion: Mechanische Elastografie versus Fibroscan
5.2.2.4 Leberfibrose-Detektion: ARFI versus Fibroscan.
5.2.2.5 Neu: Scherwellen-Sonografie und elastische Spektroskopie
5.2.2.6 Fibroscan bei Drogenabhängigen für HCV-Screening und Überwachung
5.2.2.7 Veränderung der Lebersteife bei HCV-Hepatitis-Behandlung
5.2.3 Lebertumoren
5.2.3.1 Basis-Sonografie und Elastografie
5.2.3.1.1 FNH bei Langzeitüberlebenden eines Neuroblastoms
5.2.3.1.2 Natürlicher Langzeitverlauf der FNH
5.2.3.1.3 Früherkennung des HCC bei chronischer Hepatitis C
5.2.3.1.4 Rolle der Elastografie zur HCC-Früherkennung bei HCV (
5.2.3.2 Kontrastverstärkte Sonografie (CEUS)
5.2.3.2.1 CEUS bei komplexen zystischen Lebertumoren
5.2.3.2.2 CEUS bei fokalen echoarmen Tumoren in der Fettleber
5.2.3.2.3 Tumorspezifisches Kontrastverhalten bei der CEUS sowie Vergleich zur CT (Prospektive DEGUM-Multicenter-Studie)
5.2.3.2.4 Korrelation der CEUS mit Größe und Differenzierung des HCC
5.2.3.2.5 Kostenvergleich der CEUS mit Multiphasen-CT bei zufällig gefundenen Lebertumoren
5.2.3.2.6 Diagnostische und ökonomische Auswirkungen der CEUS zur Detektion kleiner HCC in der Zirrhose
5.2.3.2.7 Phase-III-Studie mit einem neuen Echokontrastmittel (Sonazoid) zur Charakterisierung und Detektion von fokalen Leberläsionen
5.2.4 Komplikationen US-gezielter Interventionen
5.2.5 Therapie von Tumoren
5.2.5.1 Langzeit-Ergebnisse der PAIR-Therapie von Echinokokkenzysten
5.2.5.2 HIFU-Therapie von Pankreastumoren – Präklinische Untersuchung
5.2.5.3 HIFU-Therapie des HCC an großen Lebervenen

5.3 Gallenblase/Gallenwege
5.3.1 Gallenblasenwandverdickung bei akuter Hepatitis
5.3.2 Kontrastverstärkte perkutane Cholangiografie und PTCD

5.4 Pankreas
5.4.1 Kontrastverstärkte Sonografie nicht-sezernierender neuroendokriner Tumoren
5.4.2 Quantitative Perfusionsanalyse zur Unterscheidung von duktalem Pankreaskarzinom und entzündlichen Tumoren bei der chronischen Pankreatitis.

5.5 Milz
5.5.1. Kontrastverstärkte Sonografie von Milztumoren

5.6 Darm
5.6.1 Sonografische Zeichen der Amyloidose
5.6.2 Sonografie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen
5.6.2.1 Vergleich zwischen sonografischer Wandhyperämie, Histologie und CDAI bei M.Crohn.
5.6.2.2 Ausdehnung und entzündliche Aktivität des M. Crohn: Vergleich Sonografie und MRT
5.6.2.3 Entzündliche Aktivität des M. Crohn in der kontrastverstärkten Sonografie im Vergleich zur Endoskopie
5.6.2.4 Kontrastverstärkte Sonografie zur Einschätzung der entzündlichen Aktivität des M. Crohn
5.6.2.5 Korrelation der kontrastverstärkten Sonografie mit der Therapiewirkung
5.6.2.6 Sonografische Befunde, die eine chirurgische Therapie erwarten lassen
5.6.2.7 Endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit IBD
5.6.3 Rolle der Sonografie bei der Detektion von Dünndarmtumoren

5.7 Abdomen - Thorax
5.7.1 Kontrastverstärkte Sonografie beim abdominellen Trauma
5.7.2 Ductus thoracicus
5.7.2.1 Ursachen der Erweiterung des Ductus thoracicus

5.8 EUS
5.8.1 Oberer GI-Trakt
5.8.1.1 EUS-Überwachung kleiner gastrointestinaler Tumoren aus der Muscularis mucosae
5.8.1.2 Einschätzung der Rolle der EUS-FNAB bei GIST in den USA
5.8.2 Unterer GI-Trakt
5.8.2.1 EUS-Kriterien zur Beurteilung vergrößerter LK beim Rektumkarzinom
5.8.3 Biliäre EUS
5.8.3.1 Minisonde versus konventionelle EUS bei der Detektion von Gallengangssteinen
5.8.3.2 EUS und CT beim Staging des Papillenkarzinoms
5.8.3.3 EUS Screening bei hereditärem Pankreaskarzinom
5.8.3.4 Organ- bzw. zielorientierte versus systematische EUS
5.8.4 Interventionelle EUS
5.8.4.1 EUS-Cholangiografie mit Stentplatzierung als Alternative zur PTC/PTCD, wenn ERC nicht möglich ist.
5.8.5 Laparoskopische intraoperative Endosonografie
5.8.5.1 Laparoskopischer Ultraschall zur Vermeidung biliärer Läsionen

5.9 Literatur

Von 1. 1. 2009 bis 27. 12. 2009 wurden in PubMed 29.451 Publikationen mit Abstracts zu sonografischen Themen gefunden, davon 4658 Arbeiten mit gastroenterologischen oder verwandten Fragestellungen (Mehrfach-Hits möglich). Von 836 endosonografischen Arbeiten betrafen 202 gastroenterologische Themen. Schwerpunkte sind revolutionär neue physikalische Erkenntnisse zur Verbesserung der Auflösung von Hochfrequenzverfahren, die Diagnose und Therapie des Budd-Chiari-Syndroms, neue Ergebnisse der Kontrast-Sonografie der Leber, des Pankreas, des Darms sowie der interventionellen Endosonografie.

5.1 Grundlagenforschung

5.1.1 Revolution: Superfokussierende Linsen und Metamaterialien (1,2)

Die optimale Auflösung, die mit einer gegebenen Ultraschallfrequenz erreicht werden kann, liegt im Bereich einer Wellenlänge. Um die Auflösung zu erhöhen, muss die Schallfrequenz erhöht werden. Mit akustischen Metamaterialien lassen sich physikalisch überraschende Effekte erzielen. Metamaterialien sind keine exotischen Stoffe, sondern Materialien mit besonderen physikalischen Eigenschaften bezüglich der räumlichen Modulation des lokalen Widerstands („phonic crystals"), die nicht in der Natur vorkommen. Diese Materialien lassen sich nach physikalischen Vorgaben synthetisieren. In einer Modellrechnung wurde 2007 eine superfokussierende Linse entworfen, deren Auflösung deutlich besser als eine Wellenlänge ist (1). Im Jahr 2009 gelang es erstmals, diese hypothetische akustische Superlinse zu bauen und experimentell zu beweisen, dass tatsächlich eine Auflösung von einem Viertel bis einem Sechstel der Wellenlänge und damit eine Steigerung der Auflösung bezogen auf eine gegebene Frequenz um das 4-6-fache erreicht werden kann (2). Erste praktische Anwendungen werden in der medizinischen Ultraschall-Bildgebung in 2-3 Jahren erwartet. Im Prinzip kann dieses Verfahren aber auf alle Hochfrequenzverfahren von der Mikrowelle bis zu optischen Verfahren (z. B. auch Endoskopie) übertragen werden.

5.1.2 Ultraschall im Weltraum (3)

Ultraschall im Weltraum kann wie auf der Erde nur bei komplettem Kontakt zum Untersuchungsobjekt funktionieren. Dies ist gegeben, wenn eine Untersuchung auf der ISS (festmontiertes Gerät: Philips/ATL Model HDI-5000; Philips Advanced Technologies mit 2-5 MHz Convex-Array, Laboratory, Bothell, WA, USA) vorgenommen wird, auch wenn die ISS mit MACH 20 um die Erde fliegt und Schwerelosigkeit herrscht. Es wurde bewiesen, dass auch bei MACH 20 und einiger Entfernung von der Erdoberfläche, eine von der NASA-Bodenstation angeleitete Selbstuntersuchung des Retroperitoneums und Urogenitaltrakts bei Astronauten trotz einer Zeitverzögerung von 1,6 s zwischen ISS und Bodenkontrolle nach Richtlinien des AIUM durchgeführt werden kann und die zur Erde übertragene Bildqualität (Streaming mit 7,5 Bildern/s, NTSC-Standard) eine kaum eingeschränkte Beurteilung durch qualifiziertes Personal erlaubt. Allerdings dauerten Inbetriebnahme des Gerätes und die Herstellung der Kommunikation mit der Erde ca. 1 Stunde, die Untersuchung des Urogenitalsystems dauerte 40 min. Als Nebenwirkung

wurde eine Handermüdung des Probanden vermerkt. Gastroenterologische Probleme scheinen auf der ISS selten zu sein. Die Motivation für Ultraschall-untersuchungen auf der ISS resultiert aus der Häufung von Nierensteinen durch Osteomalazie in der Schwerelosigkeit und Harnverhalt durch anticholinerge Medikation wegen der Weltraum-Kinetose (3).

5.2 Leber

5.2.1 Vaskuläre Veränderungen

5.2.1.1 Hämodynamische Veränderungen nach TIPS-Implantation (4)

In dieser prospektiven Studie wurden die unmittelbar nach der TIPS-Anlage auftretenden Veränderungen des arteriellen Flusses erstmals mittels einer blutigen invaskulären Dopplermessung (FloWire; Cardiometrics) in der A. hepatica com. bei 25 Patienten (m/w 15/10, Alter 53,2 +/-12 Jahre) mit Leberzirrhose (äthyltoxisch 19, chronische virale Hepatitis 3, PBC 1, kryptogen n = 2) untersucht. Bei der TIPS-Anlage wurde der mittlere portosystemische Druckgradient von 22,0 +/-5.1 mmHg auf 11,0 +/-4.1 mmHg (-50,0 %; p<0,0001) gesenkt. Die mittlere arterielle Spitzengeschwindigkeit stieg sofort von 41,9 +/-17,8 cm/s auf 60,7 +/-19,0 cm/s (+44,9 %; p<0,0001, r= 0,77), die arterielle Spitzenflussgeschwindigkeit von 90,8 +/-31,7 cm/s auf 112,6 +/-34,9 cm/s (+24,0 %; p = 0,0002, r= 0,72) bei 22/25 Patienten. Bei Blockierung der V. portae mit dem Ballon kam es sofort zu einem Abfall der arteriellen Flussgeschwindigkeit. Bei 22/25 Patienten kam es nach Kalkulation der Autoren zu einem Anstieg des arteriellen Flussvolumens (Durchmesser der A. hepatica com. angiografisch bestimmt) von 599 +/-100 ml/min vor TIPS auf 749 +/-161 ml/min nach TIPS. Bei 3 Patienten kam es zu keiner Änderung bzw. sogar zu einem leichten Abfall des arteriellen Flusses. Eine offensichtliche Ursache hierfür wurde nicht gefunden. Die portale Drucksenkung entsprach der der anderen Patienten.

Kommentar: Die Autoren vermuten einen Reflexkreis, der zum sofortigen Anstieg des arteriellen Flussvolumens unmittelbar nach TIPS führt. Nicht diskutiert wird die schlichte Annahme, dass der arterielle Blutfluss zunimmt, weil der sinusoidale Druck entlastet wird. Über die Autoregulation der Leberperfusion würde man erwarten, dass der arterielle Fluss abnimmt, wenn der portale Blutfluss nahezu wiederhergestellt wird. Leider wurde hier nur der Kurzzeiteffekt unmittelbar nach TIPS untersucht. Daten für die Regulation in der Folgezeit fehlen bisher.

5.2.1.2 Budd-Chiari-Syndrom (5,6)

Das Budd-Chiari-Syndrom wird heute als „Out-Flow-Obstruktion" der Lebervenen definiert. Die Obstruktion kann im jedem Bereich der Lebervenen oder in der V. cava gelegen sein. Die häufigste Ursache in Europa ist die thrombotische Obstruktion der Lebervenen. In Asien und Afrika steht eher die membranöse Obstruktion im Vordergrund. Die membranöse Obstruktion ist jedoch nicht so selten wie vermutet, worauf später eingegangen wird. Bargallo (**6**) hat in einer Übersichtarbeit verschiedene diagnostische Kategorien von sonografischen Befunden herausgearbeitet:

1. Sichere Zeichen wie die sichtbare Thrombose in den Lebervenen,

2. suggestive indirekte Zeichen wie Nachweis von intrahepatischen venösen Kollateralen, Durchmesser der Caudatusvene >3 mm und

3. unspezifische Zeichen, die bei anderen Erkrankungen bzw. bei portale Hypertension gefunden werden können, wie Caudatushypertrophie, Regeneratknoten, Splenomegalie, Ascites.

Über eine Ultraschalldatenbank-Recherche der MHH wurden im Zeitraum von 2000-2007 47 konsekutive Patienten (davon 2 wegen malignem Tumor ausgeschlossen, m/w 14/31, Alter 43,9 +/-13,5, mittel 44 Jahre) mit komplettem Ultraschallstatus (71 Untersuchungen) gefunden und bezüglich der Häufigkeit der diagnostischen Zeichen innerhalb der Befundkategorien mit einem Kontrollkollektiv von 45 Patienten mit Leberzirrhose (m/w 25/20, Alter 53,8 +/-12,1, median 56 Jahre) verglichen. Die 45 Patienten (m/w 14/31, Alter 43,87 +/-13,5, Median 44 Jahre, Ätiologie: myeloproliferative Erkrankung 16, Koagulationsdefekt: 10, PNH 2, andere 7, keine Ursache 10) mit Budd-Chiari-Syndrom wiesen spezifische Zeichen (Thrombose, Mündungsstenose, Obliteration) an den Lebervenen bei 71 %, an der Cava bei 33 %, suggestive indirekte Zeichen (venovenöse Kollateralen) bei 73 % auf. Die häufigsten unspezifischen Zeichen waren Splenomegalie (78 %, n.s.), Lobus caudatus-Hypertrophie (67 %, p<0,05), Ascites 56 % (n.s.) und extrahepatische Kollateralen (44 %, n.s.). Eine Pfortaderthrombose lag bei 12/45 Patienten vor. In der logistischen Regressionsanalyse wies die Kombination „Veränderungen an den Lebervenen" und Lobus-Caudatus-Vergrößerung (Normalwert: 6.8 +/-1,3 cm, Caudatus-vergrößerung Zirrhose vs. Budd 1/30) den höchsten Prädiktiven Wert auf (p<0,014, Spezifität 100 %). Die mittlere Überlebenszeit, definiert als Zeit zwischen der Diagnose bzw. ersten sonografischen Untersuchung bis zum Tod bzw. Lebertransplantation, war bei Patienten mit portale Hypertension kürzer (n=25, 41,1 +/-7,6 Monate, 95 % CI (26,2-55,9) vs. n=20, 89,4 +/-4,5 Monate, 95 % CI (80,5-98,2), p=0,004) ebenso wie bei Patienten mit Pfortaderthrombose (n=12, 29,8 +/-10,7 Monate, 95 % CI (8,9-50,7) vs. n=33, 79,3 +/-6,1 Monate., 95 % CI (67,4-91,1), p=0,003. Die 5-Jahresüberlebenszeit zwischen den verschiedenen therapeutischen Gruppen unterschied sich nicht signifikant (Medizinische Therapie bei 92 %, chirurgischer Shunt oder TIPS 100 %, Lebertransplantation 80 %).

Kommentar: Erstmalig werden in einer kontrollierten unizentrischen Studie die bisher bekannten und neuen sonografischen Zeichen des Budd-Chiari-Syndroms gegenüber einem Zirrhosekollektiv überprüft. Die wichtigsten Zeichen sind der Nachweis der Lebervenenthrombose, Obliteration einer Vene, Venenstenosen und venovenöse Kollateralen. Die Kombination von Lebervenenzeichen mit der Lobus caudatus-Hypertrophie hat den höchsten prädiktiven Wert mit einer Spezifität von 100 %. Die hohe 5-Jahresüberlebenszeit bei rechtzeitiger medizinischer Therapie bzw. Shunt- oder TIPS-Anlage zeigt, dass die Lebertransplantation vermieden werden kann. Wenn bereits eine Pfortaderthrombose vorliegt oder bei portaler Hypertension eine Shuntanlage nicht möglich ist, ist die Prognose bedeutend schlechter.

5.2.1.3 Membranöses Budd-Chiari-Syndrom (7)

Eine als in Westeuropa sehr selten angesehene Ursache des Budd-Chiari-Syndroms ist die kurativ behandelbare membranöse Obstruktion des

hepatischen Ausflusstrakts im Bereich der Lebervenenmündung oder der V. cava. Im Zeitraum von 2004-2007 wurden sonografisch unter 23 Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom 5 Patienten (21,7 %) europäischer Abstammung (deutsch 2, britisch 1, polnisch 1, italienisch 1, Alter 18-62 Jahre, Mittel 27 Jahre, m/w 2/3) mit membranösem Budd identifiziert. Vor der sonografischen Diagnose (Elegra adv. Sonde 3,45 MHz, Toshiba Aplio, Sonde 2-6 MHz, Siemens Antares stellar, Sonde 2-5 MHz) waren die Patienten teils mehrfach komplett medizinisch untersucht worden. Im Leberenzymmuster war lediglich eine leichte bis mittelgradige Gamma-GT-Erhöhung von 61-318 U/L bei 4/5 bei normalen Transaminasen auffällig. Basierend auf wiederholten CT-Untersuchungen, Sonografien oder Leberbiopsien war bei 4/5 Patienten eine Leberzirrhose oder fortgeschrittene Fibrose vermutet worden. Komorbiditäten war ein Diabetes bei 2/5 und ein Hypertonus bei 2/5. Die Zeit zwischen ersten Symptomen und Diagnose schwankte zwischen 3 Wochen und 60 Jahren. Bei 3/5 Patienten bestanden die ersten Symptome in einer oberen GI-Blutung. Bei 2/5 bestand Ascites, davon bei einem Patienten als führendes Erstsymptom. Die farbdopplersonografische Diagnose stützte sich auf den Nachweis eines suprahepatischen Webs bzw. Membran bei 3/5 mit normalem Fluss in den Lebervenen, aber retrogradem Fluss in der V. cava, den cavanahen Nierenvenen und der V. lumbalis asc. entsprechenden Kollateralen, in 2/5 auf den retrograden Fluss in einer Lebervene mit venövenösen Kollateralen zur mittleren bzw. akzessorischen rechten Lebervene. Bei 4/5 Patienten bestand eine Splenomegalie von 14,2 bis 17,3 cm Längsdurchmesser. Bei erneuter stationärer Abklärung wurde die Diagnose in keinem Fall durch die CT gestellt, in einem Fall durch die Doppler-MRT und als Goldstandard in allen Fällen durch die Hepatovenografie. 4/5 Patienten erhielten eine Ballon-Dilatation bzw. RF-Membrandurchtrennung mit Metallstentimplantation des verschlossenen Cava- bzw. Lebervenensegments. Alle Patienten berichteten sofort eine subjektive Symptomverbesserung, insbesondere verbesserte Leistungsfähigkeit. Bei 3/4 Patienten normalisierte sich die Milzgröße, bei einem blieb sie unverändert. Eine Patientin wurde nicht behandelt, da keine gesicherte portale Hypertension vorlag, sondern die Symptome auf eine komplexe Malformation unter Einschluss der hepatischen V .cava bei Morbus Klippel-Trenaunay und Sturge-Weber-Krabbe-Syndrom zurückgeführt wurden.

Kommentar: Der membranöse Budd ist auch in Europa keineswegs so selten wie vermutet. 21 % der Patienten in diesem Budd-Kollektiv haben einen membranösen Budd mit einer hohen Chance fehldiagnostiziert zu werden, da die häufig als Goldstandard angesehene CT hier versagt. Die MRT schneidet nicht viel besser ab, wohl auch weil das Krankheitsbild in unseren Breiten zu wenig bekannt ist. Klinische Verdachtmomente sind Zeichen einer portalen Hypertension und deutliche Gamma-GT-Erhöhung bei normalen Transaminasen. Sonografisch sind auf intrahepatische arkardenartig verlaufende Lebervenen, retrograden Fluss in Lebervenensegmenten und retrogradem Fluss in der V. cava zu achten.

5.2.2 Elastografie bei Lebererkrankungen

5.2.2.1 Lebersteifemessung in rechten Intercostalräumen unterschiedlich? (8)

Es gibt einige wenige Ultraschall- und MR-Elastografie-Studien, die belegen, dass die stabilsten Messergebnisse im Bereich des Lebersegments VIII

erreicht werden. In dieser Studie aus Seoul wurde ein praktischer Ansatz gewählt. Es wurde untersucht, in welchem rechten Intercostalraum (ICR5,6,7) eine signifikante Fibrose (METAVIR F2-4) bzw. eine Zirrhose (F4) mittels Fibroscan am besten erkannt werden kann. In die Studie wurden 91 Patienten (m/w 66/25, Alter 45,4 +/-14,3 Jahre) mit chronischer HBV-Hepatitis (F1 n=12, 13,2 %; F2 n=28, 30,7 %; F3 n=15, 16.5 %; F4 n=36, 39,6 %) mit Messung der Lebersteife vor Leberbiopsie eingeschlossen. Die mittleren Messwerte in ICR5,6,7 unterschieden sich nicht (11,6; 11,1; 10.9 kPa). Die Vorhersage einer signifikanten Fibrose (F2-4) schwankte nicht zwischen ICR5,6,7 und Ort der Leberbiopsie (AUC 0,815; 0,838; 0,818; 0,837). Dies traf auch auf die Vorhersage einer Leberfibrose (F4) zu (0,919; 0,916; 0,907; 0,913). Damit ist jeder ICR bzw. der Bereich der Leberbiopsie für eine zuverlässige Messung gut geeignet. Da die Patienten vor einer Leberbiopsie untersucht wurden, darf man davon ausgehen, dass sie nüchtern waren, auch wenn dies in der Methodik nicht ausdrücklich erwähnt wird.

5.2.2.2 Lebersteife bei Hepatitis C durch Nahrungsaufnahme verändert (9)

Nur in wenigen Studien wird ausdrücklich erwähnt, ob die Patienten bei der Messung der Lebersteife nüchtern waren oder nicht. Wie wichtig die Einhaltung des Nüchternstatus ist und welchen Einfluss die Einnahme einer Mahlzeit auf die Messwerte hat, wird in der folgenden Arbeit verdeutlicht. In einer Vorstudie wurde bei 8 Patienten mit HCV-Hepatitis über 240 min beginnend 30 min vor einem Standardfrühstück (2 Brötchen, Schinken, Käse, Marmelade, Butter mit ca. 600 kcal, 54 % Karbohydrate, 26 % Fett und 20 % Protein) die Lebersteife bestimmt. Die Lebersteife stieg unmittelbar nach dem Frühstück über 60 min an (p=0,01) und erreichte die Ausgangswerte nach 180 min. Zur Bestätigung dieser Vorstudie wurde ein Kollektiv von 56 Patienten mit HCV-Hepatitis (Basiswerte: <6 kPa n=23, 6-10 kPa N= 20, >10 kPa n=13) mittels Fibroscan 30 min vor dem Frühstück, unmittelbar nachdem Frühstück sowie 60 min nach dem Frühstück untersucht und mit den gleichermaßen gewonnen Werten eines Kontrollkollektivs von 19 Probanden (<6 kPa n=18, 7,6 kPa n=1) verglichen. Ein signifikanter Anstieg der Lebersteife trat bei 22/43 Patienten mit initial ≤10 kPa, ein Anstieg um mindestens 1 kPa bei 24/43 (56 %). 9/23 (39 %) Patienten mit initial normaler Lebersteife (<6 kPa) stiegen nach Mahlzeit auf über 6 kPa an, was potenziell Therapie oder weitere invasive Diagnostik induzieren könnte. Bei Patienten mit einer Lebersteife initial >10 kPa kam es zu keinem signifikanten Anstieg der Werte.

Kommentar: Während der Ort der Lebersteifemessung keine Rolle spielt, solange die Messung im Bereich der üblichen Leberpunktionsstellen durchgeführt wird, ist die Einhaltung des Nüchternstatus für eine zuverlässige und aussagefähige Messung unerlässlich. Dass bei fortgeschrittener Fibrose die Nahrungsaufnahme zu keiner signifikanten Zunahme der Lebersteife führt, ist über die mit zunehmender Fibrose eingeschränkte portale Flusssteigerung zu erklären.

5.2.2.3 Leberfibrose-Detektion: Mechanische Elastografie versus Fibroscan (10)

Die transiente Elastografie (Fibroscan) ist als Verfahren zur Lebersteifemessung anerkannt. Die Vorteile des Verfahrens liegen darin, dass medizinisches Assistenzpersonal die Untersuchung leicht lernen kann, ohne viel über Sonografie zu wissen und statistisch aufbereitete numerische

Messwerte ausgegeben werden. Die Nachteile liegen im hohen Preis und der auf die Messung beschränkten Fähigkeit des Gerätes. Viele Ultraschallfirmen bieten die mechanische Kompressionselastografie, die in einem handelsüblichen Ultraschallgerät integriert ist, an. Ein derartiges Verfahren („Real-Time-Elastografie", Hitachi, EUB 8500, 6-13 MHz-Linear-Sonde) wurde mit der transienten Elastografie (Fibroscan) und serologischem Firbosemarker („Fibrotest") an 134 Patienten mit bioptisch gesicherten chronischen Lebererkrankungen (22 mit Zirrhose) verglichen. Das Resultat war eindeutig: Die Korrelation zwischen den Verfahren und dem histologischen Fibrosescore unterschied sich zum Nachteil der mechanischen Elastografie gegenüber Fibroscan und Fibrotest (r=0,34 vs. 0,78 bzw. 0,67; p<0,01). Die diagnostische Genauigkeit für die signifikante Fibrose (F2-4) bzw. für die Leberzirrhose (F4) betrug 69 % vs. 84 % und 85 % bzw. 65 % vs. 97 % und 83 %.

Kommentar: Die Ergebnisse dieser sorgfältig durchgeführten Studie sind eindeutig. Die Kompressionselastografie (hier „Real-time Elastografie") kann den Fibroscan nicht ersetzen.

5.2.2.4 Leberfibrose-Detektion: ARFI versus Fibroscan (11)

Anders verhält es sich mit dem „Acoustic Radiation Force Imaging" (ARFI). Anders als beim Fibroscan wird die mechanische Gewebeverformung nicht durch einen Vibrator sondern durch einen starken Ultraschallimpuls erzeugt. Beim Durchgang durch das Gewebe erfolgt eine seitliche Gewebeverformung. Die seitliche Ausbreitungsgeschwindigkeit (m/s) der Gewebeverformung ist proportional der Gewebesteife. Die Vorteile dieses Verfahren liegen in der Integration in ein handelsübliches Gerät (Siemens Acuson S2000, Convex-Array 4 MHz), in einem unter Ultraschallsicht verschiebbarem Messfenster und einer vergleichsweise kleinen Messkammer von 10 x 6 mm. In einer Pilotstudie wurde ARFI mit Fibroscan und serologischem Fibrosemarker (`Fibrotest") an 86 Patienten (m/w 46/35, Alter 48 +/-14 Jahre, Median 49 Jahre, BMI Median 25, HBV 17, HCV 64, F0 n=8, F1 n=19, F2 n=23, F3 n=9, f4 n=22) mit bioptisch gesicherten chronischen Lebererkrankungen verglichen. Bei 20 gesunden Probanden wurde ein Median von 1,10 m/s (Mittelwert 1,13 m/s +/-0,23; Spanne 0,85 – 1,42 m/s) gemessen. ARFI, Fibroscan und Serum-Fibrosemarker korrelierten signifikant mit dem histologischen Fibrosegrad (r=0,71, r=0,73, 0,66; p<0,001). Die medianen ARFI-Geschwindigkeiten lagen zwischen 0,82 – 3,83 m/s. Die Genauigkeit (AUC) bei der signifikanten Fibrose (F2-F4) lag für ARFI, Fibroscan und serologischen Fibrosemarker bei 82 %, 84 % und 82 % und bei der Zirrhose bei 91 %, 91 % und 82 %.

Kommentar: Nach dieser Pilotstudie ist ARFI trotz kleineren Messfensters (10 x 6 mm Box mit 5 x 4 mm Messareal vs. 40 x 10 mm) dem Fibroscan als gleichwertig anzusehen. Im Gegensatz zum Fibroscan stellen bei ARFI Adipositas und Ascites kein Ausschluss für die Messung dar. Eine Deutschland weite Studie zur Absicherung dieser Ergebnisse ist bereits begonnen worden.

5.2.2.5 Neu: Scherwellen-Sonografie und elastische Spektroskopie (12)

Der Erfolg der Elastografie hat zu einer außerordentlichen Forschungsaktivität auf diesem Gebiet geführt. Aktuell wird gerade ein Ultraschallgerät (SuperSonic Imagine) auf dem Markt eingeführt, das neben der üblichen B-Bild und Farbdoppler-Methode für eine hochauflösende Elastografie optimiert

wurde. Zur untersucherunabhängigen Gewebedeformierung wird nicht wie bei ARFI ein starker Puls, sondern eine Serie aufeinander auflaufender Pulse, die zu einem Machschen Kegel („Supersonic Shear Imaging") führen, benutzt. Gleichzeitig werden alle Kristalle zum Empfang eingesetzt. Darüber hinaus wird die Bildrate zur Erfassung der seitlichen Verformung an der Leber auf 70-200 Bilder pro Sekunde gesteigert. Das Verfahren ermöglicht zukünftig neben der Standardsonografie eine zweidimensionale quantitative Elastografie. Die Scherwellengeschwindigkeit wird in m/s angegeben. In Abhängigkeit von der Sendefrequenz (75-500 Hz) liegt die Scherwellengeschwindigkeit in der normalen Leber zwischen 1,5 und 3 m/s. Das ermöglicht eine differenzierte Elastizitätsanalyse, wirft aber die Frage nach der Vergleichbarkeit mit den etablierten Methoden und der klinischen Evaluation auf. (12)

5.2.2.6 Fibroscan bei Drogenabhängigen für HCV-Screening und Überwachung (13)

Obwohl die Inzidenz der HCV-Infektion bei Drogenabhängigen als hoch (4,2 bis 22 pro 100 Personenjahre, geschätzte Prävalenz 30-90 %) eingeschätzt wird, ist die reguläre Behandlung dieser Personengruppe schwierig. In dieser Studie sollte der Einfluss des Fibroscan auf das HCV-Screening und Management durch eine Drogenberatungsstelle untersucht werden. In einer prospektiven Studie über 12 Monate wurden 298 Drogenabhängigen (m/w 226/72, Alter 31,6 +/-8,3 Jahre, BMI 22,1 +/-3,2, 69 % mit mind. einer Heroin-Injektion, Ersthalter Marihuana-Rauchen 15,2 +/-4,5 Jahre, Erstalter Kokain-Schnupfen 18,3 +/-4,8 Jahre, Erstalter Heroin-Injektion 20,3 +/-5,1 Jahre) in einer Drogenberatungsstelle eine nichtinvasive Fribroscan-Untersuchung, ein persönliches Beratungsgespräch unter Zuhilfenahme eines strukturierten Fragebogens zum sozialen Status und Suchtgewohnheiten und eine Blutentnahme für HCV-Teste, Leberenzyme, Bilirubin und Fibrotest angeboten. Dem Fibroscan unterzogen sich 100 % der Drogenabhängigen, der Blutentnahme stimmten 97,3 % zu, es erschienen aber nur 76,2 % zur Blutentnahme. Die Prävalenz der HCV-Infektion bei i.v.-Heroin- und bei nie-i.v.-Heroin-Usern lag bei 85,5 % bzw. 53,6 % ($p<0,0001$), im gesamten Kollektiv bei 38 %. Von den HCV-Positiven sahen 43 % einen Hepatologen. Die Prävalenz der HIV-Infektion lag bei 2,7 %. Bei keinem Patienten wurde HBs-Antigen nachgewiesen. Die Fibroscanwerte lagen bei HCV-positiven höher als bei HCV-negativen Drogenabhängigen (7,7 kPa vs. 5,7 kPa, $p = 0,01$). Keine oder geringe Fibrose (<7,2 kPa, F0-F1) wiesen 80 %, signifikante Fibrose (F2-F4, >7,2 kPa) 20 % und eine Zirrhose (F4, >12,5 kPa) 4,7 % auf. Zwischen Fibroscan und Fibrotest bestand eine signifikante Korrelation ($r=0,272$, $p<0,0001$).

Kommentar: Dieses Beispiel zeigt, wie über eine einfache quantitative nichtinvasive Ultraschall-Methode Zugang zu einem schwierigen Patientenkollektiv erhalten werden kann und relevante Informationen zu Infektionsstatus und Status der Leberfibrose gewonnen werden können. Immerhin wiesen schon 20 % der jungen Patienten eine relevante Fibrose auf. Allerdings konnte das Kollektiv nicht standardisiert nüchtern untersucht werden, sodass die Fibrosegrade wahrscheinlich überschätzt wurden.

5.2.2.7 Veränderung der Lebersteife bei HCV-Hepatitis-Behandlung (14)

Neben dem Einsatz der Elastografie als Suchtest für eine signifikante Leberfibrose ist die Überwachung von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen

und der Einfluss einer Therapie das eigentlich spannende Thema. In dieser prospektiven Studie sollte die Veränderungen der Leberfibrose mittels nichtinvasiver Verfahren (Fibroscan, Fibrotest) bei HCV-Patienten mit und ohne Therapie erfasst werden. In die Studie wurden insgesamt 416 Patienten mit HCV-Infektion, von denen 112 eine Therapie (Gruppe A: m/w 58/54; Alter 52,6+/-11,5 Jahre, BMI 24 +/-3,5; Dauer der HCV-Infektion 22,8 +/-7,5 Jahre, Genotyp 1 + 2 78 %) und 304 keine (Gruppe B: m/w 117/ 187; Alter 53,0+/-15,1; BMI 23,3 +/-3,4; 23,2 +/-8,1 Jahre; Genotyp 1 + 2 85%) erhielten, im Zeitraum von Mai 2003 bis März 2006 aufgenommen. Behandelte Patienten wurden mit Fibroscan und Fibrotest bei Studieneinschluss, am Behandlungsende und 6 Monate nach Behandlungsende, die nicht-behandelten Patienten bei Studieneinschluss und danach jährlich untersucht. Das mittlere Intervall zwischen Erst- und Letztuntersuchung betrug in der Gruppe A 587 +/-171 und in Gruppe B 721 +/-115 Tage (p<0,0001). Fibroscan- und Fibrotestwerte lagen in der behandelten Gruppe A vor und am Behandlungsende signifikant höher als in Gruppe B. Am Ende der Studie gab es keinen Unterschied mehr zwischen behandelten und unbehandelten Patienten. Bei allen behandelten Patienten fielen Fibroscan- (Erst-Letzt-Median-Werte: Sustained Response 8,25 – 5,6 kPa; Relapse: 9,3 – 7,2 kPa, Non-Responder 6,9 – 5,9 kPa; p=0,01; Vergleich unbehandelte 5,9 – 5,4 kPa) und im geringen Maße Fibrotestwerte völlig unabhängig von der virologischen Response ab. In der multivariaten Analyse war der einzige unabhängige mit dem Werteabfall assoziierte Faktor die Behandlung (p=0,006).

Kommentar: Ein überraschender Befund, der noch erklärt werden muss. Bis dahin darf man spekulieren, dass die Therapie trotz Relapse der Zielparameter die Entzündungsaktivität herabgesetzt hat.

5.2.3 Lebertumoren

5.2.3.1 Basis-Sonografie und Elastografie

5.2.3.1.1 FNH bei Langzeitüberlebenden eines Neuroblastoms (15)

In den letzten Jahren wurden bei Kindern nach Behandlung eines Neuroblastoms vermehrt ungewöhnliche Fokal Noduläre Hyperplasien beschrieben und der Verdacht auf einen Zusammenhang mit der Tumortherapie ausgesprochen. In dieser retrospektiven unizentrischen Studie wurde die Häufigkeit der FNH nach Therapie eines Neuroblastoms bei Kindern, die länger als 5 Jahre nachverfolgt werden konnten, untersucht. Von Januar 1990 bis Dezember 2007 wurden 149 Kinder mit Neuroblastom behandelt von denen 46 innerhalb von 5 Jahren verstarben und 43 weniger als 5 Jahre und 60 länger als 5 Jahre nachverfolgt werden konnten. Die Patienten waren nach verschiedenen Studienprotokollen der deutschen kooperativen NB-Empfehlungen behandelt worden. Sie wurden entsprechend der Empfehlungen der NB-Studien je nach Risikogruppe mit Ultraschall (Acuson Sequoia 3,5 bzw. 7,5 MHz) im ersten Jahr alle 6 Wochen, im 2.-5. Jahr alle 3 Monate und von 5.-10. Jahr halbjährlich untersucht. Lag der Primärtumor im Thorax wurde anstelle des Ultraschalls ein Röntgen-Thorax durchgeführt. Zusätzlich wurde im ersten Jahr alle 3 Monate und bis zum 5.Jahr alle 6-12 Monate ein MRT durchgeführt. Von den 60 Kindern (m/w 31/29) mit einem Follow-up von mehr als 5 Jahren (9,7 Jahre, Spanne 5-24 Jahre) entwickelten 6/60 (m/w 4/2) eine oder mehrere FNH 10,5 Jahre (Median; Spanne 6-19,9 Jahre) nach der Diagnose bzw. 9,4

Jahre (Median; Spanne 4,1-12,9 Jahre) nach Therapie. Bei allen 6 Patienten wurden die Tumoren (3 Patienten mit 3 Tumoren, 2 mit 2 und einer mit einem Tumor, insgesamt je 2 Tumoren hypo-, iso- bzw. hyperechoic, Größe 1-4 cm, gut abgegrenzt) primär mit der Sonografie entdeckt und mit MRT charakterisiert. Alle Patienten wiesen normale Leberfunktionsteste auf und waren asymptomatisch. Nach Entdeckung der FNHs wurden die Patienten im Median 3 Jahre (0,56-4,6 Jahre) weiterverfolgt. Dabei wurde ein Größenwachstum, Zunahme der Zahl der FNH und Zunahme des Enhancements im MRT bei einem Patienten (Biopsie: FNH), bei den anderen 5 keine Veränderung festgestellt.

Kommentar: 10 % der Kinder mit Neuroblastom und 15 % der Kinder, die mit Chemotherapie behandelt worden waren, entwickelten im jugendlichen bzw. jungen Erwachsenenalter eine FNH. Nur eine junge Frau nahm orale Antikonzeptiva. Als Ursache für die FNH-Entwicklung scheint die Kombination junges Alter mit einer Chemotherapie denkbar. Die Autoren schlagen Ultraschall als Suchmethode und MRT zur Charakterisierung der Lebertumoren vor. Heute wäre ein „Low-MI"-Kontrast-Sonografie das erste Verfahren zur Charakterisierung.

5.2.3.1.2 Natürlicher Langzeitverlauf der FNH (16)

Die folgende Studie schließt an die Vorangegangene mit der Frage nach dem Verlauf einer FNH im Erwachsenenalter an. In einer retrospektiven Studie aus Taiwan wurden in der Datenbank aus dem Zeitraum von 1998-2004 30 Patienten (m/w 24/6, Alter 33 +/-11 Jahre, Spanne 16-63 Jahre) mit 34 FNH (Größe 2,9 +/-1,4 cm, Spanne 1,5-7 cm) rekrutiert, die über einen längeren Zeitraum (42 Monate, Spanne 7-95 Monate) in 3-6-monatigen Intervallen sonografisch (HDI 5000, Philips/ATL; SSA 370 Toshiba) kontrolliert worden waren. Die Diagnose war durch CT, MRT und in allen Fällen durch Biopsie (16-G n=8, FNAB 22-G n=20, mit beiden Methoden n=8) gesichert worden. Regression oder Progression wurde als Änderung des Durchmessers um 30 % von der Ausgangsgröße definiert. Verschwinden des Tumors war definiert als Nicht-Darstellung bei 3 folgenden Kontrolluntersuchungen. 24 FNH blieben stabil (70,6 %), 1 nahm an Größe zu (2,9 %), 9 (26,5) regredierten, davon verschwanden 6 (17,6 %) nach einer mittleren Beobachtungszeit von 59 +/-30 Monaten (Spanne 20-95 Monate). Höheres Alter (OR 1,26 $p<0,05$) und längere Überwachungszeit (OR 1,11: $p<0,05$) waren unabhängige Faktoren, die mit einer Regression assoziiert waren. Nur 2 Patientinnen in dieser Studie nahmen orale Antikonzeptiva.

Kommentar: Diese Studie bestärkt die abwartende Haltung. Nur sehr wenige Patientinnen haben ohne orale Antikonzeption ein Wachstum der FNH, ein Viertel regrediert, ein Fünftel verschwindet sogar nach längerer Überwachungszeit. Heute lassen sich ca. 80 % der FNH durch die Kontrast-Sonografie allein charakterisieren. MRT und Biopsie bleiben den unklaren Fällen vorbehalten.

5.2.3.1.3 Früherkennung des HCC bei chronischer Hepatitis C (17)

Sonografie und AFP nach allen Leitlinien die Standardmethode zur Überwachung von Patienten mit chronischer Hepatitis C. Das optimale Überwachungsintervall und die Nützlichkeit supplementärer Tumormarker sind noch nicht abschließend geklärt. In dieser retrospektiven Studie an 243 naiven

HCC (Alter 66,9 bzw. 67,1 Jahre), die bei der Überwachung von 1431 ambulanten Patienten gefunden wurden, wurde Art der HCC-Entdeckung, Überwachungsintervall in Relation zur Tumorgröße und Tumorverdopplungsintervall (Anstieg der Marker) untersucht. Bei 221/243 (90,9 %) wurde das HCC primär durch die Sonografie (SSA250, SSA 370 Toshiba, SSD 2000 Aloka) entdeckt. In 14/243 (5,7 %) wurde das HCC zuerst von der durch erhöhten Tumormarker und negativen Ultraschall indizierten CT gefunden. In 8 Fällen (3,3 %) wurde die Überwachung primär mit der CT wegen unzureichender Ultraschallqualität bei stark übergewichtigen Patienten oder stark inhomogenem Lebermuster durchgeführt. Die entdeckten Tumoren waren bei 98,6 % der Patienten kleiner als 3 cm. Bei den 3 Fällen mit Tumoren >3 cm errechnete sich aus den in diesen Fällen positiven Markern (AFT oder DCP) eine kurze Tumorverdopplungszeit (26,9-80,1 Tage) gegenüber der medianen Tumorverdopplungszeit der übrigen Tumoren von 87 Tage. Die Tumormarker AFP und DCP (Des-gamma-carboxy prothrombin Ratio) waren bei 24 % bzw. 15,8 % der Patienten positiv. Bei 36 % der Patienten war einer der beiden Marker positiv. Die Überwachungsintervalle lagen zwischen 2 und 8 Monaten. Patienten mit Leberzirrhose und erniedrigten Thrombozystenzahlen wurden in kürzeren Intervallen untersucht (p<0,001). Bezüglich der Tumorgröße gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Intervallen kürzer als 6 Monate und Intervallen von 6-8 Monate.

Kommentar: Die Arbeit bestätigt die bisherige durch die Leitlinien empfohlenen 6-monatigen Überwachungsintervalle mit Ultraschall und AFP. Die zusätzliche Bestimmung von DCP trägt maximal in 12 % etwas zur Diagnose bei. Je besser der Ultraschall wird, desto geringer wird der Beitrag des AFP (hier 24 % bei Cut Off >100 ng/ml).

5.2.3.1.4 Rolle der Elastografie zur HCC-Früherkennung bei HCV (18)

Aus der vorherigen Studie und der Möglichkeit der quantitativen Elastografie ergibt sich Frage, ob die transiente Elastografie etwas zur Risikostratifizierung bei der Überwachung von Patienten mit chronischer Hepatitis C beitragen kann. In einer prospektiven Studie wurde bei 984 HCV-RNA-positiven Patienten eine Lebersteifemessung (LSM) mit dem Fibroscan im Zeitraum von Dezember 2004 bis Juni 2005 durchgeführt. Bei 866/984 (88 %) gelang die Messung (Probleme: Übergewicht, keine verwertbaren Messwerte). Ausgeschlossen waren Patienten mit HCC oder HCC in der Vorgeschichte. Von den 866 Patienten (m/w 398/486; Alter 62,2 +/-11,3 Jahre, BMI 22,5, Spanne 14,4-36,9, Lebersteife 11,9 +/-9,7 kPa) entwickelten 77 Patienten ein HCC. Die kumulative Inzidenz betrug nach einem Jahr 2,4 %, nach 2 Jahren 6 % und nach 3 Jahren 8,9 %. Es wurde überprüft, ob die Lebersteife mit einem höheren Risiko der HCC-Entwicklung korreliert. Nach Adjustierung für andere HCC-Risiko-Faktoren lag die Hazard Ratio im Vergleich zu einer LSM von <10 kPa bei 10,1-15 kPa bei 16,7, bei 15,1-20 kPa bei 20,9, bei 20,1-25 kPa bei 25,6 und bei >25 kPa bei 45,5 (alle p<0,001). Neben der LSM-Messung waren andere signifikante Risiko-Faktoren Alter, männliches Geschlecht und symptomatischer Zirrhose.

Kommentar: Aus den Ergebnissen dieser Arbeit könnte man folgern, dass die quantitative Elastografie zur Stratifizierung der Überwachung der chronischen Hepatitis geeignet wäre. Aus beiden Studien geht hervor, dass einige Patienten mit hohem LSM möglicherweise ein kürzeres Überwachungsintervall als 6 Monate (z. B. 3 Monate) brauchen. Dies muss geklärt werden.

5.2.3.2 Kontrastverstärkte Sonografie (CEUS)

5.2.3.2.1 CEUS bei komplexen zystischen Lebertumoren (19)

Diese Studie zielt auf die Steigerung der diagnostischen Sicherheit bei der Charakterisierung von "zystischen Lebertumoren" mit der Kontrast-Sonografie (CEUS). In die Studie wurden 65 Patienten (m/w 35/30, Alter 46,4 +/-15,4 Jahre, Spanne 18-76 Jahre) mit 67 „zystischen, komplexen" Tumoren, die im Zeitraum von März 2004 bis Oktober 2007 eine CEUS (Acuson Sequoia 512, CPS-Verfahren, 4V1-Sonde 1-4 MHz; Toshiba Aplio, Contrast Harmonic Imaging, Sonde 3,75 MHz, Kontrastmittel Sonovue) erhalten hatten, eingeschlossen. Einschlusskriterien waren Nachweis eines Tumors mit echofreien Bereichen im Ultraschall B-Bild und Sicherung der Diagnose durch Morphologie (34 chirurgische Resektion, 1 Biopsie) oder klinische Information durch andere bildgebende Verfahren, Drainagen (28 Abszesse bzw. Biliome). Die Ultraschallbilder und CEUS-Bilder wurden ohne Kenntnis der Informationen von einem Weiterbildungsassistenten (mindesten 2 Jahre CEUS Erfahrung) und einem Facharzt (mindesten 5 Jahre CEUS-Erfahrung) unabhängig voneinander begutachtet. Jede Diagnose basierend auf den EFSUMB-Guidelines wurde mit B-Bild und CEUS mit einer fünfstufigen Vertrauensskala bewertet. Zur Bewertung der Performance wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse durchgeführt und die Interindividuellen Übereinstimmung analysiert. Bei den „komplexen zystischen" Tumoren handelte es sich um 29 Abszesse, 5 komplizierte Zysten, 5 Hämangiome, 6 HCC, 3 Lebermetastasen, 3 Zystadenokarzinome, 4 Hämatome, 2 Zystadenome sowie 10 weitere zystische Läsionen. Die Ergebnisse zeigten, dass die meisten benignen Tumoren entweder komplett avaskulär blieben oder eine Kontrastaufnahme in allen 3 Phasen aufwiesen. Maligne Tumoren zeichneten sich dadurch aus, dass alle Tumoren eine Entspeicherung in der Spätphase zeigten. In der Basis-B-Bild-Sonografie bestand zwischen Weiterbildungsassistent und Facharzt ein signifikanter Unterschied in der Konfidenz-Skala (Area Under the Curve 0,774 vs. 0,922, p=0,42), während bei der CEUS kein Unterschied mehr bestand (0,922 vs. 0,935).

Kommentar: Diese Studie ist sehr bemerkenswert, weil sie zeigt, dass die KM-Sonografie durch Echtzeitaufzeichung aller Kontrastphasen, Verwendung eines reinen Blutpool-Kontrastmittels und damit eindeutiger Kriterien den Erfahrungsvorsprung eines Facharztes, der noch bei der Basis-Sonografie eindeutig erkennbar ist, überbrückt und zu einer hohen Übereinstimmung bei einer komplexen diagnostischen Aufgabe führt.

5.2.3.2.2 CEUS bei fokalen echoarmen Tumoren in der Fettleber (20)

Fokale echoarme Tumore in der Fettleber können differenzialdiagnostische Schwierigkeit bereiten, vor allem wenn sie im Bereich von Segmenten (V, IV) vorkommen, in denen häufig Minderverfettungsareale gefunden werden. In dieser prospektiven Studie wurden innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten 52 konsekutive Patienten (m/w 39/13, Alter 45 +/-9, Spanne 25-67 Jahre) mit 64 echoarmen Tumoren (Sicherung Biopsie, Bildgebung) in einer Fettleber (Sicherung Biopsie, CT, MRT), die eine CEUS (Gerät: Acuson Sequoia, Sonde 4V1, Sonovue 24 ml-Bolus, Beurteilung 2 erfahrene Radiologen) erhielten, aufgenommen. In der Basis-B-Bilduntersuchung wiesen 71,4 % der Hämangiome (n=35; 0,9-7 cm), 73,3 % der Metastasen (n=15; 1,1-7,6 cm) und 50 % der HCC (n=6; 1,2-4,2 cm) eine leichte dorsale Schallverstärkung in der

Fettleber auf. In der frühen arteriellen Phase zeigten 62,5 % der FNH (n=8) eine zentrale radspeichenartige, 37,5 % eine exzentrische radspeichenartige Kontrastaufnahme. 97,1 % der Hämangiome zeigten eine periphere Kontrastaufnahme, nur bei 54 % kam es zum typischen randständigen „Nodular Enhancement" und bei 76,5 % zu einer kompletten zentripetalen Kontrastaufnahme. Alle HCC zeigten innerhalb von 9-24 s nach Injektion eine komplette Kontrastaufnahme und begannen die Kontrastauswaschung nach 21-114 s. Von den Metastasen zeigten 40 % eine randständige, 13,3 % diffus verstärkte und 20,5 % eine heterogene Kontrastaufnahme in der arteriellen Phase. Alle Metastasen begannen die Auswaschung schon nach 25-40s. Insgesamt wurden 92,2 % der Tumoren in der Fettleber korrekt charakterisiert.

Kommentar: Dies ist die erste Studie, die sich mit der CEUS bei Tumoren in der Fettleber beschäftigt. Die Fettleber bzw. NASH beansprucht immer größeres Interesse, seit die Häufung des HCC bei ihr bekannt ist. Anders als bei der normalen Leber zeigten im B-Bild Hämangiome, HCC und Metastasen ähnliches Verhalten, konnten aber in der CEUS in fast allen Fällen korrekt charakterisiert werden. Leider wird kein BMI und virologischer Status mitgeteilt. Auch scheint im Kollektiv dieser Studie die Abschattung bei ausgeprägter Fettleber nicht vorhanden gewesen zu sein, die die CEUS stark beeinträchtigen kann.

5.2.3.2.3 Tumorspezifisches Kontrastverhalten bei der CEUS sowie Vergleich zur CT (Prospektive DEGUM-Multicenter-Studie) (21,22,**23**)

Primäres Ziel dieser prospektiven DEGUM-Multicenter-Studie (14 Krankenhäuser, davon 4 Universitätshospitäler) an 1349 konsekutiven Patienten (m/w 677/672; Alter 59,8 +/-14,6 Jahre; BMI 25,0 +/-3,56) mit unklaren Lebertumoren (62 % Zufallsbefund, Leberzirrhose 17 %, extrahepatischer maligner Tumor 27 %) in der Basis-Sonografie im Zeitraum von Mai 2004 bis Dezember 2006 war es, die Genauigkeit der kontrastverstärkten Sonografie (CEUS) bei der Charakterisierung von Lebertumoren unter Bedingungen des klinischen Alltags zu evaluieren (22). Patienten mit charakteristischen Befunden in der Basis-Sonografie wie Zyste, Hämangiom, Tumoren mit Gefäßeinbruch, sowie Patienten mit Kontraindikationen gegen das Echokontrastmittel (Sonovue) sowie Schwangere wurden ausgeschlossen. Goldstandard war bei 75 % der Patienten die Histologie, bei den übrigen (vor allem bei FNH und Hämangiom) die Kombination von CT/MR und klinischem Verlauf (CT-Scanner: MD-CT Siemens: Somatom Sensation, Somatom Emotion; Toshiba: Asteion/VR; MRI 1.5 T Siemens Magnetom Avanto, Magnetom Symphony, Sonata; Philips Intera). Für die Kontrastmittelphasen wurde ein Protokollrahmen definiert. Die Patienten wurden nach vorgegebenem Protokoll zunächst mit der B-Bild-Sonografie, dann mit CEUS untersucht. Alle Untersucher hatten die DEGUM II- oder III-Qualifikation und mindestens 2 Jahre Erfahrung mit CEUS. Verwendete Geräte: Elegra, Sequoia, Kontrastverfahren: CPS und CCI; Siemens Medical Solutions; HDI 5000, Philips Medical Systems; EUB 8500, 6500, 6000+, Hitachi; Aplio, Toshiba; LOGIQ 9, GE Healthcare; SSD-6500, Aloka; Kontrastmittel: 1,2 bis 4,8 ml Sonovue; Bracco, Milan, Italy; Injektion über 20G-Kanüle in Armvene, Spülung der Kanüle mit 10 ml 0,9 %-NaCl; MI <0,4). Die Flussphasen wurden wie folgt definiert: arterielle Phase (5–25 s), portalvenöse Phase (25–60 s) und Spätphase (>120 s p. i.).Bei 1280/1349 Patienten (94,9 %) wurde eine für die Diagnose ausreichende Bildqualität in der CEUS erreicht. Bei 21/1349 (0,2 %) konnte auch mit dem Goldstandard keine Klärung

herbeigeführt werden. Die Sensitivität und Spezifität der CEUS für die Diagnose von malignen Tumoren lag in der Studie bei 95,8 %/83,1 %. In einer Detailauswertung wird die Häufigkeit der für die Charakterisierung der 4 wichtigsten Tumorentitäten (Hämangiom, FNH, Metastase, HCC) typischen Zeichen dargestellt (**23**). Die typischen Zeichen des Hämangioms sind in der arteriellen Phase die periphere noduläre Kontrastverstärkung gefolgt von einer zentripetalen irisblendenartigen mehr oder weniger vollständigen Kontrastaufnahme. Die periphere noduläre Kontrastverstärkung fand sich bei 78 % der Hämangiome und 1,4 % der Metastasen. Die irisblendenartige zentripetale vollständige oder partielle Kontrastaufnahme wurde bei 83,7 % der Hämangiome, bei 1,9 % der FNH und 0,2 % der Metastasen beobachtet. Die korrekte Diagnose Hämangiom ließ sich bei 82,2 % stellen. Die FNH ist gekennzeichnet in der arteriellen Phase durch die radspeichenartige zentrale Gefäßversorgung und fehlende Entspeicherung in der Spätphase. Das Radspeichengefäßmuster ließ sich bei 82,8 % der FHN, 0,9 % der Metastasen und 0,5 % der Hämangiome beobachten. Die fehlende Entspeicherung bzw. anhaltende Kontrastaufnahme in der Spätphase wurde bei 89,8 % der FNH, 75, % der Hämangiome, 23,5 % der HCC und 2,5 % der Metastasen nachgewiesen. Die korrekte Diagnose FNH ließ sich bei 87,1 % stellen. Metastasen sind gekennzeichnet durch eine randständige Kontrastaufnahme (rim enhancement) oder irreguläre Neovaskularisation in der arteriellen Phase und eine Auswaschung bzw. hypoechogenes Muster gegenüber der Umgebung in der Spätphase. Die arterielle randständige Kontrastaufnahme wurde bei 24,7 % der Metastasen, 4,2 % der HCC und 4,7 % der Hämangiome, irreguläre Neovaskularisation bei 49,7 % der Metastasen, 75,4 % der HCC und 7,7 % der FNH, die Hypoechogenität in der Spätphase bei 94,7 % der Metastasen, 74,6 % der HCC, 22,9 % der Hämangiome und 6,4 % der FNH gesehen. Die korrekte Diagnose Metastase wurde bei 91,4 % gestellt. Das HCC nimmt eine Sonderstellung ein, weil es bei uns fast ausschließlich in der Leberzirrhose vorkommt. Das HCC ist gekennzeichnet durch irreguläre Neovaskularisation in der arteriellen Phase und Hypoechogenität in der Spätphase in Abhängigkeit von Größe und Grading. Die arterielle irreguläre Neovaskularisation wurde beim HCC in 75,4 %, 49,7 % der Metastasen und 7,7 % der FNH gefunden. Die Hypoechogenität in der Spätphase wurde bei 74,6 % der HCC gefunden. Die korrekte Diagnose HCC wurde bei 84,9 % gestellt. Bei 92/1349 (6,9 %) der Leberherde blieb die Diagnose nach der CEUS unklar.

In einer zweiten Detailauswertung (21) wurde die Charakterisierung der CEUS mit der Protokoll-CT bei bioptisch morphologisch gesicherten 154 Leberherden untersucht. CEUS und CT erbrachten die gleiche Diagnose bei 124 (80,5 %) Lebertumoren und waren diskordant bei 30 (19,5 %). Die Sensitivität/Spezifität der CEUS vs. CT betrug insgesamt 95,3 %/83,7 % vs. 90,6 %/81,6 %, beim Hämangiom (n=9) 62,5 %/97,3 % vs. 50 %/97,3 %, bei der FNH (n=14) 57,1 %/99,3 % vs. 42,9 %/99,3 %, beim HCC (n=40) 86,1 %/96,6 % vs. 69,4 %/95 % und bei Metastasen (n=56) 93,6 %/82,4 % vs. 68,1 %/76,9 %. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Kommentar: Die Kontrast-Sonografie (CEUS) hat sich in dieser prospektiven multizentrischen Studie zur Charakterisierung von Lebertumoren bewährt. Im Vergleich zu den wenigen bisher publizierten prospektiven, multizentrischen Studien ist hervorzuheben, dass nur unklare Leberherde eingeschlossen wurden. Herde, die in der B-Bild-Sonografie einwandfrei als Zyste oder Hämangiom oder Metastase zu charakterisieren waren, wurden ausgeschlossen. Im Vergleich zur CT erwies sich die CEUS als mindestens gleichwertig und

sollte daher als erste Untersuchung zur Tumorcharakterisierung durchgeführt werden. Da nicht in allen Fällen die Leberherde charakteristische Zeichen für eine Tumorentität aufweisen und es auch Überlappungen einzelner Zeichen gibt, ist im Zweifelsfall eine Biopsie anzustreben.

5.2.3.2.4 Korrelation der CEUS mit Größe und Differenzierung des HCC (24)

Es gibt eine Reihe von Studien, die zeigen, dass das Kontrastverhalten in der Spätphase vom Differenzierungsgrad des HCC abhängig ist. Unklar ist, welchen Einfluss die Größe des HCC auf das Kontrastverhalten hat. In dieser Studie aus Tübingen wurden in einer prospektiven Studie 130 Patienten (m/w 72/58, Alter 62+/-10 Jahre) mit HCC (gesichert durch 18G-Nadel-Biopsie unter Ultraschallsicht) vor Biopsie mit CEUS (Siemens Elegra oder Acuson mit CPS-Software, Sonovue 1,2- 2,4 - ml-Bolus, bis 5 min Beobachtung) untersucht. Von den 130 Patienten mit HCC entfielen auf G1 n= 34, G2 n= 52, G3 n= 29, G4 n=8, HCC/CCC n= 6 und ein fibrolamelläres Karzinom n=1. Folgende Kategorien wurden untersucht:

1. Kontrastaufnahme in der arteriellen Phase (0-30s p. i.) unterteilt in hyperechoige und hypoechoige Kontrastaufnahme,

2. Kontrastverhalten in der Spätphase (2-5 min p.i.) unterteilt in iso- und hypoechoic.

3. Kontrastverhalten in Bezug zur Größe (>3 cm, <3 cm).

Während bei 95 % der G1-HCC's >3 cm eine arterielle Hypervaskularisation nachweisbar war, war bei den G1-HCC's <3 cm eine Hypervaskularisation nur bei 43 % der Fälle nachweisbar (p<0,001). Im Gegensatz dazu war bei den histologisch geringer differenzierten HCC's (alle außer G1) eine arterielle Hypervaskularisation bei 69 % der HCC's <3 cm und bei 72 % der HCC's >3 cm nachweisbar. In der Spätphase war in der G1-Subgruppe ein echoarmes Kontrastverhalten bei 95 % der G1-HCC's >3 cm, aber nur bei 64 % der G1-HCC's <3 cm (p<0,001). Im Gegensatz dazu fand sich bei den weniger differenzierten HCC-Herden (ohne G1) ein echoarmes Kontrastverhalten bei 91 % (HCC >3 cm) und in 82 % (HCC <3 cm) der Fälle ohne Korrelation zur HCC-Größe.

Kommentar: Dies ist eine der größten Studien zur Korrelation zwischen Kontrastverhalten, Tumorgröße und Grading. Beim G1-HCC korreliert die arterielle Hyperperfusion und Kontrastabnahme in der Spätphase mit der Größe. Alle anderen Differenzierungsgrade haben bereits einen so hohen Anteil Kontrastabnahme in der Spätphase, dass eine Differenzierung nach dem Grading demnach nicht möglich ist. Auf den Zeitpunkt und Stärke der Entspeicherung in der Spätphase wird nicht eingegangen. Hier haben die bisherigen Studien ihren Ansatz gehabt. Die Aufteilung auf 5 Gradingstufen hat sich nicht ausgezahlt. Die Frage nach der Korrelation zwischen Differenzierung und Kontrastverhalten in der Spätphase ist damit nicht abschließend beantwortet.

5.2.3.2.5 Kostenvergleich der CEUS mit Multiphasen-CT bei zufällig gefundenen Lebertumoren (25)

Während wir im Update 2009 die aktuellen realen Kosten der Sonografie und CEUS im deutschen Krankenhaus betrachtet haben, wird in einer Kosten-Minimierungsanalyse in der Diagnostik von inzidentiellen Leberläsionen mit

kontrastverstärktem Ultraschall (CEUS) im Vergleich zum Standardverfahren Mehrphasen-Computertomografie (M-CT) durchgeführt. Verschiedene Szenarien einer kostendeckenden Umsetzung der CEUS-Methode werden miteinander sowie mit der bestehenden Kostensituation in der M-CT im ambulanten Sektor des gesetzlichen Krankenversicherungssystems in Deutschland verglichen.

Szenario 1: Ultraschall-Zentren: CEUS-Untersuchungen werden lediglich an qualifizierten Zentren mit geeignetem Equipment durchgeführt (DEGUM Stufe 2 – 3). Untersucht wird die Situation bei einer 100%igen und 50%igen Auslastung des US-Arbeitsplatzes durch CEUS-Untersuchungen.

Szenario 2: Kontrast-Ultraschall-Zentren: Aus Sicht des CEUS sind die Voraussetzungen einer Vollausstattung beim obigen Zentrums-Konzept der DEGUM (welches zu sämtlichen Zusatz-US-Untersuchungen befähigt, wie z. B. Biopsien) nicht erforderlich. Daher wurden in einem weiteren Szenario lediglich die Kosten für ein CEUS-fähiges US-Gerät angesetzt.

Szenario 3: Berücksichtigung nativer Ultraschall: Sonografisch tätige Ärzte werden nicht unbedingt nur ausschließlich CEUS-Untersuchungen durchführen. Daher wurden in einem weiteren Szenario die Kosten, die auch bei nativen US-Untersuchungen anfallen würden (z. B. Raummiete, Untersuchungsmaterial), anteilmäßig diesen Untersuchungen zugerechnet und in der CEUS-Kostenkalkulation nicht berücksichtigt. Es wurde dabei exemplarisch ein Anteil von 5 %, 10 % bzw. 25 % CEUS-Untersuchungen an der Gesamtzahl aller US-Untersuchungen angenommen (entspricht einem zeitlichen Aufwand von 10 %, 18 % bzw. 40 %). Dabei wurde eine 100%ige Auslastung des Arbeitsplatzes angenommen.

Szenario 4: „Kontrast-Ultraschall für alle“: Zuletzt wurde die Situation betrachtet, wenn die CEUS-Untersuchung für alle Ärzte, die auch native US-Untersuchungen durchführen, kostendeckend abrechenbar sein sollte. Ausgegangen wurde einmal von der Annahme, dass etwa 0,4 % aller US-Untersuchungen kontrastverstärkt seien und der US-Platz nur zu etwa 10 % ausgelastet sei. Zudem wurde die exemplarische Situation eines stärker frequentierten US-Platzes mit 25%igen Auslastung bei 5 % CEUS-Anteil betrachtet. Das konkrete Einsparpotenzial wurde über mehrere Ansätze zur Berechnung der Inzidenz „abklärungsbedürftiger Leberläsionen“ abgeschätzt.

Ergebnisse: CEUS war bei allen untersuchten Szenarien, bei denen die erforderliche CEUS-Untersuchung an einem spezialisierten Zentrum durchgeführt wurde, die kostengünstigere Alternative (122,18 – 186,53 €) im Vergleich zur M-CT (223,19 €). Bei etwa 40.000 abklärungsbedürftigen Leberläsionen pro Jahr ergäbe sich bei konsequenter Umsetzung der CEUS-Alternative ein Einsparpotenzial von bis zu 4 Mio. € pro Jahr. Der Fall einer für alle sonografisch tätigen Ärzte kostendeckenden CEUS-Untersuchung ist jedoch die kostenintensivste Variante (z. B. 407,87 € bei einer 25%igen Arbeitsplatzauslastung und 5 % CEUS-Anteil).

Kommentar: Die CEUS war bei allen untersuchten Szenarien, bei denen die erforderliche CEUS-Untersuchung an einem spezialisierten Zentrum durchgeführt wurde, kostengünstiger als die Mehr-Phasen-CT. Eine kostendeckende Abrechnung der CEUS-Methode kann zu einer Kostenreduktion im Gesundheitswesen führen. Ein Zentrumsansatz in Anlehnung an das Mehrstufenkonzept der DEGUM ist dabei anzustreben.

5.2.3.2.6 Diagnostische und ökonomische Auswirkungen der CEUS zur Detektion kleiner HCC in der Zirrhose (26)

Zur Charakterisierung von Leberherden, die bei der Verlaufsuntersuchung chronischer Lebererkrankungen gefunden werden, werden CEUS, CT und MRT von AASLD und EASL empfohlen. Bei Knoten kleiner als 2 cm genügt der Nachweis einer typischen Hypervaskularisation in 2 Methoden zur Diagnose des HCC. Da radiologischen Methoden bei Herden unter 2 eher selten eine Diagnose erbringen, spielt die Biopsie noch eine wichtige Rolle. Bisher gibt es keine prospektive vergleichende Studie, die die diagnostische Genauigkeit und Kosten der verschiedenen Abfolgen und Kombinationen der genannten Methoden berücksichtigt. 64 Patienten (m/w 47/17, Alter 65 Jahre, HBV 16 %, HCV 40 %, CHILD A 98 %) mit 67 de novo Knoten (55 mit Größe 1-2 cm) wurden mit CEUS (iU22, Philips, Convex-Sonde 2-5 MHz, 2 x 2,4 ml-Bolus, Sonovue, bis 3 min Verlauf), CT (64 MD-CT, Definition, Siemens), MRT (1,5T, Avanto Siemens) und mit FNAB als diagnostischen Goldstandard untersucht. Suspekte Knoten ohne HCC-Diagnose wurden re-biopsiert, nicht-maligne Knoten wurden überwacht. Als typischer Befund eines HCC wurde die arterielle Hypervaskularisation und Auswaschung in der portalen Phase angesehen. Ein HCC wurde bei 44 (66 %) Knoten (2 <1cm, 34 1-2 cm, 8 >2cm, AFP>200 ng/ml 7 %) diagnostiziert. Die Sensitivität von CEUS, CT und MRI für 1-2 cm große HCC war 26 %, 44 % and 44 %, mit einer Spezifität von 100 %. Das typische Kontrastverhalten eines HCC wurde bei 22 (65 %) mit einer Methode und bei 12 (35 %) mit mindestens 2 Methoden (p=0.028) gefunden. Wurden 2 Methoden kombiniert, lag die Sensitivität für CEUS/CT, CEUS/MRI und CT/MRI bei 21 %, 18 % and 26 %. Bei 1-2 cm großen Knoten lag die Sensitivität von CT oder MRT allein höher als bei der Kombination CEUS/MRT (p=0,027und 0,031) bzw. CEUS/CT (p=0,031und 0,043). Nach den AASLD-Kriterien ist die billigste Diagnostik CEUS + CT, gefolgt von MRI und FNAB, wenn keine Diagnose gestellt werden kann. Verglichen mit der billigsten Kombination (CEUS+CT) kostete die stufenweise durchgeführte Diagnostik mit welcher Methode auch immer zumindest nach italienischer Kostenstruktur dasselbe. Es werden dabei aber 23 % der FNAB eingespart.

Kommentar: In dieser Studie wird bewiesen, dass eine Methode (CT, MRT, CEUS) genügt, die Diagnose HCC bei Knoten <2 cm zu stellen, wenn das typische Kontrastverhalten eines HCCs gesehen wird. Bei dem stufenweisen Vorgehen können im Gegensatz zu den bisherigen Empfehlungen zwar nicht viel Geld aber 23 % der Biopsien eingespart werden. Auffällig in dieser unizentrischen Studie ist das vergleichsweise schlechte Abschneiden der CEUS gegenüber CT/MRT (26 % vs. 44 %). In der deutschen multizentrischen Studie, die allerdings nicht auf 1-2 cm HCC fokussiert war, liegen die Vorteile eher bei der CEUS. Möglicherweise beruht diese Diskrepanz auf dem hier verwendeten Gerät, das in der deutschen Studie mit einer Vielzahl von Geräten nicht verwendet wurde.

5.2.3.2.7 Phase III Studie mit einem neuen Echokontrastmittel (Sonazoid) zur Charakterisierung und Detektion von fokalen Leberläsionen (27)

Sonazoid ist ein von Daiichi Sankyo und GE Healthcare entwickeltes Ultraschallkontrastmittel (Perfluorobutan-Mikrobläschen, stabilisiert mit hydrogenierter Ei-Phosphatidylserin-Hülle, eingebettet in einer lyophilisierten amorphen Sucrose-Struktur), das nach Rekonstitution eine hohe Stabilität über 2 Stunden

aufweist, druckresistent bis 300 mmHg ist und seit 2007 auf dem japanischen Markt angeboten wird. Neben der hohen Stabilität zeichnet es sich durch eine geringe Injektionsmenge von 0,015 mL/kg Lösung und durch die Aufnahme in Kupffer-Zellen aus (28). In einer japanischen Phase III multizentrischen Studie (15 Zentren) wurden Effektivität und Sicherheit des Kontrastmittels im Vergleich zu Basis-Ultraschall und dynamischer CT an 196 Patienten mit gesicherten Lebertumoren untersucht. Die vaskuläre Phase wurde bis zu einer Minute kontinuierlich verfolgt. Nach 10 min. p.i. wurde die Speicherphase untersucht. Basis-Ultraschallbilder. Kontrastverstärkter Ultraschall (Aplio, Toshiba; Elegra, Siemens; EUB 8500, Hitachi; HDI 5000, Phillips; Logiq 7, GE Healthcare; Sequoia 512, Siemens) und CT wurden von 2 geblindeten Befundern beurteilt. Die Genauigkeit bezüglich der Tumorcharakterisierung des CEUS (88,9 %) lag signifikant höher als die des Basis-Ultraschalls (68,4 %) und des dynamischen CT (80,5 %) ($p<0,001$ bzw. $p<0,008$). Die zahlenmäßige Detektion von Lebertumoren, besonders von kleinen Metastasen <1 cm, erlaubte die CEUS signifikant besser als der Basis-Ultraschall und die dynamische CT ($p<0,001$ und $p<0,008$). „Adverse events" wurden bei 49 %der Patienten über einen Zeitraum von 7 Tagen beobachtet, die der Grunderkrankung und Medikation zuzuordnen sind. Nach der Injektion traten bei 10 % unspezifische Nebeneffekte auf.

Kommentar: Sonazoid hat interessante Eigenschaften, die es als eine Alternative zu Sonovue erscheinen lassen. Die Ergebnisse dieser Studie sind besser als die der deutschen multizentrischen Studie bei vergleichbaren Geräten, die aber einen anderen Ansatz im Patienteneinschluss hatte. Die publizierten Bilder sind allerdings wenig beeindruckend.

5.2.4 Komplikationen US-gezielter Interventionen (29)

Sonografische gezielte Feinnadelpunktionen gelten als sicher mit sehr niedriger Komplikationsrate. In einer retrospektiven Studie aus Erlangen wurde das Blutungsrisiko, definiert als Notwendigkeit einer Transfusion der Punktion mit Nadeln >1 mm (2-3,96 mm), bei 1923 diagnostischen und therapeutischen Prozeduren der Leber (n=1800) und des Pankreas (n=123) untersucht (1696 diagnostische, 227 therapeutische Interventionen). Feinnadelpunktionen machten nur 3 % der Biopsien aus. Eine Transfusion wurde bei 8/1923 (0,4 %) Patienten meist innerhalb der ersten 24 Stunden notwendig. Kein Patient starb, keine Operation wurde notwendig. Es gab keine Korrelation mit potenziell gerinnungshemmenden Substanzen (Heparin, NSAID, Aspirin). Blutungen traten häufiger bei therapeutischen Interventionen (4/196 vs. 2/1604) an der Leber ($p<0,05$) und bei Patienten mit Quickwert unter 50 % auf. 10 % der Patienten hatten postinterventionel Schmerzen.

Kommentar: Diese retrospektive Studie zeigt mit den entsprechenden Einschränkungen, dass auch ultraschallgezielte Grobnadelpunktionen mit niedrigem Blutungsrisiko ausgeführt werden können, wenn Kontraindikationen und sorgfältige Durchführung beachtet werden. Am Pankreas sind allerdings weniger Blutungen als die Pankreatitis als Risiko zu erwarten. Hierzu gab es keine Angaben in der Studie.

5.2.5 Therapie von Tumoren

5.2.5.1 Langzeit-Ergebnisse der PAIR-Therapie von Echinokokkenzysten (30)

Die perkutane Aspirations- und Alkohol-Injektionstherapie (PAIR) ist in den meisten Endemiegebieten des Echinokokkus cysticus als kostengünstiges Behandlungsverfahren weit verbreitet. In den meisten zentraleuropäischen Ländern werden hingegen operative Behandlungskonzepte favorisiert. In dieser Studie werden die Langzeitergebnisse der PAIR von 1988-2007 an 143 Patienten (m/w 100/43, Alter 13-80 Jahre) mit 210 vitalen Echinokokkuszysten (Größe 2,8 -20 cm, Mittel 4,8 cm, 58 multilokuläre, 152 univesikuläre Zysten, WHO-Klassifikation CL, CE1-3, positiver IHA, ELISA >1:128) aus dem Cotugno-Hospital in Neapel berichtet. Für 96,5 % der Patienten war die PAIR die erste Behandlung, bei den übrigen handelte es sich um Rezidive bzw. weitere chirurgisch nicht erreichbaren Herde. 19,6 % der Patienten hatten eine Symptomatik (Ikterus 10, Oberbauchschmerzen 18). Die Zyste wurde mit 18-22G-Nadel punktiert, Zystenvolumen soweit wie möglich aspiriert und 95 % -Äthanol (40-50 % des aspirierten Volumens) instilliert. Die Therapie wurde ab 2000 nach einem fatalen anaphylaktischen Schock in Narkose mit Propofol und Fentanyl durchgeführt. Die Patienten erhielten 3 Tage vor Therapie bis 3 Wochen nach Therapie Mebendazol 3g/Tag (n=10) bzw. Albendazol 800 mg/Tag (n=133). Als Heilung wurde das Verschwinden, die Umwandlung in soliden Tumor oder geringe Restflüssigkeit <80 % des Ausgangsvolumens bezeichnet. Die Patienten wurden in den ersten 3 Monaten monatlich, dann halbjährlich mit Ultraschall und zunächst halbjährlich, dann 2-jährlich mit CT untersucht. Ein Patient benötigte 2, 14 Patienten 3 oder 4 Behandlungsprozeduren. Die Heilungsrate lag bei 126/141 (89,4 %) Patienten, ein lokales Rezidiv trat bei 15/141 (10,6 %) Patienten auf. Schwerwiegende Komplikationen traten bei 3,5 % der Patienten (Leberabszess 2) auf, ein Patient starb infolge eines anaphylaktischen Schocks (Letalität 0,7 %).

Kommentar: Diese unizentrische Studie über einen langen Zeitraum zeigt, dass die PAIR ein erfolgreiches, kostengünstiges Verfahren zur Behandlung von vitalen Echinokokkuszysten ist. Die Risiken sind überschaubar, die Letalität ist gering und scheint vermeidbar zu sein. Allerdings erhielten die Patienten auch Mebendazol bzw. Albendazol über 4 Wochen. Es gibt mindestens eine größere italienische Studie, die zeigt das mit Mebendazol/ Albendazol allein eine Heilung bei 80 % der Patienten erreicht werden kann. Das wird hier aber nicht diskutiert.

5.2.5.2 HIFU-Therapie von Pankreastumoren – Präklinische Untersuchung (31)

Von der HIFU-Therapie (High Intensity-Focused Ultrasound) gibt es Lebenszeichen. In einer experimentellen Studie der Universität of Washington in Seattle an 12 Schweinen mit einem neuen HIFU-Gerät (FEP-BY02 HIFU System, HIFU-Sonde mit 1 MHz, 37 cm Apertur, Fokus in 25 cm Tiefe, Fokuslänge 10 mm, laterale Ausdehnung 1,6 mm mit Wasservorlaufstrecke; Yuande Bio-Medical Engineering, Beijing, China) in das ein Logiq 5 Ultraschallsystem zur Bildgebung integriert ist (General Electric Healthcare, Seongnam, Korea) wurden folgende Ziele formuliert:

1. Ist die Ablation von Pankreasgewebe möglich und sicher?
2. Hängt die Ausdehnung der Ablation von Pankreasgewebe von der applizierten Energie ab?
3. Führen höhere Energien zu erhöhter Abtragung und Kollateralschäden?.

Endoskopie (GIF-1T 140, Olympus) und biochemische Tests wurden unmittelbar vor und nach Behandlung durchgeführt. Danach wurden die Tiere nach 7 Tagen eingeschläfert und pathologisch anatomisch untersucht. Die applizierte Energie (n=4 750 J; n=4 1000J; n=4-1250 J) korrelierte mit der Menge abgetragenen Gewebes. Bei 750 J wurde kein Effekt im Pankreas und in der Umgebung gefunden. Bei 1000 J gab es im Pankreas bei 1/4 Tieren eine fokale Ablation im Pankreas und leichte Hautverbrennungen. Bei 1250 J wurden thermische Schäden in der Haut und Muskulatur und bei 3/4 Schweinen ein transmurales Magenulkus ohne Blutung (Schweinepankreas 6-15 mm Durchmesser) bemerkt, sonst gab es keine Kollateralschäden. Es gab keine vorzeitigen Todesfälle, keine schweren Verbrennungen oder Pankreatitis. Die Autoren halten daher die HIFU-Behandlung für machbar, hinreichend sicher und geeignet für die Ablation von fortgeschrittenen Pankreastumoren. Eine Studie zur palliativen Schmerztherapie bei Pankreaskarzinom ist geplant.

5.2.5.3 HIFU-Therapie des HCC an großen Lebervenen (32)

In dieser chinesischen Studie wurde überprüft ob HIFU (Model-JC HIFU System; Chongqing HAIFU Company, 15 cm Durchmesser, Piezo-Keramik Sonde 0,8-1,6 MHz mit akustischen Linsen für verschiedene Fokuslängen, Ultraschall-Zielgerät: DU3 Esaote, Genova, Italy) geeignet ist, HCC in Gefäßnähe in schwieriger Lage (weniger als 1 cm zu großen Venen) abzutragen. Von 2000-2007 wurden 39 Patienten (m/w 23/16, Alter 53,2 Jahre, Spanne 25-77 Jahre, CHILD A 39, HBV pos. 20/39) mit 42 Tumoren (Größe 7,4 +/-4,3 cm; Spanne 1,5-22 cm) in Venennähe (25 zu 1 Vene, 12 zu 2 Venen, 2 zu 3 und 1 zu 4 Hauptgefäßen) unter Spinalanästhesie behandelt. Die Erfolgskontrolle wurde mit CT/MRT durchgeführt. Bei 21/42 (50 %) wurde der Tumor komplett abgetragen, während bei den übrigen Tumoren mehr als 50 % des Volumens abgetragen werden konnten. Keine Blutgefäßthrombose wurde über eine Beobachtungsperiode von 23,8 +/. 17,2 Monaten beobachtet. Die 1-, 2-, 3-, 4-, und 5-Jahresüberlebensraten betrugen 75,8 %, 63,6 %, 49,8 %, 31,8 % und 31,8 %. 17/39 starben nach im Median 16,5 Monate (Mittel 23,8+/-17,2 Monate). An Komplikationen wurden lokaler Schmerz (schmerzmittelbedürftig) bei 23 % und bei 56 % der Tumoren >5cm Transaminasenerhöhungen auf das 2-3 fache der Basiswerte in den ersten 3 Tagen berichtet.

Kommentar: Die beiden Arbeiten zeigen, dass noch klinisches Interesse an der HIFU-Therapie besteht. Beide Arbeiten zielen auf palliative Tumortherapien. Während das HCC in der vorgestellten Arbeit gute Ergebnisse, Überlebensdaten und akzeptable Risiken aufzeigt, ist dies aus der Pankreasanwendung nicht so eindeutig zu erkennen. Dies dürfte aber auch an den verwendeten Geräten liegen. Im Bereich der Grundlagenforschung wird an intelligenten Sonden gefeilt, die Feldaberrationen und Temperaturrisiken automatisch erkennen und korrigieren und in ihren Abmessungen realitätsnäher werden.

5.3 Gallenblase/Gallenwege

5.3.1 **Gallenblasenwandverdickung bei akuter Hepatitis** (33)

Die Gallenblasenwandverdickung ist ein Zeichen der akuten Cholezystitis. Jedoch nur in Kombination mit dem positiven Ultraschall-Murphy-Zeichen (Druckschmerz der Gallenblase bei Ein-Finger-Palpation) ist die Diagnose erlaubt. Gallenblasenwandverdickungen können bei einer Reihe von Erkrankungen und pathologischen Zuständen (besonders häufig Hypalbuminämie, portale Hypertension) beobachtet werden. Schon lange ist bekannt (Juettner et al Radiology. 1982 Feb;142(2):465-6), dass eine Gallenblasenwandverdickung auch bei der akuten Hepatitis zu beobachten ist. In einer prospektiven Studie (2002-2007) aus Korea wird dieses Phänomen an 232 Patienten (m/w 116/116, Alter 40,4 +/-16,2 Jahre) mit akuter Hepatitis (Transaminasen >200 U/L, Hepatitis A 27, %, medikamententoxisch 25,4 %, akute Exazerbation einer chronische Hepatitis B 22,8 %, kryptogene Hepatitis 17,3 %, akute HBV-Hepatitis 2,6 %, akute HCV-Hepatitis 2,2 % und autoimmune Hepatitis 1,7 %) noch einmal näher untersucht.

Insgesamt wiesen 143 Patienten (63 %) eine Gallenblasenwandverdickung von 4,9 +/-3,3 mm auf. Bei GPT >500 war die Gallenblasenwanddicke signifikant größer (5,2 +/-3,4 mm, $p<0,05$). Die höchsten Werte für die Gallenblasenwanddicke (8,6 +/-3,5 mm) wurden am 6. Tag nach Auftreten der Symptome gemessen. Die Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Ultraschalluntersuchung betrug 6,9 +/-3,4 Tage. In der Multivarianzanalyse wurde eine positive Assoziation zwischen Wanddicke und Hepatitis A-Infektion (OR 3,17), weiblichem Geschlecht (OR 2,47) und erhöhtem Bilirubin (OR 1,09) gefunden.

Kommentar: Die Arbeit bestätigt die früheren Befunde, dass die Gallenblasenwandverdickung im Bereich des Transaminasenmaximums bzw. am 6. Tag nach Auftreten der Symptome am stärksten ist. Neu ist die Assoziation mit Hepatitis A, (früher B), weiblichem Geschlecht und Bilirubinerhöhung.

5.3.2 **Kontrastverstärkte perkutane Cholangiografie und PTCD** (34)

Der Wert der ultraschallgezielten PTC und PTCD wurde schon verschiedentlich untersucht. Für die ultraschallgeleitete PTC(D) sprechen die geringere Zahl von Fehlversuchen und die Zeitersparnis. Für die Beurteilung der Gallenwege nach Anlage der Drainage muss das Verfahren mit der Cholangiografie kombiniert werden.

In einer kleinen offenen Studie an 8 Patienten mit obstruktiver Gelbsucht (Klatskin-Tumor n=4, Pankreaskopf- bzw. distales CCC n=2, chronische Pankreatitis n=1, Trauma n=1) wird der potenzielle Wert der Echokontrast-Cholangiografie bei Versagen der ERC untersucht. Mit einer 20G-Nadel wurden periphere Gallenwege punktiert und die korrekte Lage mit Echokontrast (1 ml Sonovue, gefolgt von 5 ml 0,9 %- NaCl-Lösung) überprüft und der Ort der Obstruktion festgestellt. Sonovue hielt sich in den Gallenwegen bei 5 Patienten bis 10 min, und bei 3 bis 5 min. Ein Galleleck nach Dislokation einer PTCD konnte identifiziert werden. Die PTCD wurde im Rendevouz-Verfahren mit der ERC in eine interne Drainage umgewandelt.

Kommentar: Diese kleine Fallstudie zeigt, dass in Grenzen eine Echokontrast-Cholangiografie hilfreich sein kann und ggf. geeignet ist, Gallelecks zu identifizieren.

5.4 Pankreas

5.4.1 Kontrastverstärkte Sonografie nicht-sezernierender neuroendokriner Tumoren (35)

Nicht-sezernierende neuroendokrine Pankreastumoren werden wegen der fehlenden klinischen Symptomatik häufig erst spät diagnostiziert. Die Kontrast-Sonografie (CEUS) bietet die Möglichkeit Pankreastumoren zu charakterisieren. In dieser retrospektiven Studie wurden Basis-Ultraschall, Kontrast-Sonografie (Acuson Sequoia 512, 2,4 ml-Bolus Sonovue) und Ki67-Index als Malignitätsmarker bei 38 Patienten (m/w 18/20, Alter 51 Jahre, Spanne 17-82 Jahre) mit chirurgisch gesicherten nicht-sezernierenden neuroendokrinen Tumoren (16 maligne, Durchmesser 3,2 cm, Ki67-Index 8,35 %; 13 Borderline 2,6 cm, Ki67 2,7 %, 9 Adenome 1,1 cm, Ki67 1,55 %) verglichen. Bei 18,7 % lagen zum Zeitpunkt der Operation Lebermetastasen vor. In Basis-Sonografie stellten sich 37/38 (97,4 %) Tumoren als echoarm, einer als isoechoic dar. 24/38 (63,2 %) zeigten ein homogenes, 14/38 (36,8 %) ein inhomogenes Muster. Nur bei 3/38 zeigte der Farbdoppler eine Vaskularisation als Hinweis auf einen neuroendokrinen Tumor (NET). Bei der CEUS stellten sich 24/38 (63,1 %) als hypervaskulär, 7/38 (18,4 %) als isovaskulär und 7/28 (18,4 %) als hypovaskulär dar. Von den 24 hypervaskulären Tumoren wiesen 10 eine homogene (Ki67 >3 % 2/10) und 14 eine inhomogene (Ki67 >3 % 11/14, 5 mit Lebermetastasen) KM-Aufnahme auf. Die 7 isovaskulären Tumoren zeigten sämtlich ein homogenes Muster (Ki67 >3 % 1/7). Von den hypovaskulären Tumoren wiesen 5 ein homogenes (Ki67 >3 % 0) und 2 ein inhomogenes Muster (Ki67 >3 % 1/2, Lebermetasen1) auf. Von 16 Karzinomen zeigten 13 (81,2 %) ein inhomogenes Muster (12 hypervaskulär, 1 hypovaskulär) auf. Es bestand eine positive Korrelation zwischen Kontrast-Sonografie und Ki67-Index ($r=0,62$, $p<0,0001$).

Kommentar: Neu ist, dass nur 63 % der nicht-sezernierenden NET hypervaskulär sind, dafür 18 % hypovaskulär. Inhomogenes Muster bei hyper- und hypovaskulären Tumoren spricht für Malignität. Diese Befunde korrelieren hochgradig mit dem Ki67-Index.

5.4.2 Quantitative Perfusionsanalyse zur Unterscheidung von duktalem Pankreaskarzinom und entzündlichen Tumoren bei der chronischen Pankreatitis (36)

Die präoperative Differenzialdiagnose zwischen duktalem Adenokarzinom des Pankreas und fokalen Veränderungen bei chronischer Pankreatitis kann eine Herausforderung darstellen. Die kontrastverstärkte Sonografie hat sich für diese Differentialdiagnose mit einer Sensitivität und Spezifität von >90 % als geeignet erwiesen. Ziel dieser Studie war die quantitative Erfassung von Echokontrastdaten zur Entwicklung objektiver Kriterien zur Unterscheidung von duktalem Karzinom und fokalen entzündlichen Veränderungen. Zwischen März 2004 und Oktober 2007 wurde bei 60 Patienten, bei denen präoperativ mittels

CT, MRT/MRCP und/oder ERCP keine Festlegung der Diagnose möglich war, eine CEUS (Elegra, Siemens, Convex-Sonde 3.5C40, 2,4 ml-Bolus-Sonovue) durchgeführt. Ausgeschlossen waren Patienten ohne Operation und unzureichende Qualität der CEUS-Untersuchung. Als Kontrollgruppe dienten 15 Patienten mit normalem Pankreas (MRT oder CT, normale Laborwerte). Nach Kontrastinjektion wurden 256 aufeinander folgende Bilder (2 Bilder/s) eingelesen und mit der in das Gerät integrierten Axius ACQ-Software analysiert. Dazu wurde jeweils eine ROI in das normale Pankreas und in die fokale Läsion, bei den Kontrollen in den Pankreaskopf gelegt. Als Parameter wurden bestimmt Maximum Intensity, Ankunftszeit, Time-to-Peak und Area under the Curve (AUC). Die Histologie der OP-Präparate ergab 45 duktale Karzinome und 15 entzündliche Tumoren. Die maximale Intensität und die AUC unterschieden sich nicht zwischen Karzinom, normalem Gewebe neben dem Karzinom und gesunden Kontrollen. Zeitabhängige Parameter wie Time-to-Peak und Ankunftszeit waren beim Karzinom (57,3 s bzw. 26,2 s) signifikant verlängert gegenüber entzündlichen Tumoren (23 s bzw. 16,9 s, $p<0,05$).

Kommentar: Die quantitative CEUS zeigt, dass chronische Pankreatitis, entzündliche Tumoren und duktale Karzinome sich in der kapillaren Perfusion unterscheiden. Objektive Parameter können damit die subjektive visuelle Beurteilung zur Erleichterung der Differenzialdiagnose der genannten Entitäten ergänzen.

5.5 Milz

5.5.1. Kontrastverstärkte Sonografie von Milztumoren (37)

Milztumoren sind selten. Es gibt fast nur retrospektive Untersuchungen zu Kriterien und Wertigkeit der Kontrastsonografie. In einer prospektiven Untersuchung wurden 35 Patienten (m/w 24/11, Alter 54 +/-15 Jahre) mit 35 in der Basis-Sonografie gefundenen Tumoren mit CEUS (Sonovue 1,2-2,4 ml-Bolus, Beobachtung 3 min) untersucht. Die endgültige Diagnose wurde mittels bildgebender Verfahren (CT, MRT) und/oder Histologie gestellt. Bei 14 Patienten lag ein maligner Tumor vor (6 Metastasen, 6 NHL, 2 Hodgkin Lymphom). Bei 21 Patienten wurde eine benigne Diagnose gestellt: 6 ischämische Läsionen/ Infarkte, 5 echogene Zysten, 4 Abszesse, 3 Hämangiome/Hamartome, 1 Hämatome, 1 Hämophagozytose Syndrom, 1 Splenom). Für benigne Tumoren waren 2 Kontrastverhaltensweisen typisch: 1. keine Kontrastaufnahme in allen Phasen, 2. Kontrastaufnahme in der arteriellen Frühphase und persistierende Kontrastaufnahme nach 60s. ($p<0,05$). Für maligne Tumoren war typisch schnelle Kontrastaufnahme in der frühen arteriellen Phase und schnelles Wash Out mit Demarkation der Läsion nach 60 s ($p<0,001$).

Kommentar: Die Milz verfügt im Gegensatz zur Leber über keine portale Phase. Kriterien der Kontrastsonografie zur Beurteilung von Lebertumoren können nicht ohne Weiteres auf die Milz übertragen werden. In dieser prospektiven Studie werden zum ersten Mal klare belastbare Kriterien zur Differenzierung von benignen und malignen Tumoren der Milz herausgearbeitet.

5.6 Darm

5.6.1 **Sonografische Zeichen der Amyloidose** (38)

Amyloidosen stellen lebensbedrohliche systemische Erkrankungen dar, die auch junge Patienten betreffen können. Am häufigsten werden histologisch das zentrale und periphere Nervensystem, Leber, Nieren Gastrointestinaltrakt und Herz betroffen. Die sonografischen Zeichen sind vielfältig und bisher nur kasuistisch publiziert.

Patienten: 30 Patienten mit unterschiedlichen Formen einer Amyloidose (19 Patienten mit hereditärer Transthyretin -Amyloidose, 5 Patienten mit AA- und 5 mit AL-Amyloidose, sowie 1 Patient Beta-2-Mikroglobulin-Amyloidose) wurden sonografisch (HF-Sonografie 5-10 MHz, Siemens Elegra; Hitachi 6500 oder Hitachi HV900) evaluiert. Bei allen Patienten wurde die Amyloidose histologisch verifiziert. Typische Zeichen des Herzbefalls waren Zeichen einer Polyserositis in Form eines Perikard- und/oder Pleueraergusses, Ascites sowie die in manchen Fällen sonografisch erkennbaren subendokardialen echoreichen Ablagerungen. Der Darmbefall ist initial kurzstreckig und segmental. Auch hier finden sich typischerweise fokale als echoreich beschriebene aber auf den publizierten Bildern im Vergleich zum Fettgewebe echoarm imponierende Ablagerungen in der Darmwand oder Aufhebung der Darmwandschichtung. Weitere sonografische Zeichen sind spontane, variabel echogene subkapsuläre Leber- und Milzeinblutungen. Spezifische Leber- und Milzveränderungen wurden nicht gefunden. In einem Fall präsentierte sich die Gallenblasenbeteiligung als kleine multiple polypenähnliche Veränderungen.

Kommentar: In dieser Studie war kein Zeichen so offensichtlich oder spezifisch, als dass es als diagnostisch bezeichnet werden könnte. Vielmehr sind die Zeichen diskret und müssen bei entsprechendem Verdacht gesucht werden von den subkapsulären Hämatomen der Leber und Milz und Ascites abgesehen. Dies ist die erste Studie mit einer größeren Zahl von Patienten und dem Versuch einer Systematik.

5.6.2 **Sonografie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen**

Mit der Einführung von neuen Therapieprinzipien wie den Biologicals ist das Interesse an nichtinvasiven diagnostischen Methoden enorm gestiegen. Gründe dafür sind u. a. hohe Therapiekosten und schwere Komplikationen. Die Sonografie bietet eigentlich das gewünschte Spektrum von Informationen zur Steuerung der Therapie. Es handelt sich um eine hochauflösende Methode, die Mucosa, Submucosa und Muscularis des betroffenen Darmsegments auflöst, die Integrität der Wand, Komplikationen wie Wandabszesse, Fisteln, Schlingenabszesse abbildet, über die Vaskularisation bzw. Hyperämiegrad Hinweise auf den Entzündungsgrad gibt und über die hohe zeitliche Auflösung die Peristaltik und Bewegung des Lumeninhalts sichtbar macht. Mit der oralen Kontrast-Sonografie lassen sich befallene Dünndarmsegmente noch besser darstellen und relevante Stenosen diagnostizieren. Mit der i.v. Kontrast-Sonografie liegen bisher noch wenige Erfahrungen über einen sinnvollen Einsatz vor. Nach der bisherigen Studienlage ist die Sonografie durchaus geeignet die primäre Diagnose mit hoher Spezifität zu stellen und Komplikationen zu erkennen. Deshalb wurde die Sonografie in den Leitlinien zur Diagnose und Therapie des M. Crohn als wichtige diagnostische Methode

verankert (s. Gastro Update 2009). Die folgenden Arbeiten zielen daraufhin, sonografische Kriterien bezüglich ihrer prognostischen Aussage und Eignung zur Vorhersage eines Therapieansprechens zu evaluieren.

5.6.2.1.. Vergleich zwischen sonografischer Wandhyperämie, Histologie und CDAI bei M. Crohn. (39)

Bisher gab es keine Studie, die sich mit der Beziehung von Wandvaskularisation und histologischem Befund des auseinandersetzt. In dieser retrospektiven Studie an 32/1332 Patienten (m/w 14/18, Alter 38,8 Jahre, Spanne 17-71 Jahre, BMI 22, Spanne 17,2-36,9 kg/m^2, CDAI 193,3 Spanne 54–524)., die die Einsschlusskriterien (histologisch gesicherter M. Crohn, semiquantitativer Power-Doppler, ileocoloskopische Biopsie, CDAI, Befund innerhalb 5-Tagesperiode) erfüllten, wurde untersucht, ob eine Beziehung zwischen Histologie (eigener Aktivitätsscore) des terminalen bzw. neoterminalen Ileums (15/32 Ileocöcalresektion), ileocoloskopischem Befund, CDAI und semiquantitativer Wandvaskularisierung nach Limberg im Power-Doppler (Philips HDI 5000 SonoCT, Screening mit Convex-Sonde 2–5 MHz, Detail mit 5– 12 MHz-Sonde) besteht. Nach der Klassifikation von Limberg entspricht Grad 1 einer Wandverdickung auf >4 mm ohne Vaskularisation, Grad 2 punktförmige Vaskularisation, Grad 3 gut erkennbare längerstreckige Vaskularisation, Grad 4 Ausdehnung der Vaskularisation in das umgebende Weichteilgewebe bzw. Mesenterium. Zur besseren statistischen Bearbeitung wurde ein Grad 0 (Wanddicke 3-4 mm, ohne Vaskularisation, Erhaltung aller 5 Schichtgrenzflächen) hinzugefügt. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem histologischen Entzündungsscore und der Stärke der Wandvaskularisation im Power-Doppler ($p<0,05$) im terminalen Ileum. (Sensitivität/ Spezifität 95 %/69 %). Es gab keine Korrelation zwischen CDAI und histologischem Score, aber eine Korrelation zwischen CADI und Wandvaskularität ($p=0,0126$).

Kommentar: Diese Arbeit belegt, dass die Wandvaskularisation die histologische entzündliche Aktivität reflektiert. Damit würde sich die Wandvaskularisation als Surrogat-Marker für die entzündliche Aktivität des M. Crohn anbieten.

5.6.2.2 Ausdehnung und entzündliche Aktivität des M. Crohn: Vergleich Sonografie und MRT (40)

Das Ziel dieser prospektiven Studie über 27 Monate (2003-2005) an 30 Patienten (m/w 17/13, Alter 34,1 +/-11,6 Jahre, Spanne 18-58 Jahre) mit gesichertem M. Crohn (Zeitraum nach Diagnose 6 +/-6,4 Jahre) war

1. Diagnose der Aktivität des M. Crohn mit MRT (1,5 T, Gyroscan, Philips, Natrium-Phosphatlösung verdünnt auf 1000 ml, B-FFE, SGRE, GD-DTPA) und Sonografie (Toshiba Powervision 5000, 3,5 oder 5-10 MHz-Sonde, Wanddicke, Vaskularisation, perienterische Weichteile) im Vergleich zum CDAI und

2. Vergleich MRT und Sonografie bezüglich der Ausdehnung des M. Crohn und der transmuralen Komplikationen.

Von den 30 Patienten litten 21 an Fisteln, und 4 an Fibrostenose mit Fistel. Für die Analyse wurde der Gastrointestinaltrakt in 5 Segmente unterteilt:

1. Duodenum und Jejunum,
2. Ileum bzw. neoterminale Ileum (Ileocöcalresektion 2),
3. Zökum und Colon ascendens,
4. Colon transversum und Colon descendens und
5. Rektosigmoid.

Als Goldstandard dienten die Untersuchungsergebnisse der letzten 3 Monate von Röntgen-Dünndarmpassage (n=25), Kolonkontrasteinlauf (n=1), Helix-CT (n=7), Koloskopie (n=15), chirurgische Exploration (n=8). 53/119 Segmente zeigten pathologische Veränderungen in den Goldstandardtests. Die Sonografie war dem MRT nicht signifikant überlegen in der Lokalisation betroffener Segmente (Sensitivität/Spezifität Ultraschall vs. MRT 91 %/98 % vs. 83 %/97 %), der Diagnose transmuraler Komplikationen (Sensitivität/ Spezifität 80 %/100 % vs. 72 %/90 %). Die Wanddicke wurde im MRT signifikant dicker gemessen als in der Sonografie (6,59 +/-2,14 mm vs. 5,78 +/-1,51 mm, p=0,01). Es bestand eine gute Korrelation zwischen MRT-Wandkontrastverstärkung und Power-Doppler-Vaskularität (r=0,891). Die sonografische Wanddicke war bei Patienten mit CDAI >150 signifikant höher als bei CDAI <150 (p=0,024). Hyperämie im Power-Doppler und Wandkontrastverstärkung im MRT fielen bei CDAI >150 signifikant stärker aus (p=0,019 bzw. 0,023).

Kommentar: Diese Arbeit bestätigt erneut, dass die Sonografie keinesfalls schlechter ist bei der Lokalisation der befallenen Abschnitte und der Detektion von transmuralen Komplikationen als die MRT. Auch hier wird belegt, dass Vaskularität und Wanddicke in der Sonografie mit der Aktivität der Erkrankung, hier CDAI, korrelieren.

5.6.2.3 Entzündliche Aktivität des M. Crohn in der kontrastverstärkten Sonografie im Vergleich zur Endoskopie (41)

Da die Vaskularität befallener Darmsegmente beim M. Crohn offensichtlich die entzündliche und klinische Aktivität des M. Crohn reflektiert, liegt es nahe der semiquantitativen Beurteilung der Darmsegmentvaskularität eine objektive Messung mittels i.v. Echokontrast-Sonografie gegenüberzustellen. In der folgenden Studie an 61 Patienten (m/w 32/29, Alter 39 Jahre, Spanne 21-67 Jahre) wurden die Ergebnisse der B-Bild-, Power-Doppler- und kontrastverstärkten Sonografie (Aplio 80; Toshiba, Sonden 3–6-MHz und 6–10-MHz Sonde, Sonovue 1,2 ml-Bolus pro befallenes Segment, Aufzeichnung 40 s, Analyse mit Gerätesoftware) den koloskopischen Befunden (einfacher endoskopischer Score für M.C. nach Daperno) gegenübergestellt. Koloskopisch wurden bei 53 Patienten entzündliche Läsionen gefunden (milde n=7, moderat n=12, schwer n=34). Darmwanddicke und Vaskularität korrelierten mit dem Schweregrad in der Koloskopie (p=0,019 bzw. 0,002). Die Echokontrastaufnahme war in der Darmwand bei aktiver Erkrankung signifikant höher als bei inaktiver Erkrankung (p=0,001). Die Multivariate logistische Regressionsanalyse ergab als unabhängigen Prädiktor einer moderaten oder schweren Krankheitsaktivität in der Koloskopie die Zunahme der Wandhelligkeit bei der Kontrastsonografie. Bei einer Helligkeitszunahme von 46 % lagen die Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage einer moderaten bis

schweren Colitis bei 96 % und 73 % (Wanddicke 91 % und 40 %, Vaskularität 61 % und 93 %)

Kommentar: Dies ist die erste Studie, in der die objektive quantitative Kontrast-Sonografie zur Beurteilung der koloskopischen Krankheitsaktivität untersucht wird. Die Ergebnisse sind ermutigend. Betrachtet man aber die Ergebnisse der Kombination aus Wanddicke und Vaskularität im Power-Doppler, sind diese eher besser, auch wenn der kombinierter Limberg-Score hier nicht berechnet wurde. Der zusätzliche Aufwand erscheint durch die Ergebnisse noch nicht gerechtfertigt.

5.6.2.4. Kontrastverstärkte Sonografie zur Einschätzung der entzündlichen Aktivität des M. Crohn (42)

In dieser unizentrischen sardische Studie an 47 Patienten (m/w 20/27, Alter 38 +/-14 Jahre, CDAI>150 n= 30, CDAI <150 n=17) mit gesichertem M. Crohn sollte die Genauigkeit der B-Bild-Sonografie (Acuson Sequoia 512, Sonde 8-14 MHz), Farbdoppler-Sonografie und kontrastverstärkten Sonografie (CEUS: Esatune Sonde 2,5/5MHz, Esaote, später Acuson Sequoia mit CPS, Sonovue 2,4 -5 ml-Bolus) zur Diagnose des M. Crohn und seiner Ausbreitung sowie die Korrelation mit der klinischen Aktivität (CDAI > bzw. <150) untersucht werden. Als Goldstandard erhielten alle Patienten eine Endoskopie mit Biopsie (Grading nach Rutgeerts Score), 21 Patienten erhielten eine Röntgen-Dünndarmpassage und 21 einen Kolonkontrasteinlauf. Sonografisch wurde Länge des befallenen Segments, Wanddicke, Erhaltung der Wandschichtung, Nachweis von Gefäßen in der Submukosa, Wand, perivisceral, in der CEUS Stärke der Kontrastaufnahme beurteilt. Die visuelle Beurteilung der CEUS ergab das beste Ergebnis mit einer Sensitivität/Spezifität und Genauigkeit von 93,5 %, 93,7 % und 93,6 %. Es wurden dabei 3 verschiedene Kontrastaufnahmemuster beobachtet: Kontrastaufnahme in der Submucosa, und Aufnahme im inneren und äußeren Bereich der Muscularis/Serosagrenze. Es gab eine gute Korrelation der CEUS mit dem CDAI (r=0,74, p<0,0001). Die B-Bild-Parameter Wanddicke, Länge des befallenen Segments, Wandschichtung korrelierten etwas schlechter mit dem CDAI (r=0,68, p<0,0001; r=0,47 p=0,0009 und r=0,6, p<0,001). Die Vaskularität korrelierte mit dem CDAI ebenfalls gut (r=0,73, p<0,0001). Die Länge des befallenen Segments korrelierte weniger gut mit dem CDAI und den Referenzstandards. Gegenüber dem den Referenzstandards erreichten die Parameter Wanddicke, Vaskularisation und Wandschichtung eine Sensitivität/Spezifität von 90,3 %/93,7 %, 90,3 %/93,7 % und 83,8 %/100 %.

Kommentar: Auch in dieser Studie bestätigt sich, dass Wanddicke und Vaskularisation sehr gut geeignet sind, die morphologische wie klinische Aktivität des M. Crohn zu beschreiben. Der CEUS hat zwar die besten Ergebnisse, es wurde jedoch nicht untersucht, ob sie signifikant besser sind als die klassischen Parameter, was nach dieser und der vorangegangenen Studie wenig wahrscheinlich ist.

5.6.2.5 Korrelation der kontrastverstärkten Sonografie mit der Therapiewirkung (43)

Im Update 2009 wurde erstmals eine Studie vorgestellt, die nachwies, dass fehlende Veränderungen von Wanddicke und Vaskularität des befallenen

Darmsegments unter Therapie mit einem hohen Rezidivrisiko bzw. einer hohen Wahrscheinlichkeit einer chirurgischen Therapie einhergehen. Ziel dieser Studie war Evaluation der CEUS für die Beurteilung der Wirkung einer konventionellen Crohn-spezifischen 6-monatigen antiinflammatorischen Therapie (Cortison, Mesalazin, Azathioprin). In diese Studie wurden ursprünglich 27 Patienten mit aktivem M. Crohn mit CDAI >150 und Wanddicke des befallenen Segments >5 mm eingeschlossen. 12 Patienten mussten wegen unvollständiger sonografischer Untersuchung, CDAI-Bestimmung in mehr als 5 Tagen Abstand zur Ultraschalluntersuchung und länger als 2 Tage Cortisontherapie sowie wegen Fehlens einer histologischen bzw. endoskopischen Sicherung ausgeschlossen werden. Für die Studie blieben übrig 15 Patienten (m/w 7/8, Alter 40 +/. 6 Jahre, Spanne 16-71 Jahre, CDAI>150 n=12, CDAI <150 n=3) die einer CEUS (Beginn spätestens am 2.Tag der Therapie, und am Tag nach Ende der Therapie) unterzogen wurden (Acuson Sequoia, Sonden 1,7-4MHz u. 8-13 MHz, Sonovue 2,4 -5 ml). Clips von mind. 8 s wurden aufgezeichnet für eine externe quantitative Auswertung (Time-Intensity-Curven). Vor Beginn bzw. am Beginn der Therapie wiesen 13/15 Patienten eine diffuse Kontrastaufnahme der Wand, 2/15 eine KM-Aufnahme nur in der Submucosa auf. Bei 13/15 hatte die Anstiegssteilheit und Area Under the Curve am Ende der Therapie signifikant abgenommen ($p<0,05$) mit einer signifikanten Korrelation mit dem CDAI ($r=0,85$, $p<0,05$). Bei 2 Patienten kam es zu keiner Änderung trotz einer leichten Abnahme des CDAI. Der visuelle Score und die Wanddicke korrelierten nicht mit dem CDAI.

Kommentar: Leider ein kleine Studie mit hoher Ausschlussrate, Beginn nicht ausschließlich vor Medikamentengabe, Fehlen von BMI und Follow-up, der man nur entnehmen kann, dass der CEUS CDAI- relevante Therapiewirkung bei quantitativer Auswertung zeigen kann.

5.6.2.6 Sonografische Befunde, die eine chirurgische Therapie erwarten lassen (44)

Diese Fall-Kontrollstudie geht der Frage nach, ob es Ultraschallbefunde gibt, die einen chirurgischen Eingriff in naher Zukunft erwarten lassen. In der Datenbank der Institution in Turin wurden 49 Patienten (m/w 27/22, Alter Median 41 Jahre, bei Erstdiagnose Median 29,1 Jahre) aufgefunden, die innerhalb 30 Tage nach der Ultraschalluntersuchung (Astro 256, Hitachi-Esaote, 3,5-5 MHz, und 7-10 MHz) operiert wurden. Diese Patienten wurden mit den Befunden von 98 nicht-operierten Crohn-Patienten vergleichen. Wanddicke und Muster der Wand unterschieden sich signifikant zwischen operierten und nicht-operierten Crohn-Patienten ($p<0,0001$). Ein Wanddicke >4,5 mm wurde bei 45/49 (91,8 %) Operierten und 47/98 (47,9 %) Kontrollen gefunden (OR 12,21). Eine aufgehobene Wandschichtung wurde bei 34/49 (69,3 %) der Operierten und 12/98 (12,2 %) Kontrollen beobachtet (OR 16,24). Von den klinischen und aufgezeichneten Ultraschallbefunden erwiesen sich nur Ultraschallvariable als unabhängige Prädiktoren eines chirurgischen Eingriffs: Muster, Wanddicke, Fistel/Abszess; Stenose. Es wird ein Score vorgeschlagen: 2.5* US-Muster (aufgehobene Wandschichten) + (1.5*Wanddicke >4,5 mm) + (3* Fistel/Abszess) + (1.5*Stenose). Bei mehr als 3 Punkten wurden 84 % der Patienten korrekt klassifiziert. Die Vorhersage einer Operation war mit diesem Score mit einer Sensitivität, Spezifität und AUC von 79,6 %, 85,7 % und 0,902 möglich.

Kommentar: In dieser Arbeit wird zum ersten Mal auf die Bedeutung von Ultraschallbefunden für die Wahrscheinlichkeit eines kurzfristig notwendigen chirurgischen Eingriffs hingewiesen. Aufgehobene Wandschichtung, Wanddicke >4,5 mm, Abszess/Fistel und Stenosen sind Krankheitszeichen, die mit medizinischer Therapie bisher offenbar wenig beeinflussbar sind.

5.6.2.7 Endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit IBD (45)

Chronischen Entzündungen wird eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung und Ausbreitung der endothelialen Dysfunktion als frühe Veränderungen einer Arteriosklerose zugeschrieben. In dieser Studie wurden die Ergebnisse der arteriellen Puls-Tonometrie (Pulswellenausbreitungsgeschwindigkeit) und des Ultraschalls der Brachialarterie (Messung des Sheerstress und der Dilatation nach Kompressionsischämie) bei 48 Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa n=17, M. Crohn n=31) und bei 50 gesunden Kontrollen (keine demografischen Unterschiede zwischen den Gruppen) gegenübergestellt. Dabei wurden Hinweise auf eine endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit IBD ohne Korrelation zur Krankheitsdauer, Aktivität oder Therapie in der arteriellen Tonommetrie wie der Sonografie der Brachialarterie gefunden ($p<0,01$ bzw. $p<0,05$).

5.6.3. Rolle der Sonografie bei der Detektion von Dünndarmtumoren (46)

Möglichkeiten und Limitation der transabdominellen Dünndarmsonografie zur Detektion von Dünndarmtumoren wurden bisher nicht systematisch untersucht. In einer großen Studie von 2003-2008 an 371 konsekutiven Patienten (m/w 226/145, Alter 56 Jahre, Spanne 9-86 Jahre), die einer Doppelballon-Enteroskopie (DBE; EN-450P5 Endoskop mit TS-12140 Overtube, EN-450T5 Endoskop mit TS-13140 Overtube; Fujinon Inc) oder eine Kapselendoskopie (CE; PillCam SB; Given Imaging Ltd., Yoqneam, Israel, RAPID 4 Software) erhielten, wurde ohne Kenntnis der Befunde bildgebender Verfahren eine Sonografie (SSA-390A oder SSA-770A , Toshiba, Sonden 3,5 u. 7 MHz, 2 Untersucher mit mind. 2 Jahren Erfahrung) mit der Frage nach einer Dünndarmläsion durchgeführt. Indikationen für die DBE bzw. CE waren unklare obere GI-Blutungen (n=209), obstruktive Symptome (n=37), Bauchschmerz (n=31), Diarrhoe (n=20), V.a. Proteinverlust-Enteropathie (n=15), ungeklärtes Fieber (n=1). Die übrigen 58 Patienten hatten keine spezifischen Symptome. 109 Patienten erhielten sowohl DBE wie CE. Bei 18/58 Patienten hatte CT, PET oder Röntgen–Dünndarmpassage den Verdacht auf einen Tumor ergeben. Bei 87 Patienten wurden 92 Tumoren des Dünndarms mit DBE/CE entdeckt. Die Sensitivität und Spezifität der Sonografie bei der Entdeckung von Dünndarmtumoren lag bei 26,4 % und 98,6 %. 92 von DBE und CE entdeckte Tumoren hatten einen mittleren Durchmesser von 20 mm. Die Detektionsrate von Tumoren <2 cm lag nur bei 1,8 %, bei Tumoren >2 cm bei 59,5 %. Allerdings bestanden 41/92 (44,5 %) von DBE/CE entdeckte Tumoren aus Lymphangiomen, Hämangiomen und Polypen zwischen 6 und 21 mm. Von den 47 malignen Tumoren handelte es sich bei 31/47 um Lymphome zwischen 10 und 150 mm und bei 7/47 um GIST zwischen 30 und 70 mm, die z. T. tief im kleinen Becken lagen.

Kommentar: Dies ist die erste große Studie der Sonografie von Dünndarmtumoren mit dem Goldstandard Doppelballonenteroskopie und Kapselvideoendoskopie. Die Sonografie erreicht bei Tumoren >2 cm eine Sensitivität von

59,5 % und empfiehlt sich daher bei adäquater Erfahrung als erste nichtinvasive und kostengünstige Untersuchungsmethode bei dieser Fragestellung.

5.7 Abdomen - Thorax

5.7.1 Kontrastverstärkte Sonografie beim abdominellen Trauma (47)

Beim stumpfen Bauchtrauma dient weltweit der Ultraschall als minimierte Technik des FAST als orientierende Diagnostik zum Nachweis freier Flüssigkeit in den Körperhöhlen. Es ist üblich die Patienten mit stumpfen Bauchtrauma einem Routine-CT zum Nachweis parenchymatöser Verletzungen zu unterziehen mit einer hohen Anzahl richtig negativer Befunde, aber der radiobiologischen und pharmakologischen Invasivität. In vielen europäischen Zentren ist es üblich, den Ultraschall auch in der Notfallsituation in seiner Breite mit fallbezogener Verwendung von Echokontrastmitteln einzusetzen. In dieser prospektiven, multizentrischen (6 Kliniken), europäischen Studie (Italien und England) wurden Basis-Ultraschall, Kontrast verstärkter Ultraschall (EsaTune, Esaote, Italien, Technos, Esaote, Italien, ATL HDI 5000, Philips, Phased Array-Sonden 2-6 MHz, Sonovue 1-2 x 2,4 ml) und Kontrast-CT innerhalb einer Stunde an 156 Patienten mit stumpfen Bauchtrauma miteinander verglichen. Sensitivität, Spezifität des Basis-Ultraschalls und der CEUS betrugen für das Nierentrauma 36 %, 98 % und 69 %, 99 %, für das Lebertrauma 68 %, 97 % und 84 %, 99 %, für das Milztrauma 77 %, 96 % und 93 %, 99%. Bezogen auf die Patientenuntersuchung ergab sich für den Basis-Ultraschall eine Sensitivität, Spezifität von 79 %, 82 % und für CEUS 94 %, 89 %.

Kommentar: Auf der Basis ihrer Ergebnisse schließen sich die Autoren der Empfehlungen der EFSUMB an, die CEUS empfiehlt, wenn ein CT nicht aktuell verfügbar oder kontraindiziert ist, der Patient sich unter Reanimationsbedingungen befindet, das CT unergiebig oder durch Artefakte gestört ist, bekannte traumatische Läsionen kontrolliert werden sollen, und ein leichtes Trauma, insbesondere bei Kindern vorliegt.

5.7.2 Ductus thoracicus

5.7.2.1 Ursachen der Erweiterung des Ductus thoracicus (48)

Der Ductus thoracicus ist der größte Lymphgang des Körpers, der die Lymphe der unteren Körperhälfte, des Thorax und des Intestinums dem venösen System zuführt. Zu 95 % mündet der D. Lymphaticus in den linken Venenwinkel von V. subclavia und V. jugularis, zu 3 % in den rechten Venenwinkel und in 2 % in beide. Bei bestimmten Erkrankungen wie entzündliche Darmerkrankungen, Leberzirrhose und Herzinsuffizienz ist ein erhöhter Lymphfluss zu erwarten. Bisher wurden keine Normwerte angegeben und keine systematische Untersuchung bei den genannten Erkrankungen durchgeführt. In dieser Studie an 265 gesunden Kontrollen (m/w 145/120, Alter 52 Jahre, Spanne 21-82 Jahre), 196 Patienten mit nachgewiesener Leberzirrhose (Alter 57 Jahre, Spanne 19-87 Jahre; CHILD A, B, C 106, 65, 25), 68 Patienten mit chronischer Hepatitis (Alter 45 Jahre, Spanne 17-73 Jahre), bei 39 Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (Alter 68 Jahre, Spanne 46-85 Jahre) und 17 Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung (38 Jahre, Spanne 18-66 Jahre)

wird das nachgeholt. Der D. thoracicus konnte bei 564/585 (96 %) Ultraschall-untersuchungen LOGIQ 6, 7, oder 9; Sonden 7, 9, 12 MHz; GE Healthcare) aufgefunden werden. Chylusfluss und Klappenfunktion konnten beurteilt werden. Der Durchmesser der gesunden Kontrollen lag unabhängig vom Alter bei 2,5 mm. Der Durchmesser war signifikant größer bei kongestiver Herzinsuffizienz (6,3 mm, p<0,0001) und bei Leberzirrhose (5,6 mm, p<0,0001), aber nicht bei entzündlichen Darmerkrankungen (Durchmesser 2,6 mm).

Kommentar: Die Weite des D. thoracicus spiegelt den funktionellen Status des Lymphtransports wieder. Bisher hat sich diesem Thema niemand gewidmet, obwohl es bei Leberzirrhose und bestimmten Verläufen bei chronischen entzündlichen Darmerkrankungen, Tumoren und Traumen von Interesse sein dürfte und auch zu neuen Erkenntnissen führen müsste.

5.8 EUS

5.8.1 Oberer GI-Trakt

5.8.1.1 EUS-Überwachung kleiner gastrointestinaler Tumoren aus der Muscularis mucosae (49)

Submucöse Tumoren als Zufallsbefund bei der Endoskopie sind nicht selten. Das Verhalten bei kleinen von der Muscularis ausgehenden Tumoren ist uneinheitlich und umstritten. In dieser retrospektiven Studie aus Hongkong wurden von 2002-2007 93 Patienten mit submucösen Tumoren aus der Muscularis, die endosonografisch gesichert worden waren, aus der Hospital-Datenbank rekrutiert. Patienten mit Tumoren >3 cm, irregulärer Begrenzung, zystischen Räumen wurde die Operation angeraten. 49 Tumoren mit Durchmesser <3 cm ohne pathologische Muster wurde eine Operation oder endosonografische Kontrolle angeboten. Von diesen ließen sich 2 operieren (Histologie: „Low risk" GIST). Von 23 Patienten mit EUS-Kontrolle zeigten 3 (13 %) Patienten während eines Kontrollintervalls von 17,3 Monaten (Spanne 6-42 Monate) eine Größenzunahme. Diese Patienten ließen sich operieren (2 Schwannome, 1 GIST).

Kommentar: Die Autoren sind sich nach ihren Ergebnissen unklar, ob eine EUS-Überwachung nützlich ist. Die ESMO-Guidelines stellen eine Überwachung nur bei Tumoren <2cm anheim, wobei zur Länge des Kontrollintervalls nicht Stellung bezogen wird. Sonst wird dort die chirurgische Resektion nach onkologischen Kriterien empfohlen. Je nach Risikoprofil des resezierten Tumors kann eine EUS-Überwachung erfolgen oder bei R0-Resektion und niedrigem Risikoprofil auch auf eine Überwachung verzichtet werden. Die folgende Umfrage spiegelt die Situation in den USA wieder.

5.8.1.2 Einschätzung der Rolle der EUS-FNAB bei GIST in den USA (50)

Dieselbe Frage wird in dieser Umfrage an amerikanische Endosonografeure gestellt. Die AGA empfiehlt eine Operation eines GIST ab einer Größe von 3 cm (Expertenmeinung). Es wurden die 413 Mitglieder der ASGE EUS Special Interest-Gruppe danach befragt, nach welchen EUS- und im Falle der Biopsie morphologischen Kriterien sie einen GIST diagnostizieren und das

Malignitätsrisiko einschätzen, wann sie den Patienten zum Chirurgen schicken und wann sie mit EUS überwachen. Von 413 Mitgliedern antworteten 134 (38 %). 59 % der Antwortenden benutzen EUS-Kriterien in Kombination mit der FNAB zur Diagnose, 89 % betrachten eine C-Kit-positive Färbung als wichtigen Befund für die Diagnose. 60 % würden aber auch die Diagnose stellen, wenn die Biopsie nicht aussagekräftig ist, andere (40 %) würden sich auch die Diagnose zutrauen, wenn die Biopsie zureichend, aber c-kit negativ ist. 92 % benutzen die Größe des Tumors als Hauptmerkmal, um Malignität zu diagnostizieren und 90 % senden Patienten mit Tumoren >5 cm zum Chirurgen. Tumoren, die nicht reseziert werden, würden von 70 % jährlich, von 19 % in kürzerem Intervall und von 10 % in einem längeren Intervall mit EUS kontrolliert werden.

5.8.2 Unterer GI-Trakt

5.8.2.1 EUS-Kriterien zur Beurteilung vergrößerter LK beim Rektumkarzinom (51)

Beim Rektumkarzinom sind Lymphknotenmetastasen ein unabhängiger ungünstiger prognostischer Prädiktor. Ein akkurates Staging ist notwendig, um über die Indikation einer adjuvanten Chemotherapie zu entscheiden. Es hat sich gezeigt, dass deskriptive Lymphknotenbefunde nicht in allen Körperregionen gleich aussagekräftig sind. Da zum Rektumkarzinom hierzu nur wenige kontrollierte Studien vorliegen, wurden bei Patienten mit neu diagnostiziertem Rektumkarzinom der Wert herkömmlicher deskriptiver Lymphknotenbefunde, die Zahl der für die Prädiktion notwendigen Detailbefunde und für Malignität prädiktive Lymphknotengröße mit ultraschallgezielter Feinnadelpunktion als Goldstandard (GF-UC140P-AL5 oder GF-UC 160P-AT8; Olympus; 8 cm lange 22-G-Nadel; Echotip; Winston-Cook) untersucht. Von 76 mit EUS untersuchten Patienten (m/w 52/24) wiesen 52 vergrößerte Lymphknoten auf. 43/52 (83 %) hatten punktable nicht unmittelbar peritumorale gelegene Lymphknoten. Im Median wurden pro Patient 3 Lymphknoten mit 5,5 +/-3,7 mm Dicke und 7 +/-4,4 mm Länge gefunden. Hypoechogenität und LK-Dicke von 5 mm oder mehr waren unabhängige Prädiktoren für Malignität. Die Zahl der für Malignität sprechenden Lymphknotendetailbefunde (Echogenität gering, Form rund, Begrenzung scharf, Dicke >10 mm) konnten nur dann zwischen benignen und malignen Lymphknoten unterscheiden, wenn alle 4 Zeichen vorlagen. Nur 68 % der malignen Lymphknoten wiesen 3 oder 4 dieser Charakteristika auf. Nach der ROC-Kurve wurde als bester Schwellwert für eine Dicke von 6 mm eine Sensitivität/Spezifität 59 %90 % und für eine Länge von 9 mm 46 %/95 % ermittelt. Bei einer Dicke oder Länge von 10 mm oder mehr wurde in dieser Studie eine Spezifität von 100 %, aber nur eine Sensitivität von 23 % bzw. 33 % erreicht. Der Solbiati-Index (Dicke zu Länge) erlaubte in dieser Studie keine Prädiktion von Malignität.

Kommentar: Trotz des großen Aufwands ließ sich mit den deskriptiven Befunden keine Steigerung der diagnostischen Sicherheit im N-Staging erreichen. Immerhin kann man aus dieser Studie mitnehmen, dass der Solbiati-Index beim Rektumkarzinom wenig geeignet ist und echoarme Lymphknoten mit einer Dicke und/oder Länge von 10 mm oder mehr als höchstwahrscheinlich maligne einzustufen sind. Eine deutliche Verbesserung dieser Resultate kann man sich aktuell nur über die 2-dimensionale Elastografie, am besten wohl transiente Elastografie versprechen.

5.8.3 Biliäre EUS

5.8.3.1 Minisonde versus konventionelle EUS bei der Detektion von Gallengangssteinen (52)

Die Endosonografie gilt heute als anerkanntes, sicheres und etabliertes Verfahren zur Detektion von Gallengangssteinen. Kürzlich eingeführte Miniultraschallsonden, die durch den Instrumentierkanal eines Duodenoskops geschoben werden, erlauben eine gegebenenfalls notwendige therapeutische Intervention, ohne dass das Endoskop gewechselt werden muss. Offen ist die Frage, ob Miniultraschallsonden den herkömmlichen Endosonografiesonden für diese Fragestellung als gleichwertig anzusehen sind. 155 konsekutive Patienten (m/w 57/98, Alter 55 +/-12 Jahre) mit dem klinischen Verdacht (Oberbauchschmerz, Leberenzyme, erweiterte Gallenwege) auf eine Choledocholithiasis, bei denen mit CT und Sonografie die Ursache der Obstruktion nicht geklärt werden konnte, wurden mit einem Echoendoskop (GF-UCT 140, Olympus) und einer über den Instrumentierkanal des Echoendoskops eingeführten 12 MHz-Minisonde (GF-UCT 140, Olympus) untersucht. Goldstandard waren bei positivem Befund ERC/EPT, bei negativem Befund ERCP mit instrumenteller Gangexploration oder MRCP und Verlauf. Der distale Choledochus konnte nicht visualisiert werden in 6 Fällen mit der Minisonde und in einem Fall mit dem Echoendoskop (p=0,13). Die Untersuchung mit der Mini-EUS dauerte etwas länger als mit der EUS (8 +/-4 min vs. 7 +/-3 min, p=0,03). Bei 75/155 Patienten wurde eine Choledocholithiasis nachgewiesen. Die diagnostische Genauigkeit der EUS (Sensitivität/Spezifität, PPV, NPV 92 %, 100 %, 100 %, 93 %, Genauigkeit 95 %) unterschied sich nicht signifikant von der Minisonden-EUS (Sensitivität/Spezifität, PPV, NPV 90 %, 98 %, 99 %, 93 %, Genauigkeit 95 %, p=0,17).

Kommentar: Das Ergebnis ist recht eindeutig. Bei der Suche nach distalen Gallengangssteinen zur Entscheidung über eine ERC mit EPT sind auch die Mini-Sonden gut geeignet. Der kleine Zeitnachteil wird durch den nicht nötigen Instrumentenwechsel mehr als ausgeglichen.

5.8.3.2 EUS und CT beim Staging des Papillenkarzinoms (53)

Papillenkarzinome werden häufig noch in einem kurablen Stadium diagnostiziert. Die Prognose und Therapieoption hängt jedoch vom akkuraten Staging ab. In dieser prospektiven Studie an 27 Patienten (m/w 13/15, Alter 69,5 Jahre, Spanne 46-89 Jahre) mit operablem Papillenkarzinom (T1 n=2, T2 n=13, T3 n=12; N0 n=17, N1 n=10) wurden EUS und CT in Hinblick auf T- und N-Stadium mit dem histopathologischen Ergebnis der Operation verglichen. Das korrekte T-Staging von EUS und CT (74,1 % vs. 51,8 %; p = 0,15, 95 % CI, -0,06-0,50) und N-Staging (81,4 % vs. 55,5 %; p =0,07, 95 % CI, -0,01-0,53) war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Methoden. Die Kombination von CT und EUS-Daten verbesserte das Ergebnis nicht. Die Korrelation mit dem pathologischen Befund war aber mit der EUS enger als mit der CT (p<0,05).

Kommentar: Die vermutete Überlegenheit der EUS über die CT beim Staging des Papillenkarzinoms ließ sich hier nicht beweisen. Die Zahl der Patienten ist relativ klein bei einer niedrigen Zahl von T1-Tumoren. Nach einer EUS fügt aber die CT keine neuen Informationen mehr hinzu.

5.8.3.3 EUS Screening bei hereditärem Pankreaskarzinom (54)

10-15 % der Pankreaskarzinome (PC) sind hereditär. Individuen mit hohem Karzinomrisiko sind Verwandte ersten Grades in Familien mit hereditären familiären Pankreaskarzinom (FPC), Träger von Mutationen bei hereditären Syndromen mit Häufung von PC (>2 Mitglieder) und Peutz-Jeghers-Syndrom. 44 asymptomatische Risiko-Individuen (m/w 18/26, Alter 32-75 Jahre, FAMMM n=13, FPC 21, hereditäres Syndrom BRAC1 u. 2 n=3, Peutz-Jeghers 2, p53 n=1, hereditäre Pankreatitis n=3) wurden endosonographisch untersucht. Bei 3 Individuen (6,8 %) wurde ein Tumor von 12, 27 und 50 mm (Adenokarzinom) bei 7/44 (16 %) ein Seitenast – IPMN gefunden. Leider zeigte die postoperative Nachsorge, dass die Patienten wenig profitierten. Die Patientin mit pT1,N0,M0 verstarb nach 16 Monaten am Rezidiv, die beiden anderen Patienten stehen unter Chemotherapie. (54)

Kommentar: Die Identifikation von Hochrisikogruppen für das Pankreaskarzinom macht deutliche Fortschritte. Dementsprechend lohnt sich ein EUS-Screening, das aber frühzeitig durchgeführt werden muss.

5.8.3.4 Organ- bzw. zielorientierte versus systematische EUS (55)

Die tägliche Arbeitsbelastung zwingt häufig zu einer fokussierten EUS-Untersuchung. Andererseits werden dabei möglicherweise klinisch relevante, a priori nicht vermutete Befunde verfehlt. Um diese Annahme zu objektivieren und zu quantifizieren, wurde eine prospektive Studie an 239 konsekutiven Patienten durchgeführt. Als komplett galt eine Untersuchung, wenn Ösophagus- und Magenwand, Gallenwege, Papille, Pankreas, große Gefäße, Leber, Milz, Nebennieren, hinteres Mediastinum und Schilddrüse inspiziert wurden. Bei 38,5 % wurden zusätzliche Befunde erhoben, bei 11,3 % nach Ansicht der Autoren klinisch relevante neue Informationen, im Wesentlichen kleine Pankreastumoren (n=8), Choledocholithiasis (n=5), und unerwartete Lymphknotenbeteiligung (n=3). Allerdings war die Zahl zusätzlicher Befund signifikant niedriger, wenn zuvor ein CT oder mehrere bildgebende Methoden durchgeführt wurden (p=0,03 bzw. 0,02), nicht jedoch die Zahl klinisch relevanter Zusatzbefunde.

5.8.4 Interventionelle EUS

5.8.4.1 EUS-Cholangiografie mit Stentplatzierung als Alternative zur PTC/PTCD, wenn ERC nicht möglich ist (56,57)

Bei Gallengangsobstruktion ist ERC oder PTCD mit Stenting Methode der Wahl. Allerdings ist dies gelegentlich nicht möglich oder riskant. Hier bietet sich als Alternative die EUS gezielte PTCD mit Stenting an. Von Maranki et al. aus Virginia/USA wurden in 5 Jahren 49 EUS (GF-UCT140 linear array) gezielte Gallengangsstents implantiert (intrahepatisch: 35/49 mit Stent transpapillär, 1 in den Choledochus, 3 gastrohepatobiliär; 14/49 extrahepatischer Zugang: 8/14 transpapillärer Stent) (**56**). Für alle Eingriffe in Seldinger-Technik lag die Erfolgsrate bei 84 %, bezogen auf alle Fälle (intention to treat) lag die Erfolgsquote bei 73 % für intrahepatischen und 78 % für den extrahepatischen Zugang. (56). Für den intrahepatischen (n=9) und extrahepatischen Zugang (n=5) mit einem gecoverten 8F-Stent (Nitinol Stent, 10 mm Durchmesser, 4-6

cm Länge, BONASTENT, Standard Sci Tech, Seoul) wurde bei 14 Patienten eine 100% Erfolgsrate ohne schwerwiegende Komplikationen berichtet. (57).

Kommentar: Die EUS gezielte Gallengangsdrainage und Stentimplantation erfordert nicht nur technisches Geschick, sondern auch das Vorhalten von geeignetem Material. Die guten Daten gelten für kleine Serien an „High-Volume"-Zentren.

5.8.5 Laparoskopische intraoperative Endosonografie

5.8.5.1 Laparoskopischer Ultraschall zur Vermeidung biliärer Läsionen (58)

Bei 0,2-0,5 % der laparoskopischen Cholezystektomien kommt es zu Gallengangsverletzungen, die für die Patienten häufig schwerwiegende akute und chronische Folgen haben. In einer multizentrischen retrospektiven Studie an 5 amerikanischen Kliniken an 1381 Patienten wurde untersucht, ob durch die laparoskopische Sonografie (LUS) Gallengansläsionen verhindert werden können. Bei 98 % der Patienten konnte der Choledochus dargestellt und beurteilt werden. Es gab zwar bei 3 Patienten (0,2 %) ein kleines Galleleck im Gallenblasenbett, es gab jedoch keine Verletzung des Choledochus oder anderer größerer Gallenwege.

Kommentar: Gallengangsverletzungen sind gefürchtete Komplikationen. Die Identifikation varianter Gallenwege stellt ein Hauptproblem dar. Wenn sich diese Komplikationen durch die LUS vermeiden lassen, sollte sie auch in Leitlinien verankert sein. Eine große randomisierte prospektive Studie ist dazu notwendig.

5.9 Literatur

1. **Ambati M, Fang N, Sun C, Zhang X. Surface resonant states and superlensing in acoustic metamaterials. PHYSICAL REVIEW B 2009;75:195447-1-195447-5.**

2. **Li J, Fok L, Yin X, Bartal G, Zhang X. Experimental demonstration of an acoustic magnifying hyperlens. Nat.Mater. 2009;8(12):931-4.**

3. Jones JA, Sargsyan AE, Barr YR, Melton S, Hamilton DR, Dulchavsky SA et al. Diagnostic ultrasound at MACH 20: retroperitoneal and pelvic imaging in space. Ultrasound Med Biol. 2009;35(7):1059-67.

4. Radeleff B, Sommer CM, Heye T, Lopez-Benitez R, Sauer P, Schmidt J et al. Acute increase in hepatic arterial flow during TIPS identified by intravascular flow measurements. Cardiovasc.Intervent.Radiol. 2009;32(1):32-7.

5. Boozari B, Bahr MJ, Kubicka S, Klempnauer J, Manns MP, Gebel M. Ultrasonography in patients with Budd-Chiari syndrome: diagnostic signs and prognostic implications. J.Hepatol. 2008;49(4):572-80.

6. **Bargallo X, Gilabert R, Nicolau C, Garcia-Pagan JC, Ayuso JR, Bru C. Sonography of Budd-Chiari syndrome. AJR Am.J.Roentgenol. 2006;187(1):W33-W41.**

7. **Ciesek S, Rifai K, Bahr MJ, Boozari B, Steinmann E, Helfritz FA et al. Membranous Budd-Chiari syndrome in Caucasians. Scand.J.Gastroenterol. 2009.**

8. Kim SU, Kim JK, Park JY, Ahn SH, Lee JM, Baatarkhuu O et al. Variability in liver stiffness values from different intercostal spaces. Liver Int. 2009;29(5):760-6.

9. **Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. Liver Int. 2009;29(10):1500-6.**

10. Friedrich-Rust M, Schwarz A, Ong M, Dries V, Schirmacher P, Herrmann E et al. Real-time tissue elastography versus FibroScan for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease. Ultraschall Med 2009;30(5):478-84.

11. **Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force** impulse imaging versus transient elastography. Radiology 2009;252(2):595-604.

12. Deffieux T, Montaldo G, Tanter M, Fink M. Shear wave spectroscopy for in vivo quantification of human soft tissues visco-elasticity. IEEE Trans.Med Imaging 2009;28(3):313-22.

13. Foucher J, Reiller B, Jullien V, Leal F, di Cesare ES, Merrouche W et al. FibroScan used in street-based outreach for drug users is useful for hepatitis C virus screening and management: a prospective study. J.Viral Hepat. 2009;16(2):121-31.

14. **Vergniol J, Foucher J, Castera L, Bernard PH, Tournan R, Terrebonne E et al. Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. J.Viral Hepat. 2009;16(2):132-40.**

15. Benz-Bohm G, Hero B, Gossmann A, Simon T, Korber F, Berthold F. Focal nodular hyperplasia of the liver in longterm survivors of neuroblastoma How much diagnostic imaging is necessary? Eur.J.Radiol. 2009.

16. **Kuo YH, Wang JH, Lu SN, Hung CH, Wei YC, Hu TH et al. Natural course of hepatic focal nodular hyperplasia: a long-term follow-up study with sonography. J.Clin.Ultrasound 2009;37(3):132-7.**

17. Sato T, Tateishi R, Yoshida H, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J et al. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. Hepatol.Int. 2009.

18. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. Hepatology 2009;49(6):1954-61.

19. Lin MX, Xu HX, Lu MD, Xie XY, Chen LD, Xu ZF et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound for complex cystic focal liver lesions: blinded reader study. Eur.Radiol. 2009;19(2):358-69.

20. Liu LP, Dong BW, Yu XL, Liang P, Zhang DK, An LC. Focal hypoechoic tumors of Fatty liver: characterization of conventional and contrast-enhanced ultrasonography. J.Ultrasound Med 2009;28(9):1133-42.

21. Seitz K, Strobel D, Bernatik T, Blank W, Friedrich-Rust M, Herbay A et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreilandertreffen 2008, Davos. Ultraschall Med 2009;30(4):383-9.

22. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, von Herbay A et al. Contrast-enhanced Ultrasound for the Characterization of Focal Liver Lesions – Diagnostic Accuracy in Clinical Practice (DEGUM multicenter trial). Ultraschall in Med 2008 2008;29(5):499-505.

23. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich CF, von Herbay A et al. Tumor-specific vascularization pattern of liver metastasis, hepatocellular carcinoma, hemangioma and focal nodular hyperplasia in the differential diagnosis of 1,349 liver lesions in contrast-enhanced ultrasound (CEUS). Ultraschall Med 2009;30(4):376-82.

24. von Herbay A, Vogt C, Westendorff J, Haussinger D, Gregor M. Correlation between SonoVue enhancement in CEUS, HCC differentiation and HCC diameter: analysis of 130 patients with hepatocellular carcinoma (HCC). Ultraschall Med 2009;30(6):544-50.

25. Giesel FL, Delorme S, Sibbel R, Kauczor HU, Krix M. [Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of incidental liver lesions - an economical evaluation in comparison with multi-phase computed tomography]. Ultraschall Med 2009;30(3):259-68.

26. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging technique in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Gut 2009.

27. Moriyasu F, Itoh K. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial. AJR Am.J.Roentgenol. 2009;193(1):86-95.

28. Sontum PC. Physicochemical characteristics of Sonazoid, a new contrast agent for ultrasound imaging. Ultrasound Med Biol. 2008;34(5):824-33.

29. Frieser M, Lindner A, Meyer S, Westerteicher M, Hansler J, Haendl T et al. [Spectrum and bleeding complications of sonographically guided interventions of the liver and pancreas]. Ultraschall Med 2009;30(2):168-74.

30. Giorgio A, Di Sarno A, de Stefano G, Liorre G, Farella N, Scognamiglio U et al. Sonography and clinical outcome of viable hydatid liver cysts treated with double percutaneous aspiration and ethanol injection as first-line therapy: efficacy and long-term follow-up. AJR Am.J.Roentgenol. 2009;193(3):W186-W192.

31. Hwang JH, Wang YN, Warren C, Upton MP, Starr F, Zhou Y et al. Preclinical in vivo evaluation of an extracorporeal HIFU device for ablation of pancreatic tumors. Ultrasound Med Biol. 2009;35(6):967-75.

32. Zhang L, Zhu H, Jin C, Zhou K, Li K, Su H et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. Eur.Radiol. 2009;19(2):437-45.

33. Suk KT, Kim CH, Baik SK, Kim MY, Park DH, Kim KH et al. Gallbladder wall thickening in patients with acute hepatitis. J.Clin.Ultrasound 2009;37(3):144-8.

34. Ignee A, Baum U, Schuessler G, Dietrich CF. Contrast-enhanced ultrasound-guided percutaneous cholangiography and cholangiodrainage (CEUS-PTCD). Endoscopy 2009;41(8):725-6.

35. Malago R, D'Onofrio M, Zamboni GA, Faccioli N, Falconi M, Boninsegna L et al. Contrast-enhanced sonography of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. AJR Am.J.Roentgenol. 2009;192(2):424-30.

36. Kersting S, Konopke R, Kersting F, Volk A, Distler M, Bergert H et al. Quantitative perfusion analysis of transabdominal contrast-enhanced ultrasonography of pancreatic masses and carcinomas. Gastroenterology 2009;137(6):1903-11.

37. von Herbay A, Barreiros AP, Ignee A, Westendorff J, Gregor M, Galle PR et al. Contrast-enhanced ultrasonography with SonoVue: differentiation between benign and malignant lesions of the spleen. J.Ultrasound Med 2009;28(4):421-34.

38. Barreiros AP, Otto G, Ignee A, Galle P, Dietrich CF. Sonographic signs of amyloidosis. Z.Gastroenterol. 2009;47(8):731-9.

39. Drews BH, Barth TF, Hanle MM, Akinli AS, Mason RA, Muche R et al. Comparison of sonographically measured bowel wall vascularity, histology, and disease activity in Crohn's disease. Eur.Radiol. 2009;19(6):1379-86.

40. Martinez MJ, Ripolles T, Paredes JM, Blanc E, Marti-Bonmati L. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. Abdom.Imaging 2009;34(2):141-8.

41. Ripolles T, Martinez MJ, Paredes JM, Blanc E, Flors L, Delgado F. Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy. Radiology 2009;253(1):241-8.

42. Migaleddu V, Scanu AM, Quaia E, Rocca PC, Dore MP, Scanu D et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. Gastroenterology 2009;137(1):43-52.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

43. **Quaia E, Migaleddu V, Baratella E, Pizzolato R, Rossi A, Grotto M et al. The diagnostic value of small bowel wall vascularity after sulfur hexafluoride-filled microbubble injection in patients with Crohn's disease. Correlation with the therapeutic effectiveness of specific anti-inflammatory treatment. Eur.J.Radiol. 2009;69(3):438-44.**

44. **Rigazio C, Ercole E, Laudi C, Daperno M, Lavagna A, Crocella L et al. Abdominal bowel ultrasound can predict the risk of surgery in Crohn's disease: proposal of an ultrasonographic score. Scand.J.Gastroenterol. 2009;44(5):585-93.**

45. Roifman I, Sun YC, Fedwick JP, Panaccione R, Buret AG, Liu H et al. Evidence of endothelial dysfunction in patients with inflammatory bowel disease. Clin.Gastroenterol.Hepatol. 2009;7(2):175-82.

46. **Fukumoto A, Tanaka S, Imagawa H, Shishido T, Oka S, Yoshida S et al. Usefulness and limitations of transabdominal ultrasonography for detecting small-bowel tumors. Scand.J.Gastroenterol. 2009;44(3):332-8.**

47. **Catalano O, Aiani L, Barozzi L, Bokor D, De Marchi A, Faletti C et al. CEUS in abdominal trauma: multi-center study. Abdom.Imaging 2009;34(2):225-34.**

48. Seeger M, Bewig B, Gunther R, Schafmayer C, Vollnberg B, Rubin D et al. Terminal part of thoracic duct: high-resolution US imaging. Radiology 2009;252(3):897-904.

49. Lok KH, Lai L, Yiu HL, Szeto ML, Leung SK. Endosonographic surveillance of small gastrointestinal tumors originating from muscularis propria. J.Gastrointestin.Liver Dis. 2009;18(2):177-80.

50. Ha CY, Shah R, Chen J, Azar RR, Edmundowicz SA, Early DS. Diagnosis and management of GI stromal tumors by EUS-FNA: a survey of opinions and practices of endosonographers. Gastrointest.Endosc. 2009;69(6):1039-44.

51. Gleeson FC, Clain JE, Papachristou GI, Rajan E, Topazian MD, Wang KK et al. Prospective assessment of EUS criteria for lymphadenopathy associated with rectal cancer. Gastrointest.Endosc. 2009;69(4):896-903.

52. Wehrmann T, Martchenko K, Riphaus A. Catheter probe extraductal ultrasonography vs. conventional endoscopic ultrasonography for detection of bile duct stones. Endoscopy 2009;41(2):133-7.

53. Artifon EL, Couto D, Jr., Sakai P, da Silveira EB. Prospective evaluation of EUS versus CT scan for staging of ampullary cancer. Gastrointest.Endosc. 2009;70(2):290-6.

54. **Poley JW, Kluijt I, Gouma DJ, Harinck F, Wagner A, Aalfs C et al. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. Am.J.Gastroenterol. 2009;104(9):2175-81.**

55. Vila JJ, Jimenez FJ, Irisarri R, Vicuna M, Ruiz-Clavijo D, Gonzalez DLH et al. Prospective observational study of the incidental findings on endoscopic ultrasonography: Should a complete exploration always be performed? Scand.J.Gastroenterol. 2009:1-7.

56. **Maranki J, Hernandez AJ, Arslan B, Jaffan AA, Angle JF, Shami VM et al. Interventional endoscopic ultrasound-guided cholangiography: long-term experience of an emerging alternative to percutaneous transhepatic cholangiography. Endoscopy 2009;41(6):532-8.**

57. Park dH, Koo JE, Oh J, Lee YH, Moon SH, Lee SS et al. EUS-guided biliary drainage with one-step placement of a fully covered metal stent for malignant biliary obstruction: a prospective feasibility study. Am.J.Gastroenterol. 2009;104(9):2168-74.

58. **Machi J, Johnson JO, Deziel DJ, Soper NJ, Berber E, Siperstein A et al. The routine use of laparoscopic ultrasound decreases bile duct injury: a multicenter study. Surg.Endosc. 2009;23(2):384-8.**

PD Dr. Karin Herrmann



Institut für Klinische Radiologie
Klinikum der Universität München
Standort Grosshadern

Marchioninistraße 15
81377 München

karin.herrmann@med.uni-muenchen.de
Tel.: +49 (89) 7095-3250
Fax: +49 (89) 7095-8822

Radiologie

- Benigne/maligne Lebertumoren
- Erkrankungen der Gallenblase/Gallenwege
- Akute/chronische Pankreatitis
- Benigne/maligne Pankreastumoren
- Dickdarm und Dünndarm
- Interventionelle Radiologie

6 RADIOLOGIE

6.1 Lebertumore
6.1.1 Das Hepatozelluläre Carcinom – HCC
6.1.1.1 HCC – leberspezifische Kontrastmittel
6.1.1.2 HCC – Diffusion
6.1.1.3 HCC – Colormapping
6.1.2 Lebermetastasen
6.1.2.1 Lebermetastasen des Colorectales Carcinom: welche Bildgebung?
6.1.2.2 Therapiemonitoring bei Lebermetastasen des CRC

6.2 Pankreastumore
6.2.1 Pankreaskarzinom
6.2.2 Neuroendokrine Tumore des Pankreas

6.3 Ektopes Pankreas

6.4 Zystische Läsionen des Pankreas
6.4.1 Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien: IPMN
6.4.2 Zystische Pankreasneoplasie oder Pseudozyste?
6.4.3 Kolloid-Carcinom des Pankreas – MRT

6.5 Autoimmunpankreatitis

6.6 Chronische Pankreatitis

6.7 Andere Pankreasveränderungen
6.7.1 Sekretin – MRCP bei chronischer pankreatischer Hyperenzymämie
6.7.2 Pankreas bei PSC

6.8 Gallenblase und biliäres System
6.8.1 Gallenblasencarcinom

6.9 Dünndarm
6.9.1 Morbus Crohn (MC) - MR-Enteroklysma
6.9.2 Dünndarmtumore – MR-Enteroklysma
6.9.3 Zöliakie – CT-Enteroklysma

6.10 Dickdarm
6.10.1 CT-Colonographie
6.10.2 MR-Colonographie

6.11 Rektumkarzinom

6.12 Appendizitis
6.12.1 Appendizitis in der Schwangerschaft
6.12.2 Appendizitisdiagnostik mit CT beim akuten Abdomen

6.13 Literatur

6.1 Lebertumore

6.1.1 Das Hepatozelluläre Carcinom – HCC

Die korrekte Diagnose des hepatozellulären Carzinoms in der zirrhotischen Leber bleibt eine Herausforderung für alle bildgebenden Verfahren. Die European (EASL) und American (AASLD) Association for the Study of Liver Diseases geben Algorithmen für das Management des HCC bei Patienten mit Zirrhose an die Hand. Im Zuge des wachsenden gesundheitsökonomischen Drucks allerdings stellt sich auch die Frage nach möglichst kosteneffizienter Diagnostik.

Bildgebende Diagnostik des HCC: was ist kostengünstig? (1)

Eine Studie aus Italien (**1**) zeigt die diagnostische Effizienz von CE-US, CT und MRT im Vergleich für die Diagnose von 1-2cm messenden HCC.

Bei 64 Patienten mit zirrhothischer Leber wurden 67 mit US neu diagnostizierten Knoten (3% < 1cm, 82% 1-2cm, 15% >2cm) weiter abgeklärt mit allen Verfahren CE-US, CT, MRT und Feinnadelbiopsie (FNB). Kriterien für das Vorliegen eines HCC waren ein typisches vaskuläres Kontrastmittelverhalten (arterielle Hypervaskularisation, portal-venöses Washout). HCC wurde in 66% der Fälle richtig diagnostiziert bei einer Sensitivität von 26% für den CE-US, 47% für CT und 44% MRT und einer Spezifität von 100%. Das typische HCC-Muster wurde bei 65% in einer einzelnen Modalität beobachtet, bei 35% in mindestens 2 der Modalitäten. CT und MRT zeigten dabei zuverlässiger das typische HCC-Kontrastverhalten als der CE-US. 13 von 67 Knoten wurden mit CE-US übersehen, mit MRT oder CT aber erfasst. Von allen Patienten mit 1-2cm großem HCC wurden 65% aufgrund eines typischen HCC-Musters diagnostiziert, 35% auf der Basis der AASLD-Kriterien.

Nach „Zweitechnik"-Verfahren (AASLD) waren FNB nötig bei 43 Patienten, nach „Einzeltechnik"-Verfahren waren FNB nötig bei 33 Patienten. Dies bedeutet 23% FNB weniger mit dem „Einzeltechnik"-Verfahren.

Nach AASLD-Kriterien (zwei bildgebende Verfahren) war die Kombination CE-US/CT bzw. MRT+FNB am billigsten. Im Falle eines HCC-typischen Kontrastmittelverhaltens eines Knoten in einer einzelnen bildgebenden Technik war die Kombination CE-US mit entweder CT oder MRT oder FNB am billigsten. Die Kombination der übrigen Modalitäten war kostentechnisch vergleichbar. Die Autoren folgern, 1) dass das HCC die häufigste Diagnose bei neu aufgetretenen Knoten in der zirrhotischen Leber ist; 2) dass bei Knoten von 1-2cm Größe mit HCC-typischem Kontrastverhalten die Spezifität für HCC absolut ist; 3) dass bei typischem Kontrastverhalten in einem einzelnen bildgebenden Verfahren die Zahl der FNB reduziert werden kann gegenüber den AASLD, die ein typisches Verhalten in zwei Verfahren fordern und 4) dass dabei die Kosten nicht verändert werden.

6.1.1.1 HCC – leberspezifische Kontrastmittel

In den vergangenen Jahren haben vor allem die leberspezifischen Kontrastmittel (LSCM) dazu beigetragen, dass die MRT gegenüber der Computertomographie weiter an Bedeutung gewinnt.

LSCM in der MRT werden entweder im retikulo-endothelialen System der Leber gespeichert wie beispielsweise Eisen-haltige Kontrastmittel (superparamagnetic iron oxide particles, SPIO) oder direkt in die Leberzelle selbst aufgenommen und anschließend biliär ausgeschieden (sog. hepatobiliäre KM). In letzterem Fall gelangt das KM über zelleigene Membrantransportmechanismen aus dem Blutkreislauf in die Zelle und von dort ins biliäre System. Beide führen zu einer besonderen Kontrastierung der Leber im MRT, welche die Detektion und Charakterisierung von fokalen lebereigenen oder leberfremden Leberläsionen verbessern soll. Gegenüber den herkömmlichen, sog. extrazellulären KM steht damit zusätzlich zu den dynamischen Phasen (arteriell, portalvenös und Equlibrium-Phase) bei den LSCM eine leberspezifische Phase für die Diagnosefindung zur Verfügung. Der zusätzliche diagnostische Wert dieser Phase für eine bessere diagnostische Sicherheit ist derzeit noch Gegenstand von zahlreichen Untersuchungen.

Gadolinium-EOB-DTPA (Gadoxetic acid) und Gadolinium-BOPTA (Gadobenate Dimeglumin) sind hepatobiliäre leberspezifische KM. Gd-EOB-DTPA wird zu 50% hepatobiliär aufgenommen und ausgeschieden. Die leberspezifische Phase kann nach 20min erfasst werden. Gd-BOPTA wird nur zu 3-4% aufgenommen; die leberspezifische Phase wird nach 90-120min erfasst.

HCC: Vergleich von MDCT und MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel LSKM (2,3)

Mehrere Studien haben sich nun mit dem Vergleich von 3-phasischer MDCT und Gd-EOB verstärktem MRT in der Diagnostik des HCC beschäftigt.

Eine Studie aus Korea (**2**) verglich hierzu die 3-phasische MDCT mit Gd-EOB und 3 Tesla-MRT bei 62 Patienten mit 83 HCC (5 gut, 75 moderat, 3 schlecht differenziert). Goldstandard war die Histologie des Leberresektats. Für die Diagnose HCC ergab sich eine Sensitivität von 94% (91.6%; 94%) mit Gd-EOB-MRT und von 92.8% (89.2%; 85.5%) mit MDCT. Der PPV betrug mit Gd-EOB-MRT 98.7% (96.2%; 98.7%), mit MDCT 92.8% (97.4%; 98.6%). Der NPV betrug mit Gd-EOB-MRT 90.6% (86.8%; 90.8%), mit MDCT 87.8% (83.9%; 80.0%). Damit zeigte die Gd-EOB-MRT insgesamt eine höhere diagnostische Genauigkeit und bessere Detektion, besonders für Läsionen <1cm. Allerdings waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant ($p>0.05$). Auch für PPV und NPV waren die Unterschiede zwischen beiden Techniken nicht signifikant.

Ferner wurde die Sensitivität für die Diagnose HCC in Abhängigkeit von der Größe analysiert. Sie lag für eine Größe von <1cm bei 70% im MRT und bei 40% im CT. Für eine Größe zwischen 1-2cm betrug sie 89.3% im MRT und 88% im CT. Läsionen von >2cm wurden mit beiden Modalitäten zu 100% identifiziert. In der leberspezifischen Phase waren 75/83 HCC hypointens (signalarm) im Vergleich zur umgebenden Leber. 10% aller Läsionen waren iso- bis hyperintens zum umgebenden Leberparenchym. (40% der gut differenzierten HCC, 7% der moderat differenzierten, 1/3 der schlecht differenzierten HCC). Falsch positiv bewertet wurden 5 Herde mit MRT (4 arterio-portaler Shunt, 1 nekrotischer Knoten) und 9 mit CT (6 arterioportale Shunts, 3 Siderotische Knoten). Zwei HCC wurden von beiden Modalitäten übersehen, 3 moderat differenzierte HCC (0.6cm-1.2cm) wurden nur mit MRT, nicht mit CT diagnostiziert, zwei HCC nur mit CT und nicht mit MRT (1.1-1.3cm). Die Übereinstimmung der auswertenden Beobachter war insgesamt sehr gut.

Die Autoren schließen aus ihren Resultaten, dass die allgemeine diagnostische Genauigkeit von MDCT und Gd-EOB-MRT für die Detektion des HCC vergleichbar ist, dass jedoch die MRT Läsionen <1cm zuverlässiger diagnostiziert als die MDCT.

Zu einem ähnlichen Schluss kommt eine weitere Gruppe aus Korea (3), welche ebenfalls Gd-EOB-MRT und 3-phasische MDCT im Vergleich bei 62 Patienten mit 81 HCC untersuchten. Goldstandard war hier sowohl Histologie wie andere diagnostische bildgebende Verfahren und Follow-up. Bei zwei Beobachtern ergab die ROC-Analyse für die Diagnose HCC mit Gd-EOB-MRT 0.963 und für MDCT 0.930. Damit zeigte sich ebenfalls ein Vorteil für die Gd-EOB verstärkte MRT, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren. Die Sensitivität für die Untersuchung mit Gd-EOB-MRT einschließlich der dynamischen und der leberspezifischen Phase war statistisch signifikant besser (88.9-91.4%) als bei der MDCT (60.5-71.6%, p=0.0001). 3 HCC (0.8-1.2cm) wurden mit beiden Modalitäten übersehen.

HCC und MRT leberspezifischen Kontrastmittel: korrekte Technik und Kontrasteigenschaften (4,5)

Für eine korrekte Diagnose eines HCC ist die exakte Erfassung der arteriellen Kontrastmittelphase einer Untersuchung sowohl im CT als auch im MRT entscheidend. Wird die arterielle Phase nicht gut getroffen, kann dies negativen Einfluss auf die Darstellung der arteriellen Hypervaskularisation haben, welche für die Diagnostik des HCC von entscheidender Bedeutung ist.

Mit Gd-EOB-MRT ist die Erfassung der arteriellen Phase eine besondere Herausforderung, da verglichen mit anderen Kontrastmitteln die empfohlene Dosis (0.025mmol/kg) in der Regel einem geringeren injizierten Volumen entspricht.

Eine japanische Gruppe (4) widmet diesem Vergleich der arteriellen Phase bei MDCT und Gd-EOB-DTPA eine Studie. Mit beiden Verfahren wird eine doppelt-arterielle Phase (früh und spät-arteriell) akquiriert. Bei 15 Patienten mit 24 chirurgisch resezierten HCC waren im Gd-EOB-MRT 83% (79%) der HCC hypervaskularisiert in arterieller Phase, im CT 88%. Der Unterschied zwischen der arteriellen Phase der Gd-EOB-MRT und CT war nicht statistisch signifikant.

Auch Frericks B et al. (5) beschäftigen sich mit dem Kontrastverhalten von Gd-EOB-DTPA im MRT. Bei 25 Patienten mit 22 bioptisch gesicherten und 3 bildgebend typischen bekanntem HCC wurde ein Gd-EOB-DTPA MRT durchgeführt, um die Kontrastverhältnisse in den verschiedenen Phasen (arteriell, leberspezifisch) zu untersuchen. 72% zeigten eine arterielle Hypervaskularisation, 20% einen peripher hyperintensen Randsaum, 64% ein frühes washout-Phänomen und 20% ein spätes Washout-Phänomen. In der Leberspezifischen Phase sind 80% der HCC hypointens, 12% gemischt und 4% isointens zu Lebergewebe. Keine der Läsionen war hyperintens in der leberspezifischen Phase. Die Autoren folgern daraus, dass sich Gd-EOB-DTPA hinsichtlich der typischen Kontrastmittelkinetik beim HCC ähnlich der bisherigen extrazellulären Kontrastmittel verhält.

Kommentar: Das Verhalten des HCC in der arteriellen Phase ist bei beiden Kontrastmitteltypen sicherlich vergleichbar. Wegen der unterschiedlichen Konzentration und des in der Regel geringeren zu injezierenden Volumens ist die arterielle Phase mit Gd-EOB jedoch etwas schwieriger zu treffen. Auch

zeigt Gd-EOB wegen der schnellen Aufnahme in die Hepatozyten eine Umkehr des Kontrastes zwischen Gefäß und Parenchym in der Equilibriumsphase, was sich von den Gegebenheiten bei extrazellulären Kontrastmitteln unterscheidet. Diese etwas anderen Eigenschaften von Gd-EOB sollten berücksichtig werden.

HCC und MRT und leberspezifischen Kontrastmittel: Zugewinn der leberspezifischen Phase (**6**,**7**,8,9)

Eine kritische Herausforderung in der Diagnostik des HCC sind besonders die Läsionen unter 2cm, da kleine arteriell kontrastierte Pseudoläsionen (z.B. arteriovenöse Shunts) als kleine HCC fehlinterpretiert werden können.

Eine Gruppe aus Seoul (**6**) versucht die Frage zu beantworten, inwieweit die leberspezifische Phase (LSP) nach Gd-EOB-DTPA im MRT eine Unterscheidung zwischen arteriell anreichernden Pseudoläsion und einem HCC herbei führen kann und vergleichen dies mit der MDCT. Goldstandard war die Histopathologie oder eine Kombination aus diagnostischen Verfahren (CT, Angiographie, Lipiodol-CT, AFP). Die Auswertung erfolgte von 2 Beobachtern im Konsensus.

Bei 69 Patienten mit 97 kleinen, arteriell hypervaskularisierten Läsionen zwischen 0.5-2cm finden sich 44 HCC und 53 arteriell enhancende Pseudoläsionen (AEP).

In der LSP zeigten 42/44 Läsionen (95.4%) eine niedrige Signalintensität (SI) zur umgebenden Leber. Dagegen zeigte die Mehrzahl der Pseudoläsionen eine Isointensität zu Lebergewebe in LSP (94.3%) und nur in wenigen Fällen eine erniedrigte Signalintensität. Damit war die Sensitivität mit Gd-EOB-MRT 93.9% (90.9%) und nur 54.5% mit CT, was mit p=0.001 und 0.0018 statistisch signifikant war.

Die Autoren schießen daraus, dass die LSP des Gd-EOB-MRT zwischen HCC und arteriell enhancenden Pseudoläsionen zu unterscheiden hilft, da beide ein unterschiedliches Verhalten der Kontrastmittelaufnahme zeigen.

Kommentar: Problematisch an dieser Studie ist die Wahl des Goldstandards: nur 16/44 HCC sind histologisch gesichert; ein Großteil der vaskulären Pseudoläsionen ist nicht histologisch gesichert, sondern lediglich durch Follow-up überprüft (51/53).

Dennoch scheint diese Analyse eine hilfreiche Unterstützung zur Unterscheidung maligner und benigner Knoten innerhalb der zirrhotischen Leber. Diese Studie erscheint bedeutend in der Evaluation von Leberläsionen mit Gd-EOB.

Ein weiteres leberspezifisches Kontrastmittel ist Gadobenate Dimeglumin (Gd-BOPTA), welches ebenfalls eine dynamische Untersuchung (arteriell, portalvenös, Equilibriumsphase) als auch eine leberspezifische Phase erlaubt. Eine italienische Gruppe aus Rom (**7**) beschäftigt sich nun mit der Frage des diagnostischen Zugewinns durch die leberspezifische Phase gegenüber der dynamischen MRT und der MDCT in der Diagnostik des HCC.

Bei 36 Patienten mit 67 nachgewiesenem HCC (48 $\leq$2cm) (n=40 histologisch, n=27 Follow-up). Sie erhielten eine 64-Zeilen MDCT und eine Gd-BOPTA verstärkte MRT. In einer ROC-Analyse ergibt die Auswertung der Kombination aus dynamischer und leberspezifischer Phase im MRT (A=0.95) eine

statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der dynamischen Phase im MRT allein (A=0.91) wie auch gegenüber der CT (A=0.77). Die Sensitivität der kombinierten MRT (0.72) war derjenigen der dynamischen MRT alleine (0.63) und der CT (0.61) signifikant überlegen (p=0.008 und 0.001) wobei allerdings der positive prädiktive Wert der drei Verfahrensweisen sich nicht wesentlich unterschied. Dies gilt besonders für Läsionen <2cm (63% für kombinierte MRT gegenüber 50% für die dynamische MRT und 51% für die CT).

Damit kann geschlossen werden, dass die leberspezifische Phase die diagnostische Sicherheit der Gd-BOPTA verstärkten MRT signifikant erhöht und in der Detektion des HCC dem MDCT überlegen ist.

HCC und fibröse Kapsel (8)

Das Vorhandensein einer fibrösen Kapsel ist ein klassisches Charakteristikum des hepatocellulären Carcinoms (HCC). Der Nachweis dieser fibrösen Kapsel gelingt mit der MRT doppelt so gut wie mit der CT. Es wurde berichtet, dass diese fibröse Kapsel einen günstigen prognostischen Faktor darstellt und HCCs mit Kapsel besser auf eine Behandlung mit transarterieller Chemo-embolisation ansprechen als solche ohne Kapsel. Gelegentlich aber lässt sich eine in der MRT identifizierte scheinbare fibröse Kapsel nicht histologisch verifizieren.

Eine japanische Gruppe (8) untersuchte bei 93 Patienten mit 106 chirurgisch entfernten HCC die bildgebenden Charakteristika solcher Pseudokapseln im MRT. Mit einer Sensitivität von 94.5%, Spezifität von 73% und Genauigkeit von 83% konnte mittels MRT die histologisch verifizierte Kapsel nachgewiesen werden. Die Pseudokapseln dagegen bestehen histologisch aus prominenten Sinusoiden, peritumoraler Fibrose oder beidem. In einem Fall lag ein Randwall von gut-differenzierter HCC-Tumorkomponente vor. Bei HCC mit Pseudo-kapsel lag signifikant seltener eine Leberzirrhose zugrunde (7.1% versus 40.8%). Tumorgrade und vaskuläre Infiltration unterschieden sich nicht.

Das szirrhöse hepatocelluläre Carcinom (sHCC) ist eine sehr seltene Variante des HCC und wird als histologischer Subtyp verstanden. Beim sHCC sind die Tumorzellen in reichlich fibrösem Bindegewebe eingebettet, während das typische HCC zahlreiche, sinusoide Blut gefüllte Räume und nur wenig fibröses Gewebe besitzt. Szirrhöse Carzinome anderen Ursprungs (Cholangiocelluläres Carcinom, Magen, Colon, Brust) haben üblicherweise eine sehr schlechte Prognose. Es ist umstritten, ob die Prognose des sHCC gegenüber dem üblichen HCC gleich oder besser ist.

Eine Studie aus Korea (9) hat über 7 Jahre aus einer Population von 952 HCC Patienten 39 sHCC (4%) identifiziert. Nach Ausschluss behandelter Läsionen analysierten die Autoren 21 sHCC und 296 übliche HCC nach Bildkriterien im CT, Histopathologie und Langzeitüberlebensraten nach kurativer Resektion. Während sich der klinische Hintergrund nicht unterscheidet, finden sich in der CT beim sHCC ggü. dem üblichen HCC signifikant häufiger eine unscharfe Randbegrenzung (76% vs. 19%), weiterhin häufiger eine Einziehung der Leberoberfläche (59% ggü. 7%) und seltener eine fibröse Kapsel (5% ggü. 71%). Das Kontrastverhalten des sHCC ist signifikant unterschiedlich vom üblichen HCC. Sie zeigen typischerweise in der arteriellen und portalvenösen Phase eine peripher ringförmige Kontrastmittelaufnahme mit progredienter Kontrastierung des zunächst hypodensen Zentrums. Eine Region mit Washout

fehlt meist (nur 19% ggü. 99.7%). 95% der sHCC zeigen dieses prolongierte Kontrastmittelverhalten (4% beim nicht szirrhösen HCC). SHCC zeigen seltener Nekrose oder Einblutung (10% vs.43%) und häufiger Gefäßinfiltration in Portalvene oder Lebervene (33% vs. 9%). Hinsichtlich der Prognose beträgt die kumulative Rezidivrate nach 6 Monaten, 1, 3 und 5 Jahren 33%, 43%, 43% und 53% beim sHCC und 17%, 29%, 48% und 58% für das übliche HCC. Dies ist statistisch nicht signifikant.

Kommentar: Entsprechend der Beschreibung scheint das szirröse Carcinom schwierig zu differenzieren von anderen zentral hypovaskulären Tumoren wie bspw. dem cholangiocellulären Carcinom. Die Kenntnis dieser Entität des HCC ist deshalb durchaus von Bedeutung. Inwieweit diese Tumore auf übliche Therapien des HCC ansprechen ist dieser Arbeit nicht zu entnehmen und bleibt zu klären.

6.1.1.2 HCC – Diffusion (10-16,17,18)

Die diffusionsgewichtete MRT (diffusion weighted imaging, DWI) stellt eine technische Neuentwicklung in der MRT dar, welche im neuroradiologischen Bereich schon lange etabliert ist, jedoch wegen größerer technischer Herausforderungen erst in den vergangenen Jahren auch Einzug in die klinische Bildgebung des Abdomens gehalten hat. Ihr klinisch-diagnostischer Stellenwert ist für verschiedene Fragestellungen des Abdomens und der Leber immer noch Gegenstand von Studien.

Die Diffusionsbildgebung nutzt das Prinzip der Brown'schen Molekularbewegung und erfasst im Wesentlichen die Beweglichkeit der Moleküle, was als Diffusionskapazität ausgedrückt wird. Dabei werden Aufnahmen mit verschiedenen sog. b-Werten gefertigt (angegeben in sec/mm²), welche mit steigendem Wert zunehmend stärker diffusionsgewichtet sind. Aus mehreren, mindestens jedoch zwei b-Werten wird die Diffusionskonstante, der sog. Apparent Diffusion Coefficient (ADC) berechnet, der ein quantitatives Maß darstellt.

Für Fragestellungen der Leber hat sich bereits gezeigt, dass die DWI die Detektion von Leberläsionen deutlich verbessern kann (10) und zum Teil auch zur Charakterisierung von Leberläsionen beiträgt (11,12).

Eine Gruppe aus Japan (13) hat herausgefunden, dass DWI in gewissem Maße mit dem Malignitätsgrad bei HCC korreliert. Sie untersuchten bei 98 HCC-verdächtigen Läsionen das Verhalten der DWI und des ADC und konnten zeigen, dass die ADC-Werte von moderat oder schlecht differenzierten HCC signifikant niedriger waren als bei gut differenziertem HCC und dysplastischen Knoten. Über 90% der moderat und schlecht differenzierten Läsionen waren mit DWI zu erkennen hingegen nur 51% der gut differenzierten HCC und Regeneratknoten.

Eine Studie aus Leuven (14) versucht den Wert der DWI für die Detektion von HCC-Herden ggü. der kontrastverstärkten MRT zu bestimmen. Sie können keine signifikanten Unterschiede des ADC für maligne und benigne Läsionen finden. Bei einer Verwendung des b-Wertes b=600 jedoch konnte eine Sensitivität und Spezifität von 95.2% bzw. 82.7% für die Detektion maligner Läsionen gefunden werden. Dies war besonders hilfreich in der Charakterisierung kleiner Herde <2cm.

Eine Gruppe aus John's Hopkins Center in Baltimore (15) untersuchte beim inoperablen HCC nach TACE die Veränderungen unter Therapie in der Gd-kontrastverstärkten MRT und DWI. Sie fanden heraus, dass unmittelbar nach TACE und 4 Wochen danach die Veränderungen der ADC-werte unspezifisch waren, während sie 2 und 3 Wochen nach Therapie einen signifikanten Anstieg zeigten.

Kommentar: Alle diese Studien zeigen, dass die DWI auf vielerlei Weise eine gewisse Zusatzinformation liefert. Die klinische Bedeutung dieser Information bleibt noch zu bestimmen.

Die Bedeutung der DWI für die Diagnostik der Leberfibrose und Leberzirrhose hat eine Arbeitsgruppe aus den USA näher untersucht (16). 78 Patienten wurden mit DWI-MRT bei 1.5 Tesla mit den b-Werten 50 und 400s/mm² untersucht. ADC-Werte wurden in zwei Regionen des rechten und linken Leberlappens bestimmt und mit dem histologisch angegebenen Fibrosegrad (F0-4) korreliert. Mit zunehmendem Fibrosegrad zeigte sich ein Abfall der ADC-Werte. Dabei kann ein signifikanter Unterschied zwischen nicht-zirrhotischer (F0) und zirrhotischer Leber (F4) ($p=0.008$) bei einem Schwellenwert von $118x10^{-5}$ s/mm² festgestellt werden. Die Korrelation des Fibrosegrades mit dem ADC-Werten war jedoch insgesamt lediglich moderat und erlaubte keine Unterscheidung unterschiedlicher Fibrosegrade. Eine Unterscheidung von Patienten mit viraler Hepatitis mit Fibrosegrad $\geq$F2 von solchen mit niedrigeren Fibrosegraden bzw. eine Unterscheidung von niedriggradiger und höhergradiger Fibrose mittels ADC war ebenfalls nicht möglich.

Kommentar: Somit ist die diffusionsgewichtete MRT (DWI) mit ADC-Wertangabe derzeit nicht ausreichend genau genug für die Bestimmung der Fibrosegrade, um eine Leberbiopsie zu vermeiden.

Eine Arbeitsgruppe aus Boston, USA hat sich mit einer anderen Anwendungsmöglichkeit der DW-MRT beschäftigt. Sie bearbeitete die Frage, ob bei Patienten mit HCC und Thrombose der Portalvene mittels DWI zwischen malignem Thrombus und blandem Thrombus unterschieden werden kann (**17**).

Sie untersuchten hierzu 25 Patienten mit HCC und Pfortaderthrombose mit kontrastverstärkter CT und MRT einschließlich Echo-planarer DW-MRT mit den b-Werten 50, 400 und 800 s/mm². Tumorthrombus wurde angenommen, wenn der Thrombus das Gefäß erweiterte und aufspannte und Kontrastmittelaufnahme zeigte. Das Ausmaß der Kontrastmittelaufnahme und der ADC wurden jeweils für Tumorthrombus und blanden Thrombus bestimmt. Dabei zeigten 15 von 19 Tumorthrombi in der DWI die gleiche oder niedrigere Signalintensität als das primäre HCC. Während die ADC-Werte für Tumor und Tumorthrombus 0.87 bzw. $0.88x10^{-3}$ s/mm² lagen ($p=0.45$), waren die ADC-Werte für blande Thrombose signifikant höher bei $2.89x10^{-3}$ ($p<0.0003$). Der Quotient der ADC-Werte zwischen blandem Thrombus und HCC lag bei 2.9, zwischen Tumorthrombus und HCC bei 0.998, was ebenfalls statistisch signifikant war ($p=0.0003$).

Daraus kann geschlossen werden, dass mittels DWI eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Tumor bedingter Pfortaderthrombose bei HCC und blander Thrombose möglich ist.

Kommentar: Diese Anwendung der DWI erscheint gerade auch in Anbetracht der Tatsache hilfreich, dass auch blande Thrombosen im Verlauf ihrer

Organisation Kontrastmittel anreichern und somit die Abgrenzung gegenüber einem Tumorthrombus auf kontrastverstärkten Aufnahmen alleine erschwert ist.

Eine viel untersuchte Frage ist, ob die DW-MRT im Therapiemonitoring von Tumoren erfolgreich eingesetzt werden kann. Bei der Behandlung von Tumoren mit Multikinase-Inhibitoren bspw. hat sich gezeigt, dass herkömmliche Kriterien zur Bewertung der Therapieresponse (RECIST) den Effekt der Therapeutika nicht ausreichend widerzuspiegeln vermögen. Auf der Suche nach neuen Techniken des Therapiemonitoring bietet sich deshalb die DWI an. Die DWI zeigte sich bereits hilfreich im Therapiemonitoring des HCC nach transarterieller Chemoembolisation (18). Eine Gruppe aus Tübingen (19) hat untersucht, wie sich die DWI beim HCC unter Behandlung mit Sorafenib verhält. Im Rahmen einer Studie zur Evaluation des Multikinaseinhibitor (SHARP) wurden vor, 2-4 Wochen nach und 2-3 Monate nach Therapiebeginn MRT-Untersuchungen einschließlich DWI mit b-Werten von 50, 400 und 1000s/mm² angefertigt. Bei 10 Patienten wurden für jeweils 1-2 Leberläsionen die ADC-werte berechnet. Es zeigte sich unter Sorafenib-Therapie bei allen Läsionen ein charakteristisches Verhalten der ADC-Werte, welches dem üblichen von anderen Tumorentitäten wiederspricht. Statt eines üblicherweise initialen Anstiegs der ADC-Werte zeigt sich beim Sorafenib-behandelten HCC ein initialer Abfall der ADC-Werte gegenüber der Baseline in der ersten Therapiekontrolle und einem Wiederanstieg in der Folgekontrolle. Dieser Effekt ging einher mit zunehmender Tumornekrose bzw. Ischämie und Einblutung, wie im T1-gewichteten Bild anzunehmen war. Im Langzeitverlauf lässt sich ein konstanter Abfall der ADC-Werte nachweisen.

Kommentar: Die Studie liefert leider keine Information, inwieweit dieses Verhalten der Läsionen in der DWI mit dem Tumorzellgehalt, der Mikrovaskularisation, dem histologischen Bild oder dem Verlauf der Tumore korrelierte. Es wird mit zahlreichen Hypothesen spekuliert, worauf der initiale Abfall des ADC-Wertes zurückzuführen ist. Die Bewertung dieses Verhaltens hinsichtlich Tumorprogress oder Tumorkontrolle bleibt offen.

6.1.1.3 HCC – Colormapping (20)

Ein interessanter und ungewöhnlicher Ansatz, die Detektion von HCC in der Leber zu verbessern, wurde in einer Arbeit einer koreanischen Gruppe (20) verfolgt. Diese erstellten auf der Basis den multiphasischen MDCT (nativ=n, arteriell=a und portalvenöse=p Phase) der Leber bei Zirrhosepatienten spezielle farbkodierte Karten, die der sogenannten arteriellen Enhancement Fraktion (AEF). Dies ist eine Art Dichtequotient aus der Dichte des Leberparenchyms und der Leberläsionen in der arteriellen Phase und der Dichte des Leberparenchyms und der Leberläsionen in portalvenöser Phase ($HU_a - HU_n$ / $HU_p - HU_n$) x 100 (HU= Dichte). Durch die Farbkodierung werden weniger augenscheinliche Läsionen mit nur flauer Hyperarterialisierung oder geringem Washout bzw. mit nur geringer veränderter Vaskularisation gegenüber dem umgebenden Lebergewebe besonders auffällig dargestellt und hervorgehoben. Bei 82 Patienten wurde im Rahmen eines Follow-up bei HCC und Zirrhose die arterielle enhancement fraction (AEF) bestimmt. Drei unabhängige Beobachter bewerteten die multiphasische MDCT mit und ohne quantitative AEF Farbkodierung der Leber. Die Bestimmung der AEF verbesserte die Sensitivität der Detektion von HCCs von 71.7% auf 88.8%.

Damit konnte durch die quantitative Farbkodierung der AEF die diagnostische Genauigkeit der mehrphasischen MDCT für die Detektion von HCC deutlich verbessert werden.

Kommentar: Dieses Verfahren ist eine neue Methode, mit dem auf der Basis der im CT akquirierten üblichen Kontrastmittelphasen durch Farbkodierung eine bessere Erkennbarkeit von HCC-Läsionen herbeigeführt werden kann. Vor allem vor dem Hintergrund eines nicht immer exakten Timings kann diese Technik als sehr vielversprechend gelten.

6.1.2 Lebermetastasen

6.1.2.1 Lebermetastasen des Colorektalen Carcinoms: welche Bildgebung? (21)

Die chirurgische Therapie von Lebermetastasen des colorektalen Carcinoms (CRC) ist eine der Therapien, die das Langzeitüberleben positiv beeinflusst. Die Bildgebung ist entscheidend zur Detektion von Lebermetastasen und zur Festlegung des Therapiekonzeptes. Eine Gruppe aus Italien (**21**) hat die diagnostische Effizienz der verschiedenen bildgebenden Verfahren für die Diagnose von Lebermetastasen des CRC in einer Metaanalyse zusammengestellt und betrachtet dabei den kontrastverstärkten Ultraschall (CE-US), der Multidetektor-Computertomographie (MDCT), die MRT mit extrazellulären Kontrastmitteln (ECCM) und die MRT mit leberspezifischen Kontrastmitteln (LSCM) sowie das FDG-PET.

Berücksichtigt werden dabei 25 Artikel von 2000-2008. Es wurden sowohl Patienten basierte und läsionsbasierte Ergebnisse gefiltert. Demnach ergibt sich für die einzelnen Verfahren folgende diagnostische Genauigkeit und Effizienz:

Auf der Basis von 5 Studien wurde für den CE-US eine gepoolte Sensitivität von 63% (25%- 87%) und eine Spezifität von 97.6% (95.5% - 100%) gefunden.

Die Computertomographie auf der Basis von 12 Studien zeigte in einer Patienten-basierten Analyse eine Sensitivität von 74.8% (48.4%-100%) und eine Spezfität von 95.6% (80.0% - 100%). Auf der Basis der Läsionsanzahl ergab sich für die MDCT eine Sensitivität von 82.6% (60.0%-100.0%) und eine Spezifität von 58.6% (35.1%-72.0%). Dabei zeigte die CTAP eine höhere Sensitivität als die CT (94.8% gegenüber 80.1%).

Die MRT zeigte auf der Basis von 5 Studien eine Patienten-basierte Sensitivität von 81.1% (64.3% - 100.0%) und eine Spezifität von 97.2% (90.6% - 98.4%).

Für die Analyse Läsions-basierter diagnostischer Genauigkeit konnten auf der Basis von 10 Studien eine Sensitivität von 86.3% (81.7% - 91.3%) und eine Spezifität von 87.2% (81.3% - 90.5%) berechnet werden.

Die FDG-PET wurde in 7 Studien Patienten-basiert untersucht. Die Sensitivität betrug 93.8% (77.8% - 100.0%) und Spezifität 98.7% (96.0% -100.0%). Auf der Basis einer Läsions-basierten Analyse von 9 Studien ergab sich eine

Sensitivität von 86.0% (53.5% - 95.5%) und eine Spezifität von 97.2% (80.0% - 98.7%). Hierbei ist eine hohe Variabilität in der Sensitivität auffällig.

Im direkten paarweisen Vergleich der Modalitäten zeigten sich folgende Ergebnisse:

Bei einem Vergleich von CT versus MRT zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die MRT sowohl auf der Basis der Patienten-bezogenen Analyse als auch auf der Basis der Läsion-bezogenen Analyse. Dieser statistisch signifikante Vorteil der MRT ließ sich dabei unabhängig vom verwendeten Kontrastmittel, also sowohl für leberspezifische Kontrastmittel (LSCM) als auch für extrazelluläre Kontrastmittel (ECCM) beobachten. Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Techniken im CT, der Mehrzeilen-Detektor-CT gegenüber der Einzeilen-Spiral-CT konnte kein Unterschied gefunden werden.

Beim Vergleich zwischen CT und CE-US konnte kein Unterschied für die patienten-bezogene Sensitivität und Spezifität gefunden werden.

Auch im Vergleich zwischen FDG-PET und CT wurde für die Patienten-bezogene und für die Läsion-bezogene Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Auch für die Spezifitäten konnte kein signifikanter Unterschied der Modalitäten nachgewiesen werden.

Im Vergleich von FDG-PET versus MRT war die Datenlage etwas dünn. Auf der Basis der Patienten-bezogenen und der Läsions-bezogenen Analyse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der MRT, jedoch waren die Ergebnisse heterogen, sodass nach Korrektur durch ein Random-effekt-Modell die statistische Signifikanz nicht erreicht wurde.

Während bisherige Studien einen klaren Vorteil der FDG-PET gegenüber den Verfahren der CT und MRT nachweisen konnten, zeigt diese Studie einen Shift zugunsten des MRT, sodass gegenüber der PDG-PET kein relevaner Unterschied mehr festzustellen ist. Dies kann zum Teil durch die verbesserten technischen Möglichkeiten erklärt werden, die in den neueren Publikationen zum Ausdruck kommen.

Die Autoren fassen zusammen:

- alle Verfahren erreichen einen hohen Performancegrad aufgrund des in der Regel hohen Shifts von Prätest zur Posttestwahrscheinlichkeit.

- Auf der Basis dieser Untersuchung scheinen die Ergebnisse von FDG-PET und CE-US dem CT vergleichbar, wobei große Heterogenität in den Studien bestand.

Kommentar: Als wichtigste Aussage ist festzuhalten, dass die MRT signifikant besser als die CT abschnitt in der Detektion von colorektalen Metastasen, auch auf der Ebene der Patienten-bezogenen Analyse. Daher sollte die MRT für die Detektion von colorektalen Metastasen empfohlen werden.

6.1.2.2 **Therapiemonitoring bei Lebermetastasen des Colorektalen Carcinoms** (22,23)

Das Therapiemonitoring von Lebermetastasen erfolgt üblicherweise nach vorgegebenen Maßgaben den sogenannten RECIST-Kriterien, den Response

Evaluation Criteria In Solid Tumors. Diese beruhen auf der eindimensionalen Messung des größten Durchmessers neoplastischer Läsionen. Eine griechische Studie (22) hat sich die Frage gestellt, wie genau dieses Kriterien im Vergleich zu einer Volumetrie von Lebermetastasen bei CRC sind. In dieser prospektiven Studie wurden bei 44 Patienten mit neu aufgetretenen Lebermetastasen im MRT nach Gabe von SPIO-Kontrastmittel (SH U 555, Resovist ®) untersucht. 170 Läsionen wurden volumetrisch durch „Summation der Flächen" in jeder Schicht ausgemessen und mit der Bestimmung des Kugelvolumens auf Basis des ermittelten Durchmessers bei RECIST verglichen. Bei 64/77 Patienten stimmten die Kategorien des Therapieansprechens gut überein (kappa 0.735). Bei 16,9% wurde eine Differenz festgestellt. In der Mehrzahl der Fälle unterschätzte RECIST die Läsionen. Eine Änderung der Kategorie erfolgte jeweils nur zur unmittelbar nächsten Kategorie. Bezogen auf die einzelnen Läsionen ergab sich eine Diskrepanz in 15.95% der Fälle. Die durchschnittliche Volumenänderungen war für beide Methoden statistisch signifikant unterschiedlich. Ungenauigkeiten ergeben sich bei der RECIST Auswertung durch unregelmäßig begrenzte Läsionen, die die sphärische Volumenberechnung ungenau machen. Dagegen ist die Methode der Volumetrie zeitintensiv und routinemäßig schwer zu implementieren. In Summe schließen die Autoren, dass die Volumetrie bei der Evaluation von Lebermetastasen empfohlen werden sollte, da die Änderungen in der Kategorie im Einzelfall durchaus Einfluss auf das Therapiemanagement nehmen können.

Kommentar: Leider zeigt die Studie nicht auf, wie häufig und in welcher Hinsicht die Ergebnisse der Volumetrie eine Änderung des Therapiemanagements von Patienten bedingt hat.

Zur Erfassung der metabolischen Aktivität von Tumoren hat sich Bestimmung des Glukosemetabolismus mit F-FDG-PET bisher bewährt. Mit dem Aufkommen neuerer, funktioneller Techniken in der MRT wie bspw. die MR-Perfusion stellt sich die Frage, inwieweit solche Methoden ebenfalls eine Aussage über eine Tumoraktivität bzw. das Ansprechen einer Therapie treffen können.

Hierzu hat eine Gruppe aus den Niederlanden (23) die dynamische kontrastverstärkte MRT (DCE-MRI) mit der ^{18}F-FDG-PET bei 23 Patienten mit Lebermetastasen eines colorektalen Karcinoms verglichen. Mit der DCE-MRI wurden verschiedene Parameter für die Vaskularisation des Tumors bestimmt: Austauschkonstante zwischen extravasalem, extrazellulärem Kompartment und Blutplasma, k_{ep}; V_e extracellulärer Raum und die Volumentransferkonstante k_{trans}. Außerdem wurde die Tumorgröße erfasst, für die PET die Rate für den Glukosemetabolismus. Beides wurde im Verlauf beobachtet und das allgemeine Überleben und das progressionsfreie Überleben bestimmt. Es zeigte sich, dass während der Behandlung die Volumentransferkonstante k_{trans} sich signifikant erhöhte, dies aber nicht für alle Läsionen beobachtet werden konnte. Dagegen sank der Glukosemetabolismus signifikant ab. Zwischen den Veränderungen der DCE-MRI und den Parametern der Überlebensraten konnte keine Korrelation gefunden werden. Der quantitative Abfall des Glukosemetabolismus dagegen kann nach entsprechenden Korrekturen als Prädiktor für die allgemeine Überlebensrate angesehen werden.

Kommentar: Die Studie legt nahe, dass die Methode der DCE-MRI derzeit für diese Frage der Beurteilung der Therapieerfolges bei colorektalen Lebermetastasen noch keine zufriedenstellende oder wegweisende Aussage liefern kann.

6.2 Pankreastumore

6.2.1 **Pankreaskarzinom** (24-**27**,28,29)

Evaluation bei neoadjuvanter Radio-Chemotherapie (nRCT) des Pankreaskarzinom

Der Einsatz nRCT beim Pankreaskarzinom ist Gegenstand kontroverser Diskussion, obwohl einige Arbeiten eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um ca. 9-13 Monate zeigen konnten (24,25). Auch konnte ein günstiger Effekt der nRCT beim grenzwertig resektablen Pankreaskarzinom (borderline) gezeigt werden (26). Tumorprogress und Medikamententoxizität sind jedoch limitierende Faktoren. Es bleibt ungeklärt, welche Tumore auf eine solche Therapie ansprechen. Eine Arbeitsgruppe aus Korea (**27**) hat versucht herauszufinden, in wieweit die CT-Perfusion als Prädiktor eines Ansprechens solcher Pankreastumore auf neoadjuvante RCT fungieren kann.

Es wurden 63 Patienten prospektiv mit CT-Perfusion untersucht, daraus die Parameter K^{trans} (Volumentransferkonstante zwischen Blutplasma und extrazellulärem extravasalem Raum) und das Blutvolumen bestimmt und mit dem Follow-up nach nRCT korreliert. Es konnte gezeigt werden, dass bei Baseline die K^{trans} bei Respondern signifikant höher lag als bei Non-Respondern. Ebenso lag das Blutvolumen höher als bei Non-Respondern, allerdings nicht statistisch signifikant. Bei einem ermittelten Schwellenwert (31.8ml/100ml/min) konnte mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 90% zwischen Respondern und Non-Respondern unterschieden werden.

Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen, dass Pankreastumore mit einer höheren prätherapeutischen Volumentransferkonstante K^{trans} tendentiell besser auf nRCT ansprachen als Tumore mit niedrigeren Werten. Möglicherweise ist dies auf einen besseren zytotoxischen Effekt durch bessere Zufuhr des Chemotherapeutikums zum Tumor und daraus resultierender Radiosensitivtät zu erklären. Perfusions-CT hat deshalb möglicherweise das Potential, Tumoransprechen auf neoadjuvante Radio-Chemotherapie bei Patienten mit Pankreastumor vorherzusagen und zu helfen, damit individuelle Therapieentscheidungen zu treffen.

Eine andere Arbeitsgruppe aus Korea (28) hat untersucht, inwieweit die neoadjuvante kombinierte RCT beim Pankreaskarzinom die Beurteilung der Resektabilität und des Tumorstagings auf posttherapeutischen CT-Aufnahmen beeinflusst.

Morphologische Veränderungen des Gewebes v.a. durch die RT wie Fibrose und desmoplastische Umgebungsreaktion können die posttherapeutische Beurteilung der echten Tumorausdehnung und der Gefäßbeteiligung in der CT erschweren, was für die Beurteilung der Resektabilität entscheidend ist.

Von 38 eingeschlossenen Patienten erhielten 12 eine RCT. Die allgemeine diagnostische Genauigkeit für die Angabe der Resektabilität mit CT betrug 83% für Patienten nach nRCT und 81% für Patienten ohne diese neoadjuvante Therapie. Dies war nicht statistisch signifikant. Der PPV lag bei 91% bzw. 75%. Die diagnostische Genauigkeit für die Beurteilung des Tumorstadiums war 58% in der Gruppe der nRCT und bei 95% ohne diese Therapie. Dieser

Unterschied war statistisch signifikant (p=0.0185). Die posttherapeutische CT überschätzte die Tumorausdehnung in einer Vielzahl der Fälle mit nRCT.

Daraus ergibt sich schlussfolgernd, daß die neoadjuvante kombinierte Radio-Chemotherapie die Genauigkeit des Tumor-Restagings bei Patienten mit Pankreaskopfkarzinom reduziert, was hauptsächlich auf der Überschätzung der Tumorinvasion in Gallengang und peripankreatisches Gewebe beruht. Die Einschätzung der Resektabilität allerdings ist bei Patienten mit Pankreaskopfkarzinom nach nRCT vergleichbar derjenigen ohne adjuvante Therapie.

Diffusions-gewichtete MRT beim Pankreaskarzinom (29)

Eine Studie aus den USA (26) hat die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) eingesetzt, um fokale raumfordernde Pankreatitis, normales Pankreasgewebe und Pankreaskarzinom von einander zu differenzieren. Sie konnten zeigen, dass die fokale Pankreatitis in der DWI von normalem Pankreasgewebe nicht zu unterscheiden ist, das Pankreaskarzinom dagegen in der DWI mit hohen B-Werten ein hohes Signal bzw. einen niedrigen ADC-wert aufweist. Dies war statistisch signifikant nachweisbar.

Kommentar: Ein weiteres Mal scheint die DWI von Nutzen in der Differenzierung zwischen entzündlichen und malignen Veränderungen. Es wäre allerdings wünschenswert, wenn klare Schwellenwerte definiert werden könnten, was Gegenstand weiterer Forschung sein sollte.

6.2.2 Neuroendokrine Tumore des Pankreas (30)

Neuroendokrine Tumore des Pankreas (pNET) sind meist gut differenziert, wobei Tumorwachstum und Aggressivität erheblich variieren. In der Regel sind sie durch eine hohe mikrovaskuläre Gefäßdichte (MVD) ausgezeichnet, was ihr charakteristisches Kontrastverhalten in der CT erklärt. Die MVD hat einen prognostischen Wert bei pNET. Vor diesem Hintergrund hat eine französische Gruppe (**30**) untersucht, ob quantitative Parameter, erstellt mit CT-Perfusion, mit der MVD von pNET korreliert und so mit Perfusions-CT eine Aussage zu Tumorgraden der pNET möglich ist.

Bei 36 Patienten wurde eine Perfusions-CT durchgeführt und die Parameter Blutfluss, Blutvolumen und Mean-Transit-Time bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass der Tumorblutfluss stark und statistisch signifikant mit der intratumoralen mikrovaskulären Gefäßdichte korrelierte. Dabei unterschied sich der Blutfluss von benignen Tumoren (höher) deutlich von aggressiveren Stadien oder gut-differenzierten Carcinomen. Außerdem unterschieden sich die Parameter in Abhängigkeit von histoprognostischen Faktoren wie Proliferationsindex, mikrovaskuläre Infiltration und Lymphknotenbeteiligung.

Die Autoren schließen daraus, dass die Perfusions-CT prätherapeutisch zusätzliche Information über den Tumorgrad von pNET liefert und deshalb möglicherweise künftig das Therapiemanagement beeinflussen kann. Auch ist ein Einsatz der Perfusions-CT zum Monitoring neuer Therapien mit antiangiogenetischen Substanzen denkbar.

Kommentar: Die Resultate dieser Arbeit sind sehr vielversprechend und haben zukunftsweisenden Charakter. Sie zeigen, dass mit den modernen Techniken der funktionellen Bildgebung neue diagnostische Möglichkeiten

erschlossen werden können, die potentiell prädiktiven Charakter haben. Die Unterscheidung zwischen benignem und malignem Verhalten bereits durch die diagnostische Bildgebung ist gerade bei den NET sehr hilfreich, da mit dieser Technik potentiell die Anzahl der Biopsien zur histologischen Bestimmung des Differenzierungsgrades reduziert werden kann bzw. sich daraus andere Therapiekonzepte ergeben können.

Analog dazu findet eine Gruppe aus Italien (31) heraus, dass bei pankreatischen Neuroendokrinen Tumoren (pNET) eine positive Korrelation besteht zwischen dem Anreicherungsverhalten im kontrastverstärkten Ultraschall (CEUS) und dem Malignitätsgrad, ausgedrückt im Ki67-Index. In 63.1% aller Fälle verhalten sich pNET hypervaskularisiert im CEUS, in jeweils etwa 18% sind sie isovaskulär oder hypovaskulär zum umgebenden Pankreasgewebe. Im gleichen Setting konnte der CEUS weiterhin die Detektion von Lebermetastasen erhöhen.

6.3 Ektopes Pankreas: Unterscheidung von GIST und Leiomyoma (32)

Das ektopische Pankreas wird auch bezeichnet als heterotopes, akzessorisches oder aberrantes Pankeas, das keine Kontinuität zur Drüse hat. Es ist meist in Magen, Duodenum oder Jejunum lokalisiert und üblicherweise asymptomatisch, kann aber durch Pankreatitis, Pseudozysten, Insulinome oder Pankeaskarzinom kompliziert sein. Als typischerweise submuköse Raumforderung kann es leicht mit anderen submukosalen Tumoren wie gastrointestinalen Stromatumoren oder Leiomyomen verwechselt werden. Eine koreanische Gruppe (32) beschreibt einige CT-morphologische Kriterien, welche typisch für das ektope Pankreas sind und wie man es gegenüber den genannten Tumoren abgrenzen kann. Das ektope Pankreas ist typischerweise präpylorisch antral oder duodenal lokalisiert. Es zeigt ein endoluminales Wachstumsmuster, eine unregelmäßige Begrenzung und eine verstärkte Kontrastmittelaufnahme des Mukosaüberzugs. Besonders aussagekräftig ist der Quotient aus Längsdurchmesser (LD) und Querdurchmesser (SD), der sich mit 1.4 statistisch signifikant unterschied von dem der genannten Tumore. Sind zwei der genannten Kriterien vorhanden, kann die Diagnose mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% und 82.5% gestellt werden.

6.4 Zystische Läsionen des Pankreas

6.4.1 Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien: IPMN (33-35)

Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien (IPMN) sind muzinproduzierende Tumore des Pankreasgangsystems, die entsprechend ihrer Lokalistion im Hauptgang oder Seitenast ein Entartungsrisiko von 75% (57-85%) bzw. 25% (6-46%) haben. Die zuverlässige Diagnose der malignen Entartung mit CT und MRT ist schwierig. Erweiterung des Hauptgangs auf mehr als 15mm, wandständige Noduli und Kontrastmittelaufnahme der Wand wurden als charakteristisch für maligne IPMN beschrieben.

Eine Gruppe aus Italien (33) hat die Genauigkeit der kontrastverstärkten MRT und MRCP für die Unterscheidung von malignen und benignen IPMN des Hauptgangtyps untersucht. In 33% der IPMN vom Hauptgangtyp und vom gemischten Typ wurden duktale murale Knötchen beobachtet. 59% der malignen IPMN und nur 4% der benignen IPMN wiesen diese Knötchen auf. Eine Kontrastmittelaufnahme fand sich insgesamt bei 49% der Hauptgang-IPMN, diese bei 74% der malignen IPMN und in 21% der benignen IPMN. Maligne IPMN zeigen eine ausgeprägtere Gangdilatation (18mm) als benigne IPMN (11mm). Ein Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate zwischen Hauptgang und gemischtem Typ besteht nicht.

Die Autoren empfehlen deshalb, dass die MRT und MRCP eingesetzt werden sollte, um Zeichen der Malignität zu identifizieren. Hierdurch kann sie in Zusammenschau mit Klinik und Labor für die Planung des chirurgischen Vorgehens hilfreich sein, was v.a. bei älteren Patienten mit Komorbidität von Bedeutung sein kann. IPMN vom Hauptgangtyp und gemischte IPMN sollten chirurgisch angegangen werden.

Eine Gruppe aus der Mayoclinic, USA (34) untersuchte den Verlauf von inzidentell diagnostizierten Seitenast-IPMN ((S)-IPMN) bei Empfängern eines Transplantationsorgan im Vergleich zu Patienten ohne Transplantation. Nach den üblichen Konsensus-Kriterien für eine Resektion bestand bei 24% transplantierten Patienten und bei 32% nicht transplantierten eine Indikation zur Operation. Die bildgebenden Kriterien für ein S-IPMN waren eine oder mehrere pankreatische Zysten mit Kommunikation zum Hauptgang, bzw. für ein M-IPMN ein Hauptgang von >6mm in einem bildgebenden Verfahren (EUS, ERCP, MRCP oder CT). Septierungen, intraduktale Raumforderungen und Noduli sowie Gangerweiterung wurden gewertet.

Im Verlauf von 17 Monaten entwickelten weitere 6% der transplantierten Patienten einen Befund mit OP-Indikation ggü. 4% der nicht-transplantierten. 11 der insgesamt 90 Patienten wurden operiert, darunter 1/33 der transplantierten Patienten. 10/11 Befunde waren benigne, bei einem nicht-transplantierten Patienten fand sich ein Malignom. Die Autoren schließen daraus, dass auch im Setting einer Transplantation inzidentelle S-IPMN konservativ mit Bildgebung beobachtet werden können.

Ebenfalls aus der Mayoclinic (35) stammt eine Arbeit, die die Assoziation von IPMN mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (pNET) untersucht. Bei ca. 104 wegen IPMN operierten Patienten war in 3,4% ein pNET koexistent. In keinem der Fälle wurde der pNET auf der Bildgebung mit CT diagnostiziert, während alle IPMN mittels CT identifiziert wurden. MRT wurde nur selten durchgeführt. Bei 3/4 Patienten konnte das pNET inzidentell im EUS diagnostiziert werden, allerdings war die FNB nur in 1/4 Patienten positiv. Alle pNET waren nicht funktionell, nur 1/4 pNET war maligne. Die pNET kamen sowohl beim IPMN- Hauptgangtyp wie Seitenasttyp vor und waren 8mm-16mm groß, die IPMN 9 - 27mm groß. Die Autoren schließen, dass die Koexistenz von pNET und IPMN mit einer Prävalenz von 3.4-4.6% selten ist und kein direkter Zusammenhang zwischen beiden derzeit gesehen werden kann. Dies müssen größere Datenkohorten zeigen.

Kommentar: Die Kenntnis eines kombinieren Auftretens von pNET und IPMN ist sehr wichtig. In dieser Studie ist der EUS sensitiver als die Schnittbild-verfahren, in diesem Fall CT. MRT wurde hier nur selten verwendet und gilt als

annähernd gleich sensitiv wie der EUS für kleine Tumore des Pankreas, wenn entsprechend dünnschichtige Technik angewandt wird.

6.4.2 Zystische Pankreasneoplasie oder Pseudozyste? (36)

Zystische Veränderungen des Pankreas sind häufig benigne und entzündlicher Genese. Es ist jedoch notwendig, sie zuverlässig gegenüber potentiell malignen zystischen Neoplasien wie das muzinöses Cystadenocarcinom, IPMN und solid pseudopapilläre Neoplasien abzugrenzen. Da sich einige bildgebende Kriterien für diese Läsionen überschneiden, hat eine Gruppe aus den USA (36) die diagnostische Aussagekraft im MRT überprüft, Pseudozysten von Neoplasien zu unterscheiden und dabei vor allem auf den Nachweis von Debris in der zystischen Läsion geachtet.

Debris innerhalb einer zystischen Pankreasläsion ist demnach hochspezifisch für das Vorliegen einer Pseudozyste. Mit hoher Übereinstimmung der Beobachter wurde in 93% aller Fälle von Pseudozysten Debris im MRT beobachtet. Dagegen ist Debris innerhalb einer zystischen pankreatischen Neoplasie sehr ungewöhnlich (4%). Der Nachweis von Septen dagegen ist nicht spezifisch.

Kommentar: Die Kenntis dieses Kriteriums ist für die Routine sehr hilfreich.

6.4.3 Kolloid-Carcinom des Pankreas – MRT (37)

Das Kolloidcarcinom des Pankreas (37), auch muzinöses non-zystisches Adenocarcinom, ist ein seltener Subtyp des Adenocarcinom des Pankreas und macht etwa 1-3% der Pankreastumore aus. Es hat eine deutlich bessere Prognose als das duktale Adenocarcinom (55% 5-Jahres-Überlebensrate), was die Therapiestrategie und das Patientenmanagement beeinflusst. Die bildgebenden Charakteristika dieses Subtyps sind wenig bekannt, was eine Gruppe aus Korea veranlasst hat, diese erstmals im MRT zu beschreiben. Demnach ist das Kolloid-Carcinom häufiger im Kopf-Halsbereich des Pankreas lokalisiert, ist lobuliert mit unscharfer Randbegrenzung und zeigt geringe duktale Ektasie. Die Läsionen haben keinen Bezug zum Pankreasgang, sind heterogen kleinzystisch und haben eine schwammähnlichen Aspekt mit später peripherer Kontrastanreicherung. Dies kann auch als Salz-und-Pfeffer-Muster beschrieben werden.

Kommentar: Die Kenntnis dieser Entität ist hilfreich.

6.5 Autoimmunpankreatitis (AIP) (38,39)

Das Spektrum der bildgebenden Kriterien einer AIP im CT ist sehr breit und kann bestehen aus der fokalen oder diffusen Verdickung des Organs mit oder ohne „Halo“, einer Verkürzung des Pankreasschwanzes mit segmentaler oder diffuser Verengung des Pankreasganges oder des distalen Ductus hepatocholedochus (DHC) und Cholangitis-ähnlichen Gallengangsstrikturen. Charakteristisch ist das völlig homogene „wurstförmige“ Pankeas ohne Lobulierung, Die Corticosteroidtherapie CST wurde als initiale Standard-therapie für die AIP in jüngsten Studien empfohlen, wodurch Verbesserungen in der Zeit bis zur

kompletten Remission und in der Rate der kompletten Remissionen bzw. der Rezidive erzielt wurden. Nach Behandlung mit CST kann es zu einer völligen Rückbildung der klinischen Symptome und der bildgebenden Veränderungen kommen, dies kann jedoch auch nur partiell sein. Außerdem treten Rezidive auf.

Eine Arbeitsgruppe aus Boston (**38**) hat untersucht, ob bestimmte bildgebende Kriterien Ausdruck eines fortschreitenden Krankheitsprozesses sind bzw. ob anhand morphologischer Kriterien ein Therapieansprechen vorhergesagt werden kann. Hierzu beobachteten sie die CT-Veränderungen bei 15 Patienten im Verlauf ohne Therapie und anschließend nach Beginn der CST. Als Kriterien für eine voranschreitende Erkrankung ohne Behandlung wurden beschrieben: zunehmende fokale oder diffuse Schwellung des Pankreasorgans mit Verlust der lobulierten Struktur bis zu einer „wurstförmigen" Konfiguration (14/15), Zunahme einer heterogenen Kontrastmittelaufnahme des geschwollenen Pankreas (10/15), zunehmende Abstumpfung und Verkürzung des Pankreasschwanzes (von 8 auf 14/15), verstärkte Ausbildung eines peripankreatischen Halo/ Strandings (9/15) und zunehmende Verstrichenheit des Ductus pancreaticus aufgrund der Schwellung (von 10 auf 14/15). Ein durch Schwellung getaperter DHC mit konsekutiver Cholestase kann zunehmend verjüngen, was eine Stenteinlage erforderlich machen kann. Verkalkungen, Steine oder Atrophie sind nicht typisch. Peripankreatische Lymphknoten sind häufig (8/15) und bis 13mm groß.

Nach Therapie können sich alle Zeichen klinisch und laborchemisch teilweise oder vollständig zurückbilden. Eine Atrophie des Pankreas kann verbleiben. Schwellung, peripankreatischer Halo/Stranding und LK sind Zeichen eines frühen entzündlichen Erkrankungsstadiums, die gut auf CST ansprechen. Eine fokale raumfordernde Schwellung, eine persistierende Verkürzung des Schwanzes und duktale Strikturen entstehen spät im Krankheitsverlauf und werden als Zeichen der Chronifizierung der Erkrankung mit Fibrose verstanden. Sie zeigen suboptimales Ansprechen auf CST und erfordern häufiger ein chirurgisches Vorgehen.

Eine weitere Arbeit zur AIP gibt einen guten Überblick zu Evaluation und Management (39). Zusammenfassend ist die häufigste klinische Präsentation ein neu aufgetretener, milder abdomineller Schmerz und Ikterus bei etwas mehr als 60% der Patienten und Gewichtsverlust in ca. 40% der Patienten. Eine fokale raumfordernde Schwellung/Vergrößerung des Pankreas ist bei 85% in der Bildgebung zu beobachten.

Als bildgebende Verfahren werden in erster Linie die CT, die ERCP und der EUS mit ggf. Biopsie eingesetzt. Zu den häufigsten extra-pankreatischen Veränderungen zählen die Gallengangsstrikturen (35%) und peripankreatische Gefäßkomplikationen (23%) wie Ummauerung und Thrombose der Milzgefäße, Milzinfarkte, Kompression / Verschluss des Confluens, der Portal- und oberen Mesenterialvene. Diese Komplikationen werden v.a. bei diffuser Schwellung des Pankreas und bei Raumforderungen im Pankreasschwanz beobachtet. Weitere Begleiterscheinungen sind die sklerosierende Sialadenitis, Retroperitonealfibrose, sklerosierende Mesenteritis und Vergrößerungen von Lymphknoten (>1cm). Nur 44.4% der Patienten zeigten eine IgG4-Erhöhung >140 und 27.8% IgG4 Erhöhungen über 280mg/dl.

Die Mehrzahl der Patienten zeigt ein initiales Ansprechen auf eine Steroidtherapie. Rezidive allerdings sind häufig, v.a. bei Patienten mit

extrapankreatischen Manifestationen wie Gallengangsstrikturen (78%). Diese sprechen in der Regel auf eine Kombination von Steroiden und Azathioprin an. Deshalb sollte in diesen Fällen ein früher Einsatz von Steroid-vermeidenden Medikamenten erwogen werden.

Kommentar: Mit beiden Studien wurden bekannte Erkenntnisse aus vorangegangenen Studien zur AIP aufgegriffen. Neu sind die Bedeutung der einzelnen morphologischen Kriterien für Verlaufbeurteilung unter Therapie und die Erkenntnis über häufiges Vorkommen von vaskulären Komplikationen.

6.6 Chronische Pankreatitis (40)

Die Diagnostik der chronischen Pankreatitis bleibt eine besondere Herausforderung für die Bildgebung. Die MRCP ist neben der ERCP ein wichtiges nicht-invasives bildgebendes Verfahren zur Darstellung des pankreaticobiliären Systems, welches mit Hilfe von Sekretin auch eine funktionelle Darstellung erlaubt. Der Wert neuer Techniken wie der Diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) im MRT für die Fragestellung der chronischen Pankreatitis ist noch nicht bekannt. Eine Arbeitsgruppe aus Indianapolis, USA (40) hat sich dieser Problematik angenommen und sowohl gesunde Probanden (n=15) als auch Patienten mit chronischer Pankreatitis (CP; n=13) mittels DWI vor und bis 15min nach Sekretingabe bei 3 Tesla (T) untersucht. Der Schweregrad der CP wurde nach der Cambridge classification auf der Basis der ERCP unterschieden in 3 Gruppen: keine, milde (n=5) und schwere CP (n=8).

Die ADC-Werte der verschiedenen Abschnitte des Pankreas waren in jeder der Gruppen vor Sekretingabe vergleichbar, unterschieden sich aber signifikant zwischen den einzelnen Gruppen sowohl vor als auch nach Sekretingabe, besonders zwischen gesund und milder CP bzw. zwischen gesund und schwerer CP, nicht jedoch zwischen milder und schwerer CP. Bei einem Grenzwert von 220 x 10^{-5} mm²/sec kann mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 73% zwischen gesund und dem Vorliegen einer CP unterschieden werden.

Aus den Ergebnissen lässt sich schließen, dass die ADC-Werte aus DWI bei 3.0 T vor Sekretingabe hilfreich sind für die Diagnose CP, dass jedoch die ADC-Werte nach Sekretingabe nicht in der Lage sind, zwischen milder und schwerer Form der CP zu unterscheiden.

6.7 Andere Pankreasveränderungen

6.7.1 Sekretin – MRCP bei chronischer pankreatischer Hyperenzymämie (41)

Permanent erhöhte Serumwerte pankreatischer Enzyme bei asymtomatischen Patienten sind auch bekannt als „nicht-pathologische chronische pankreatische Hyperenzymämie“ (41). Während dies als eine idiopathische benigne Entität angesehen wird, hat moderne Bildgebung mit morphologischer und funktioneller MRCP unter Sekretin-Stimulation in einigen Fällen auffällige Befunde erheben können. Eine Studie aus Italien hat deshalb bei diesen Patienten

morphologische Veränderungen des Pankreasgangs in der MRCP vor und nach Sekretingabe untersucht und mit einem Normalkollektiv verglichen. Pankreasgangveränderungen wurden bei 52% der Patienten mit Hyperenzymämie und in nur 3.6% der Fälle in der Kontrollgruppe beobachtet. Nach Sekretin zeigten 32% Zeichen einer chronischen Pankreatitis. Persistierende Gangerweiterung mit Papillendysfunktion und Pankreas divisum waren weitere Diagnosen, die statistisch signifikant besser mit Sekretin-MRCP diagnostiziert wurden.

Kommentar: Es erscheint daher sinnvoll, die Sekretin verstärkte MRCP in der diagnostischen Abklärung von einer chronisch pankreatischer Hyperenzymämie aufzunehmen.

6.7.2 **Pankreas bei PSC** (42)

Gallengangsveränderungen bei PSC werden üblicherweise mit ERCP und MRCP diagnostiziert. Veränderungen des Pankreasganges im Rahmen der PSC sind jedoch nur wenig beschrieben und umstritten. Eine türkische Gruppe (42) analysierte die Häufigkeit von Veränderungen des Pankreas und Pankreasganges in MRCP und MRT bei Patienten mit PSC und fand eine Häufigkeit von 41.3%. Darunter fanden sich Signalveränderungen des Pankreasparenchyms (44%), Erweiterung des Pankreasganges mit geringen Unregelmäßigkeiten (13.8%) und erhöhte Signalintensität in T2-gewichteter Bildgebung (6.9%), was als milde Pankreatitis missdeutet werden kann.

6.8 Gallenblase und biliäres System

6.8.1 **Gallenblasencarcinom** (43)

Die Bedeutung der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) ist seit ihrer Einführung für die Anwendung im Abdomen für zahlreiche Tumorerkrankungen evaluiert worden. Eine retrospektive Studie aus Japan (43) berichtet erstmals in präliminären Ergebnissen über den Wert der DWI bei der Diagnostik des Gallenblasenkarzinoms. Bei Patienten mit Gallenblasenkarzinom und anderen Gallenblasenpathologien (chronischer Cholecystitis, Adenomyose, Polypen) wurden auf der Basis von DWI bei b-Werten von b=0 und b=1000 quantitativ ADC-Werte bestimmt. DWI mit hohem b=Wert wurden zusätzlich separat ausgewertet. ADC-Werte für das Gallenblasenkarzinom waren signifikant niedriger als bei anderen Pathologien, die Sensitivität und Spezifität für die Diagnose Gallenblasenkarzinom war 83.3% bzw. 100%.

Kommentar: Der Ansatz dieser Studie ist vielversprechend, allerdings sollten wegen der kleinen Studienpopulation die Resultate noch an größerem Kollektiv evaluiert werden. Es werden keine Schwellenwertangaben gemacht.

6.9 Dünndarm

6.9.1 Morbus Crohn (MC) (44-**46,47**,48,**49**,50)

Neben dem Nachweis von Komplikationen des Morbus Crohn (MC) wie Fisteln und Abszessbildung sind der Nachweis von Entzündungsaktivität und die sichere Unterscheidung von florider Entzündung, entzündlichen Stenosen und Fibrostenosen die Hauptfragen, welche an die Bildgebung gerichtet sind. Obwohl konventionelle Barium-Untersuchungen immer noch als Goldstandard gelten, drängen sich Schnittbildverfahren wie CT- und MRT-Enterographie/ Enteroklysma (CTE und MRE) immer mehr in den Vordergrund. Sie sind nachgewiesenermaßen überlegen in der Beurteilung der Darmwand selbst und der umgebenden mesenterialen Strukturen.

Morbus Crohn: Vergleich verschiedener bildgebender Verfahren (44)

Eine Studie aus Korea (44), nahm sich der Frage an, wie genau diese Verfahren im direkten Vergleich sind. Hierzu wurde CTE, MRE und Barium-Dünndarmpassage (DDP) hinsichtlich der Detektion von aktiver Entzündung und Komplikationen des MC verglichen. Sowohl 45min vor der CT-Untersuchung als auch vor der MRT erhielten die Patienten jeweils 300ml Sorbiltollösung zu trinken.

Für die Detektion von florider Entzündung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren gefunden werden. Die extra-enterischen Komplikationen wie Abszess und Fistel wurden mit der CT und MRT signifikant besser detektiert als mit der Dünndarmpassage. Für die Veränderungen in der CTE und MRE bestand eine sehr gute Observerübereinstimmung, während dies für die DDP nicht der Fall war. Unterschiede zwischen CTE und MRE ergaben sich nicht.

Die Autoren empfehlen die MRE als Methode zur Evaluation von Patienten mit MC, da sie der CTE vergleichbar ist, aber keine Strahlenexposition erfordert.

Kommentar: Diese Studie ist eine der wenigen, die sowohl CTE als auch MRE an derselben Population mit dem Goldstandard vergleicht und hat deshalb eine besonders hohe Aussagekraft. Sie bestätigt aber letztlich mehrere Studien, die jeweils eine der Methoden mit dem Goldstandard verglichen haben. Die Verwendung von nur 600ml Sorbitollösung für die MRT ist dabei etwas ungewöhnlich aber wohl durch das Studiendesign bedingt.

Morbus Crohn und MRT: Kriterien der Entzündungsaktivität (45,**46,47**,48,**49**,50)

Da das MRT den Vorteil fehlender Strahlenbelastung hat, gewinnt diese Modalität gegenüber der CTE immer mehr an Bedeutung. Eine Arbeit aus Amsterdam (45) hat in einer Metaanalyse die Genauigkeit der MRT im Nachweis florider Entzündungsaktivität bei MC zusammengestellt. Dabei wurden 3 Krankheitsstadien betrachtet: Remission, milde und floride Erkrankung. 140 Patienten aus 7 Studien waren die Datengrundlage. Goldstandard war die Histopathologie, Coloskopie und intraoperative Befunde.

Die MRT erzielte eine korrekte Diagnose in 91% der Patienten im floriden Stadium, 62% mit milder Erkrankung und 62% der Patienten in Remission.

Sie zeigte dabei eine Tendenz zur Überschätzung der Entzündungsaktivität in 38% der Fälle in Remission, meist als milde Erkrankung. In 21% der Fälle wurde milde Erkrankung überschätzt, in 17% unterschätzt. Damit ist die MRT sehr zuverlässig im Nachweis manifester Entzündungsaktivität, ist jedoch bei insgesamt immer noch guter Einschätzung in der korrekten Diagnose von milder Erkrankung bzw. von Remission limitiert.

Kommentar: Diese Metaanalyse bestätigt den Wert der MRT in der Abklärung des MC. Die Limitationen bei oberflächlicher und milder Erkrankung bestätigten sich auch in weiteren Vergleichsstudien zu neueren Verfahren wie Kapsel-endoskopie und Doppelballon-Endoskopie, die im Gegensatz zu dem hier herangezogenen Goldstandard die gesamte mukosale Oberfläche des Darmes zu evaluieren vermögen. Die Limitation der MRT bei frühen und milden Läsionen muss wohl zunächst so akzeptiert werden.

Zahlreiche Studien beschäftigen sich auch dieses Jahr mit der Frage, welche Kriterien im MRT für das Vorliegen einer floriden Entzündung bei Morbus Crohn prädiktiv sind und wie der Nachweis deren verbessert und die diagnostische Genauigkeit erhöht werden kann.

Eine Studie aus Barcelona (**46**) betrachtet dabei vor allem den ileocolischen Abschnitt und versucht herauszufinden, ob die MRT ggf. die diagnostische Colonoskopie bei ileocolischem Befall ersetzen kann. Die Arbeit kann mit komplexer Statistik nachweisen, dass bestimmte MR-morphologische Kriterien als eigenständige prädiktive Faktoren für das Vorliegen einer floriden Entzündung bei MC angesehen werden können. Diese sind eine vermehrte Wandverdickung, eine erhöhte relative Kontrastmittelaufnahme, der Nachweis von Wandödem und der Nachweis von Schleimhautulcera.

Im Detail waren Wandverdickung und relative Kontrastmittelaufnahme gute Prädiktoren für das Vorliegen von milder oder schwerer Erkrankung in der Endoskopie mit einer Sensitivität und Spezifität von über 80%. (ROC-AUC 0.89)

Der Nachweis von Ulcera in der Endoskopie korrelierte im MRT mit Wand-verdickung, relativer Kontrastmittelaufnahme und ebenfalls Nachweis von Ulcera. Hierfür war die Genauigkeit noch höher mit ROC-AUC 0.97 und einer Sensitivität und Spezifität von 90% bzw. 94%.

Submukosales Ödem war häufig (77.5%) bei Patienten mit Ulcera in der Endoskopie, dagegen seltener (20.9%) wenn keine Ulcera gesehen wurden. Bei Patienten mit Ulcera in der Endoskopie konnte die MRT in 65% ebenfalls Ulcera erkennen, diese waren jedoch selten (7%) im MRT nachzuweisen, wenn in der Endoskopie nur milde Erkrankung vorlag. Die Präsenz von LK und Pseudopolypen stieg mit Schweregrad der Erkrankung, hatten jedoch keinen sicheren prädiktiven Wert.

Kommentar: Die Studie arbeitet mit offensichtlich sehr hoher statistischer Power diejenigen Kriterien heraus, die für die Diagnose einer Entzündungs-aktivität bei MC entscheidend sind. Sie untermauert damit zahlreiche Erkenntnisse aus der bisherigen Literatur, die allerdings zum Teil sehr unterschiedliche Kriterien als prädiktiv einstuft haben. Vorteil dieser Studie ist, dass eine exakte Korrelation der Befunde im MRT mit dem endoskopischen Bild an gleicher Lokalisation erstellt werden konnte, was meist im Dünndarm proximal des terminalen Ileum natürlicherweise nicht möglich ist. Es ist aber

davon auszugehen, dass die Erkenntnisse durchaus auf den gesamten Dünndarm und das terminale Ileum übertragbar sind.

Eine Studie aus London (**47**) beschäftigt sich ebenfalls mit den morphologischen Kriterien der aktiven Entzündung bei MC und korreliert alle diese Kriterien direkt mit dem chirurgischen Resektat.

Auch diese Autoren bestätigen, dass eine vermehrte Wanddicke ein signifikant prädiktiver Faktor für floride Entzündung ist. Des Weiteren zeigen vor allem auch das murale Ödem, erhöhte Signalintensität auf T2-gewichteten Bildern, und die Mehrschichtung der Wand im kontrastverstärkten Bild (layering) eine signifikante Korrelation mit akuter Entzündung im Präparat. Die Autoren räumen aber ein, dass eine Mehrschichtung der Wand gleichzeitig mit koexistenter Fibrose assoziiert war (75%). Keine Korrelation dagegen wurde gefunden für Lymphknoten. Ebenso wurde auch die Kontrastmittelaufnahme nicht als signifikanter Faktor angesehen.

Kommentar: Auch diese Studie hat eine sehr hohe Aussagekraft, da sie eine direkte histologische Korrelation bietet. Die hier erwähnten Kriterien für floride Entzündungaktivität decken sich mit den meisten publizierten, wobei die Wandverdickung sich konstant in allen Studien findet.

Die Bedeutung der mesenterialen Lymphknoten wird dagegen von einer griechischen Gruppe deutlich höher eingeschätzt (48). Sie betrachteten das Verhalten der Lymphknoten nach Kontrastmittelgabe bei Patienten mit unterschiedlichen Stadien des Morbus Crohn: aktive Inflammation, fibrostenosierender Typ und perforierend fistuliernder Typ. Sie konnten feststellen, dass sich das Maß der Kontrastmittelaufnahme bei aktiver Erkrankung signifikant von den übrigen Stadien unterschied und stärker ausfiel. Die Lymphknoten hatten in 75% der Fälle eine ovale Form.

Kommentar: Diese Beobachtung ist interessant, allerdings wird in dieser Studie nichts über die klinische Bedeutung dieses Kriteriums gesagt, sodass daraus derzeit diagnostisch oder therapeutisch kaum eine Konsequenz abgeleitet werden kann.

Eine Arbeitsgruppe aus London (**49**) hat versucht, das Ausmaß und die Kinetik der Kontrastmittel (KM)-Aufnahme innerhalb eines entzündlich veränderten Abschnitts bei MC zu quantifizieren und histologisch mit der mikrovaskulären Gefäßdichte (MVD) und Angiogenese in diesem Abschnitt zu vergleichen.

In dieser Pilotstudie wurden bei 11 Patienten zusätzlich zu den morphologischen Sequenzen der MRT eine dynamische kontrastverstärkte MRT (MR-Perfusion) durchgeführt, mit welcher die Parameter maximale KM-Aufnahme, Kontrastmittelanstieg, Volumentransfer-Koeffizient k^{trans} und extrazelluläre Volumenfraktion V_e bestimmt werden konnten. Zur exakten Lokalisation und Korrelation mit der Histologie wurden die einzelnen entzündlich veränderten Abschnitte des operativen Resektates mittels ex-vivo-MRT exakt der Histologie zugeordnet und die jeweiligen MVD bestimmt. Es zeigte sich eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen der Anstiegssteilheit der dynamischen KM-kurve und der MVD bzw. dem Serumwert für CRP. Das Ausmaß der KM-Aufnahme korrelierte mit der Chronizität der Erkrankung. Dies bedeutet, dass mit zunehmender Chronizität der Erkrankung, die Permeabilität der Mikrogefäße zunimmt. Ferner zeigt sich, dass sich die MVD umgekehrt

zum muralen Blutfluss verhält, was vermuten lässt, dass arterioläre Verengung eine Hypoxie und damit Angioneogenese auslöst.

Kommentar: Dies ist die erste Studie dieser Art, die die pathophysiologischen Verhältnisse bei Morbus Crohn mittels funktioneller MRT und MR-Perfusion versucht darzustellen. Erstmals wird die Kontrastmittelkinetik in einem entzündlichen Abschnitt histologisch mit der mikrovaskulären Gefäßdichte korreliert. Entsprechend sind dies völlig neue Erkenntnisse und ein vielversprechender Ansatz, mehr über den Entzündungsprozess bei M. Crohn zu verstehen. Es scheint lohnenswert, diese Technik nun für die unterschiedlichen Entzündungsstadien bei MC zu evaluieren, um daraus eine klinische Bedeutung ableiten zu koennen.

Da die Untersuchungstechnik aber nicht trivial ist, sollte die Reproduzierbarkeit der Daten überprüft und die Beobachtungen an einem größeren Kollektiv nachvollzogen werden.

Morbus Crohn und perianale Fisteln (50)

In einer prospektiven Studie aus Amsterdam (50) hat man die dynamische MRT (dMRT) bei perianalen Fisteln angewandt zur Bestimmung des Aktivitätsgrades. Maximale Kontrastmittel (KM)-Aufnahme, Anstiegssteilheit der Kurve und Zeit-Intensitäts-Kurven wurden erstellt und mit einem perianalen Krankheitsaktivitätsindex und dem CRP korreliert.

Die Resultate zeigten, dass bis zu 7 verschiedene KM-Anreicherungsmuster und Zeit-Intensitätskurven beschrieben werden konnten. Patienten mit erhöhtem CRP zeigten eine stärkere maximale KM-Aufnahme. Besonders rasch KM-anreichernde Regionen wurden beobachtet bei sich neu entwickelndem perianalem Abszess und bei Fisteln, welche im weiteren Verlauf eine Änderung des Therapiemanagements erforderten. Ferner wurde eine Korrelation zwischen dem Aktivitätsindex und der Fläche einer Fistelregion gefunden.

Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass die dMRT hilfreich ist zur Beurteilung des Aktivitätsgrades von perianalen Fisteln und dass dieses Verfahren als einzige diagnostische Methode genutzt werden kann, morphologische und physiologische Information über den Zustand der Fisteln zu erhalten. Ferner besteht das Potential, Subgruppen zu selektieren, die ein höheres Risiko für ein Fortschreiten oder eine Komplizierung der Erkrankung haben.

Kommentar: Diese Studie ist ebenfalls die erste ihrer Art und hat ein vielversprechendes Potential, klinisch relevante Information zu generieren, die therapierelevant sein kann. Sie bekräftigt den Stellenwert der MRT als nicht invasives Verfahren in der diagnostischen Abklärung von Patienten mit perianalen Fisteln, welches nun nicht mehr nur morphologische, sondern auch funktionelle Information liefern kann. Allerdings scheinen die Ergebnisse noch präliminär insofern als beschriebene Kurvenverläufe zahlreich, komplex und ihre Bedeutung noch nicht ganz geklärt. Ebenso wären die quantitativen Parameter an noch größeren Populationen zu validieren.

6.9.2 Dünndarmtumore (51)

Tumore des Dünndarms sind selten. Für den Nachweis von Neoplasien des Dünndarms ist die Literatur sowohl für CTE als auch für MRE sehr dürftig. Eine Gruppe aus Italien (51) füllt diese Lücke nun mit einer Studie zum MR-Enteroklysma. Bei 150 Patienten, die mit MR-Enteroklysma untersucht wurden, wurden insgesamt 19 Dünndarmtumore gefunden, welche alle operiert wurden. Für die übrigen Patienten dienten mehrere diagnostische Verfahren als Kontrolle, darunter zumeist die Kapselendoskopie, konventionelles Enteroklysma und klinischer Verlauf. Unter den nachgewiesenen Tumoren waren Carcinoide, Adenocarzinome, gastrointestinale Stromatumore, Lymphome, Metastasen sowie jeweils ein Angiom, Leimyom, Adenom und Lipom.

Die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit für diese Methode lag bei 86%, 98% und 97%. Damit kann das MR-Enteroklysma als eine valide Methode zum Nachweis von Dünndarmtumoren gelten.

Kommentar: Diese Studie beschreibt erstmals die diagnostische Genauigkeit der MRE für Dünndarmtumore und zeigt die größte Serie davon. Eine Schwäche ist sicher der heterogene Goldstandard bei den negativen Kontrollen und die Heterogenität der Tumore, die sich in Morphologie und Detektionsgrad erheblich unterscheiden können. Carcinoide sind typischerweise sehr kleine Tumore bei Detektion, Lymphome eher größere Massen. Es ist zu bemerken, dass diese Zahlen für die Technik des MR-Enteroklysma gelten und damit keine Aussage zu treffen ist über die Genauigkeit der MR-Enterographie, die häufiger mit Abschnitten von kollabiertem Darm einhergeht, der nur eingeschränkt zu beurteilen ist.

6.9.3 Zöliakie – CT- Enteroklysma (CTE) (52)

Eine Studie aus Frankreich befasst sich mit der Darstellung der Zöliakie im CTE und gibt einen guten Überblick über die Wertigkeit der einzelnen Kriterien. Demnach ist die Umkehr des jejuno-ilealen Faltenverhältnisses das Kriterium mit der höchsten Spezifität für das Vorliegen einer unkomplizierten Zöliakie bei allerdings einer Sensitivität von 64,65%. Weitere Zeichen können sein die Milzatrophie, Gefäßstrangulationen und Verdickung des ilealen Faltenreliefs. Die Autoren zeigen, dass das CT-Enteroklysma eine hilfreiche Methode zur Diagnose der Zöliakie bei unspezifischen abdominellen Beschwerden ist, räumen allerdings ein, dass die Wertigkeit der CTE für die Detektion der Zöliakie und der klinische Nutzen dieser Untersuchung noch in größeren prospektiven Studien bestimmt werden sollte.

Kommentar: Für Radiologen, die mit der Methode CTE vertraut sind, ist diese Arbeit aufgrund des hohen didaktischen Charakters sehr wertvoll. Sie kann sicherlich hilfreich sein, wenn Kontraindikationen gegen invasive Verfahren bestehen, jedoch ist die Rolle der CTE für die Detektion der Zöliakie nicht geklärt.

6.10 Dickdarm

6.10.1 CT-Colonographie (53,**54**,55-**63**,**64**)

Diagnostische Genauigkeit der CTC bei unterschiedlichen Risiko-populationen

Die CT-Colonographie (CTC) entwickelt sich zunehmend zu einer Screening-methode für das Colorektale Carcinom (CRC) mit Potential, die Einhaltung von Screening-Empfehlungen zu verbessern. Die neuesten Arbeiten zu diesem Thema widmen sich der Frage der diagnostischen Genauigkeit dieser Methode bei Populationen mit unterschiedlichem Risikoprofil. Ferner wurde die Frage nach dem genaue Matching und der übereinstimmenden Zuordnung von Polypen in CTC und optischer Colonographie (OCT) genauer untersucht.

Arbeitsgruppe Deutschland (53) vergleicht in einer prospektiven Studie in einer Population mit durchschnittlichem Risiko 5 verschiedene Screeningverfahren, die CT-Colonographie (CTC), die optische Colonographie (OC), die flexible Sigmoidoskopie (FS), der faecale immunochemische Stuhltest (FIT) und der Fäkaltest auf okkultes Blut (FOBT). Sie konnten zeigen, dass die CTC eine der OC vergleichbare Sensitivität (100% vs. 96.7%) für Polypen ≥5mm erreichten und bestätigten damit vorangegangene Studien. Die Patienten-bezogene Sensitivität betrug mit der CTC 91.3% bzw. 92% für Polypen >6mm bzw. >10mm. Die Sensitivität der OC betrug 97.8% für beide. Die Sigmoidoskopie, FIT und FOBT erreichten lediglich 68%, 33.3% und 23.8% bei Polypen >10mm. Die Kombination aus Sigmoidoskopie und FIT oder FOBT konnte die Sensitivität für die Detektion von großen Adenomen auf 76.2% bzw. 71.4% verbessern. Eine große Anzahl von Polypen waren <5mm (81.8%), wovon 72% eine ungünstige Histologie aufwiesen. CTC erkannte lediglich 59.2%. Die Sensitivität für Polypen aller Größen betrug 95.9% für OC und 70.1% für die CTC.

FS sollte den Stuhltests vorgezogen werden, wenn der Patient eine Darmreinigung ablehnt. FIT hat eine höhere Sensitivität als FOBT für Adenome, jedoch sind beide Tests den optischen Verfahren deutlich unterlegen.

Die Gruppe untersuchte auch die Patientenakzeptanz und konnte bei den Patienten eine Bevorzugung der CTC gegenüber der OC beobachten (46% ggü. 37%).

Ein weiterer Aspekt der Studie war die Anwendung eines Dosis-Modulations-Algorithmus, welcher zu einer 35% Reduktion der Strahlendosis bei gleicher Bildqualität führt.

Kommentar: Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen im Wesentlichen, was bereits publiziert wurde. Interessant und besonders ist der Vergleich mit einer Anzahl weiterer Verfahren in derselben Patientenpopulation. Die Prospektivität der Studie spricht für die Solidität der Ergebnisse.

Eine Arbeitsgruppe aus Italien (**54**) untersuchte in einer großangelegten Multicenterstudie in 11 Zentren die diagnostische Genauigkeit der CTC für Polypen >6mm bei asymptomatischen Individuen mit erhöhtem Risiko durch familiäre Belastung, positiven Stuhltest auf okkultes Blut (FOBT) oder Vorgeschichte einer Polypenerkrankung. Es wurden 937 Individuen eingeschlossen. CTC identifizierte 151 von 177 fortgeschrittene Neoplasien > 6mm, was in

einer Sensitivität und Spezifität von 85.3% und 87.8% resultierte. Positiver und negativer prädiktiver Wert waren 61.9% bzw. 96.3%. Ein deutlich niedrigerer negativ prädiktiver Wert wurde in der Gruppe der FOBT-positiven Individuen beobachtet (84.9%).

Kommentar: Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Zahlen aus mindestens 2 vorangegangenen großen Studien in einer Population mit durchschnittlichem Risiko. Die Studie hat ein sehr solides Design und hohe statistische Power und liefert daher sehr solide Datenlage.

Eine Gruppe aus Amsterdam (55) hat sich die Frage gestellt, inwieweit die CTC bei Patienten mit positivem FOBT als eine geeignete Methode der Triage für die optische Coloskopie dienen kann.

302 Patienten mit positivem FOBT (Guaiac und immunochemische FOBT) wurden eingeschlossen. 22 dieser Patienten hatten ein CRC, 211 Patienten (70%) eine Läsion >6mm. Die patientbezogene Sensitivität und Spezifität der CTC betrug 91% bzw. 69%. Der PPV der CTC betrug 87%, der NPV 77%. Mit CTC als einer Methode zur Triage könnte in 28 von 100 Patienten eine Coloskopie vermieden werden, wobei bei 2 Patienten Polypen >10mm entgehen würden. Daraus wird geschlossen, dass aufgrund der sehr hohen Prävalenz von Polypen bei einem Patientengut mit positivem FOBT die CTC keine ausreichend genaue Methode für eine Triage für oder gegen eine optische Colonoskopie darstellt.

CTC und Datenanalyse (56-62)

Traditionell wird die Auswertung der CTC von Radiologen vorgenommen. Da mit neueren Techniken der MDCT die 2-dimensionale Auswertung zunehmend von der 3-D-virtuellen fly-through Darstellung abgelöst wurde, ist die Präsentation der CTC Untersuchung dem coloskopischen Blick sehr verwandt. Daher hat sich eine Gruppe aus Bethesda, USA (56) nun die interessante Frage gestellt, mit welcher Genauigkeit Gastroenterologen (GE) im Vergleich zu Radiologen CTC Untersuchungen interpretieren. Hierzu werteten 3 erfahrene fachärztliche GE und 4 GE in Ausbildung mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad nach einem 45-minütigen Training an einer Arbeitsstation unter Anleitung eines Radiologen 45 CTC aus. Genauigkeit der GE und der Zeitbedarf wurden ermittelt.

Es zeigte sich, dass über 83% der GE gut mit den Radiologen übereinstimmten (κ=>0.60.) 66% der GE erreichten sogar eine sehr gute Übereinstimmung ((κ=>0.75). Die diagnostische Genauigkeit korrelierte direkt mit dem Grad der Erfahrung. Die mittlere Befundungszeit einer CTC betrug 18.4min. Die Befundungszeit war etwa vergleichbar den Untersuchungszeiten für eine Coloskopie. Die Autoren lassen offen, ob GE auch unabhängig in täglicher Routine CTC befunden können.

Kommentar: Ein direkter Kommentar zu dieser Arbeit (57) bemerkt kritisch, dass hierbei die Gefahr des direkten finanziellen Interesses und der Selbstüberweisung aufkommen könnte. Ferner sei auch an die zuverlässige Erfassung extracolischer Befunde zu denken, welche von radiologischer Seite erhoben werden sollten. Abrechnungstechnisch ist eine Doppelbefundung durch unterschiedliche Fachdisziplinen problematisch.

Einige Studien beschäftigen sich mit der computergestützen Diagnose CAD der CTC, die v.a. für unerfahrene Untersucher einen gewissen Nutzen zu haben scheint (58-60). CAD ist allerdings nach einer Koreanischen Studie (61) weiterhin schlecht bei sehr kleinen nicht-polypoiden adenomatösen Läsionen <2mm, während nicht-polypoide adenomatöse Läsionen, die Adenocarcinome sind, noch relativ sensitiv (90%) detektiert werden können.

Eine Gruppe aus London (62) stellt die Frage nach der Charakteristik von Polypen, die vom CAD-System richtig erkannt werden und vom Radiologen nicht gewertet werden. Sie stellten fest, dass von 86 nicht gewerteten Polypen nach CAD 36 weiterhin nicht gewertet und 50 richtig erkannt wurden. Die vor CAD übersehenen Polypen waren klein, von Flüssigkeit umgeben und relativ schwer erkennbar. Polypen, die auch nach CAD nicht gewertet wurden, waren vor allem größere und unregelmäßig konfigurierte Polypen.

Kommentar: Dies unterstreicht, dass für eine kompetente Interpretation der CTC nicht nur Detektion, sondern auch die korrekte Charakterisierung wichtig ist, die nur durch den Experten gewährt werden kann. Damit sind besonderes Training und Erfahrung umso unverzichtbarer auch wenn CAD eingesetzt wird.

Die Gruppe um Pickardt PJ in Wisconsin, USA (**63**) beleuchtet einen interessanten Nebeneffekt der CTC, der auf extracolische Befunde abhebt: die Kosteneffizienz des kombinierten Screenings für colorectales Carcinom (CRC) und abdominelle Aortenaneurysmata (AAA) in einer älteren Patientenpopulation >65 Jahre. Sie beschreibt eine computersimulierte Situation, die von einer hypothetischen Kohorte von 100.000 Patienten und der Entwicklung von CRC und AAA in einer 5- und 10-Jahresperiode ausgeht. Mit diesem Setting resultierte die CTC in einem Gewinn von 7,786 bzw. 7,027 Lebensjahren in einer 5- bzw. 10-Jahresperiode verglichen mit einem Gewinn von 6,032 Lebensjahren in einer 10-Jahresperiode durch die OC. Der Zugewinn bestand im Wesentlichen in der zusätzlichen Detektion von AAA. Aus diesem Grund wird die CTC als ein hochgradig kosteneffektives und klinisch effizientes Verfahren angesehen.

Dieselbe Gruppe (**64**) untersuchte die Kosteneffizienz von kombinierter Ganzkörper-CT-CTC gegenüber der CTC alleine und beurteilte dabei das koinzidentelle Vorkommen anderer Malignome im Abdomen, Lungenkarzinom, KHK und Aortenaneurysmata. Die Gruppe konnte zeigen, daß zwar durch die Durchführung eines zusätzlichen CT des Thorax ein Gewinn von 22% an Effektivität erzielt werden konnte, dieses Vorgehen aber nicht kosteneffizient war. Dies war hauptsächlich auf die hohen entstandenen Folgekosten durch Nachuntersuchungen der KHK und durch schlechte Effizienz des Lungenkarzinomscreenings zurückzuführen.

Einige Arbeiten beschäftigen sich noch mit dem Thema der Darmreinigung. Natriumphosphat als Laxans stellt aufgrund der akuten Phosphatnephropathie ein Risiko für Patienten mit cardialen und renalen Erkrankungen dar. Deshalb hat sich eine Gruppe aus Madison,USA (65) um eine Alternative zu dieser Substanz bemüht und Magnesiumcitrat statt Natriumphosphat als Laxans vorgeschlagen. Sie konnten nachweisen, dass Magnesiumcitrat eine bessere Restflüssigkeitsdichte aufwies und sich damit gleich oder sogar besser eignete für das Screening mit CTC.

6.10.2 **MR-Colonographie** (66, 67)

Bezüglich der MR-Colonographie finden sich in diesem Jahr keine bahnbrechenden neuen Berichte. Eine Studie aus Istambul (66) beschäftigt sich in einem technisch-methodischen Papier mit der Distension des Colon nach oraler Gabe von Polyethylenglykol und stellt fest, dass eine sehr gute Distension (91-96%) aller Colonabschnitte für die MR-Colonographie erreicht werden kann.

Kommentar: Der Einfluss auf die Detektion von Pathologien ist hier nicht untersucht.

Auch die Methode des Fecal tagging wird in einer Arbeit aus Dänemark (67) nochmals aufgegriffen. Beim Fecal tagging wird auf die Darmreinigung verzichtet, es wird lediglich den Mahlzeiten vor der Untersuchung eine Substanz beigemischt, die in der MRT einen bestimmten Kontrast hervorruft und die Kontamination durch Stuhl unproblematischer machen soll. Mit diesem Vorgehen wurden Polypen >6mm-10mm mit einer Sensitivität von 85.7% erreicht, bei größeren Polypen >10mm von 81.3%. Auch wenn gute per-patient Sensitivitäten von 100% erreicht wurden, ist diese Methode immer noch nicht gut genug für den allgemeinen Einsatz.

Kommentar: Diese Arbeit bestätigt Vorarbeiten, dass die MR-Colonographie mit fecal tagging keine ausreichend diagnostische Sicherheit in der Detektion von Colonpolypen aller Größen liefert.

6.11 Rektumkarzinom (68-73)

In den vergangenen Jahren hat die MRT des Beckens für das genaue Staging des Rektum-Karzinoms zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die Limitationen lagen vor allem in der Beurteilung posttherapeutischer Veränderungen nach Radiochemotherapie (RCT) und im exakten Lymphknotenstaging. Dieses Jahr beschäftigten sich wieder einige Autoren mit der Lösung dieses Problems.

Eine Gruppe aus Rom (68) hat untersucht, ob die prätherapeutische MRT beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom das Ansprechen auf präoperative RCT vorhersagen kann. Sie zog dazu die Tumorgröße, -volumen, -länge, Lymphknotenstatus, bildgebende Kriterien und die prozentuale Volumenreduktion in Betracht. Demnach erreichte das MRT einen guten PPV von 84.2% bei allerdings niedrigem NPV von 66.7%. V.a. das Tumorvolumen war signifikant unterschiedlich bei Patienten mit und ohne Ansprechen. Die mit MRT vorhergesagte Tumorlänge vor Operation entsprach weitgehend der Histopathologie. Es bestehen jedoch weiterhin Probleme mit mikroskopischen Zellnestern in Abschnitten, die als posttherapeutische Fibrose gewertet wurden und mit entzündlichen Veränderungen, die als Tumor fehlinterpretiert werden. Außerdem ist die Einschätzung der Beteiligung der mesorektalen Faszie nach Therapie schwierig. Die Genauigkeit für Lymphknoten betrug 86.8%.

Eine Gruppe aus Maastricht (69) hat überprüft inwieweit die MRT zuverlässig bestimmen kann, ob beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom nach neoadjuvanter RCT der Tumor auf die Rektumwand begrenzt ist. Sie können einen sehr guten PPV von 86-91% angeben bei Sensitivitäten von 25-42%. T0-2 Tumore waren signifikant kleiner als T3-4 Tumore, die posttherapeutische

Volumenreduktion war auch in dieser Studie ein guter Marker für das Ansprechen. Bei einem Tumorvolumen von <50 cm^3 und einer Tumorvolumenreduktion von >75% war der Tumor immer auf die Wand begrenzt. Die Gruppe verspricht sich dadurch eine individuellere Behandlungsplanung.

Auch für diese Fragestellung ist die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) ins Zentrum des allgemeinen Interesses gerückt. Eine koreanische Gruppe aus Seoul (70) zeigt, dass die Beurteilung der posttherapeutischen MRT beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom nach RCT durch die DWI verbessert wird und eine genauere Einschätzung der kompletten Responserate erreicht werden kann. (Sensitivität und Spezifität von 45-55% auf 82-91% bzw. 76-79% auf 83%). Dies kann auch mit signifikant erhöhten ADC-Werten quantitativ korreliert werden, allerdings sind überlappende Werte zu beachten.

Eine weitere Gruppe aus Korea (71) bestätigt prospektiv den Wert der DWI-MRT zur Beurteilung des Tumor-Downstaging beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom nach RCT. Sie beobachten, dass der ADC-wert in der Gruppe der histologisch down-gestageten Patienten im Verlauf signifikant ansteigt, während dies bei den nicht ansprechenden Patienten nicht der Fall ist. Bereits nach 1 Woche Therapie kann der ADC-Wert als hilfreicher Marker für das Ansprechen auf präoperative RCT verwendet werden.

Kommentar: Diese Studien belegen, dass beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom nach RCT weiterhin Probleme in der genauen Beurteilung mit der MRT bestehen, wenn rein morphologische Kriterien verwendet werden. Die volumetrischen Veränderungen, v.a. aber die DWI und der ADC-Wert scheinen nun eine Hilfe für die korrekte Vorhersage zu sein. Besonders die DWI scheint sich als Methode zum Therapiemonitoring anzubieten, was wohl noch mit weiteren Studien gestützt werden muss.

Die genannte Gruppe aus Maastricht (72) untersuchte Kriterien in der MRT für eine Beteiligung von Lymphknoten (LK) beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom. Sie verwendeten dazu ein spezielles Kontrastmittel aus ultra-kleinen Eisenpartikeln (USPIO), das in normalen LK aufgenommen wird und zu einer dunklen Abbildung der LK im MRT führt. Metastatische Absiedelungen werden dann als weiß-gebliebene Areale dargestellt. Morphologische Kriterien (Durchmesser in kurzer und langer Achse, unregelmäßige Begrenzung) und die prozentuale weiß gebliebene Fläche wurde als Kriterien herangezogen und ergaben, dass die Analyse der nicht-kontrastierten Areale zuverlässiger ist als morphologische Kriterien bei guter Übereinstimmung mehrerer Beobachter.

Kommentar: Damit werden Ergebnisse der letzten Jahre bestätigt. Jedoch ist dieses KM weiterhin nicht in allen Ländern zugelassen oder frei verfügbar. Daher ist die Praktikabilität und der Einsatz dieser Methode erheblich limitiert.

Den Wert der MRT ggü. der CT beim tiefsitzenden lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom zur Planung der Strahlentherapie hat eine britische Gruppe (73) untersucht. Die MRT bietet ggü. dem sehr schlechten inhärenten Kontrast der CT einen vergleichbar guten Weichteilkontrast. Entsprechend zeigt die Studie, dass mit CT Länge, Volumen und Ausdehnung der Tumore zum Analkanal hin konstant und signifikant überschätzt wurden. Die Tumore waren im MRT kleiner und genauer darzustellen. Somit kann das MRT dazu beitragen, Boost-Regionen präziser festzulegen und mehr normales Gewebe und v.a. Analsphinkter zu schonen.

Kommentar: Diese Studie spricht einen neuen Aspekt in der Wertigkeit der MRT beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom an und sollte Beachtung finden.

6.12 Appendizitis

6.12.1 Appendizitis in der Schwangerschaft (74)

Bei akutem Abdomen in der Schwangerschaft (51) ist die Appendizitis die häufigste Diagnose mit chirurgischer Konsequenz. Die korrekte Abgrenzung gegenüber Differentialdiagnosen mit konservativer Behandlung ist entscheidend. Ultraschall und MRT sind Verfahren der ersten Wahl bei Verdacht auf Appendizitis aufgrund der fehlenden Strahlenexposition. Die negative Laparotomierate (NLR) und die Perforationsrate (PR) sind wichtige akzeptierte Eckpunkte, um den Wert und den Effekt einer Bildgebung bei Appendizitis zu beschreiben. Während die CT nachweislich einen positiven Effekt auf die NLR hat ohne die PR zu erhöhen, ist dies für die MRT bisher nicht erwiesen. Diesem Problem widmete sich eine amerikanische Studie und verglich die Ergebnisse von US und MRT hinsichtlich NLR und PR.

MRT diagnostizierte alle Fälle mit Appendizitis korrekt, US lediglich 36% der Fälle.

Bei Patienten ohne Appendizitis konnte die Appendix signifikant besser mit MRT (87%) als mit US (2%) als normal nachgewiesen werden. Durch den Nachweis der normalen Appendix konnten unnötige Laparotomien vermieden werden. Bei den operierten Patienten ergaben sich eine NLR von 30% und eine PR von 21%.

Die Autoren folgern, dass die MRT unnötige Laparotomien vermeiden hilft bei gleichzeitig akzeptabler Perforationsrate. Damit kann CT-Strahlenexposition bei diesen Patienten vermieden werden.

Kommentar: Diese Studie ist ein Plädoyer fuer den Einsatz der MRT in der Frage des akuten Abdomens in der Schwangerschaft, wenn herkömmliche Methoden wie z.B. der Ultraschall nicht ausreichend aussagekräftig oder nicht wegweisend erscheinen. Kosten und Verfügbarkeit sind sicherlich limitierende Faktoren.

6.12.2 Appendizitisdiagnostik mit CT beim akuten Abdomen (75)

Der Einsatz der CT zur Abklärung des akuten Abdomens im Notfall hat sich in den letzten 10 Jahren vervierfacht (52). Für die akute Divertikulitis und Appendizitis konnte eine hohe diagnostische Genauigkeit nachgewiesen werden (98%). Wenige Studien haben die Reproduzierbarkeit der Diagnose bei diesen Erkrankungen überprüft und z.T. starke Schwankungen in der Übereinstimmung der Beobachter festgestellt. Eine amerikanische Studie hat nun geprüft, inwieweit bei unspezifischem akutem Abdomen verschiedene Diagnosen von mehreren Beobachtern reproduzierbar sind. Sie bestätigte eine exzellente Reproduzierbarkeit für akute Diagnosen wie Appendizitis. Divertikulitis und Darmobstruktion weniger dringlichen Diagnosen waren die Übereinstimmungen der Beobachter geringer, jedoch immer noch gut.

6.13 Literatur

1. **Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, Massironi S, Della Corte C, Ronchi G, Rumi MG, Biondetti P, Colombo M. The diagnostic and economic impact of contrast imaging technique in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. GUT; Dec 2009, epub**

2. **Kim SH Kim SH, Lee J, Kim MJ, JeonYH, Park Y, Choi D, Lee WJ, Lim HK. Gadoxetic Acid-enhanced MRI versus Triple-Phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. AJR 2009; 192:1675-1681.**

3. Kim YK, Kim CS, Han YM, Kwak HS, Jin GY, Hwang SB, Chung GH, Lee SY, Yu HC. Detection of Hepatocellular Carcinoma: Gadoxetic-Acid-enhanced 3-dimensional Magnetic Resonance Imaging versus Mutli-Detector-Row Computed Tomography. J Comput Ass Tomogr 2009; 33:844-850.

4. Akai H, Kiryu S, Takao H, Tajima T, Shibahara J, Imamura H, Kokudo N, Akahane M, Ohtomo K.. Efficacy of double-arterial phase Gadolinium Ethoxybenzyl Diethylenetriamine Pentaacetic Acid-enhanced Liver Magentic Resonance Imaging compared with double-arterial phase Multi-Detector Row Helical computed Tomography. J Comput Ass Tomogr 2009; 33:887-892.

5. Frericks BB, Loddenkemper C, Huppertz A, Valdeig S, Stroux A, Seja M, Wolf KJ, Albrecht T. Qualitative and quantitative Evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA. AJR 2009; 193:1053-1060.

6. **Sun HY, Lee JM, Shin C, Lee DH, Moon SK, Kim KW, Han JK, Choi BI Gadoxetic Acid-Enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular Carcinomas </=2cm in diameter from arterial enhancing Pseudolesions: special emphasis on hepatobiliary phase imaging. Invest Radiol 2010; epub**

7. **Marin D, Di Martino M, Guerrisi A, De Filippis G, Rossi M, Corradini SSG, Masciangelo R, Passariello R. Hepaticellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: Qualitative comparison of Gadobenate Dimeglumine-enhanced MR Imaging and Multiphasic 64-Section CT. Radiology 2009; 251:85-95.**

8. Ishigami K. Yoshimitsu K, Nishihara Y, Irie H, Asayama Y, Tajima T, Nishie A, Hirakawa M, Ushijima Y, Okamoto D. Taketomi A, Honda H. Hepatocellular carcinoma with a pseudocapsule on gadolinium-enhanced MR images: correlation with histopathologic findings. Radiology 2009; 250:435-443.

9. Kim SH, Lim HK, Lee WJ, Choi D, Park KC. Cirrhous hepatocellular carcinoma: comparison with usual hepatocellular carcinoma based on CT-pathologic features and long-term results after curative resection. EJR 2009; 69:123-130.

10. Koh DM, Brown G, Riddell AM, Scurr E, Collins DJ, Allen SD, Chau I, Leach MO, Husband JE. Detection of colorectal hepatic metastases using MnDPDP MR imaging and diffusion-weighted imaging (DWI) alone and in combination. Eur Radiol 2008; 18:903-910.

11. Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Yarmenitis S, Maris T, Karantanas A, Gourtsoyiannis N.Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions. Eur Radiol 2008; 18:486-492.

12. Sandrasegaran K, Akisik FM, Lin C, Tahir B, Rajan J, Aisen AM. The value of diffusion-weighted imaging in characterizing focal liver masses. Acad Radiol 2009; 16:1208-1214.

13. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, Sano K, Matsuda M, Kitamura T, Nakazawa T, Araki T. High b-value diffusion weighted MR-imaging of hepatocellular lesions: estimation of grade of malignancy of hepatocellular carcinoma. JMRI 2009; 30:1005-1011.

14. Vandecaveye V, De Keyzer F,Verslype C, Op de Beeck K, Komuta M, Topal B, Roebben I, Bielen D, Roskams T, Nevens F, Dymarkowski S. Diffusion weighted MRI provides additional value to conventional dynamic contrast-enhanced MRI for detection of hepatocellular carcinoma. Eur Radiol 2009; 19:2456-2466

15. Kamel IR, Liapi E, Reyes DK, Zahurak M, Bluemke DA, Geschind JFH. Unresektable Hepatocellular carcinoma: serial early vascular and cellular changes after transarterieller chemoembolization as detected with MR Imaging. Radiology 2009; 250:466-473

16 Sandrasegaran K, Akisik FM, Lin C, Tahir B, Rajan J, Safena R, Aisen AM. Value of diffusion-weighted MRI for assessing liver fibrosis and cirrhosis. AJR 2009; 193:1556-1560.

17. **Catalano OA, Choy G, Zhu A, Hahn PF, Sahani DV. Differentiation of malignant thrombus from bland thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: application of diffusion-weighted MR Imaging. Radiology 2010; 254:154-162.**

18. Kamel IR, Bluemke DA; Eng J, Liapi E, Messersmith W, Reyes DK, Geschwind JF. The role of functional MR Imaging in the assessment of tumor response after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2006; 17:505:512.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

19. Schraml C, Schwenzer NF, Martirosian P, Bitzer M, Lauer U, Claussen CD, Horger M. Diffusion weighted MRI of advanced Hepatocellular Carcinoma during Sorafenib treatment: initial Results. AJR 2009; 193:301-307.

20. Kim KW, Lee JM, Klotz E, Park HS, Lee DH, Kim JY, Kim SJ, Kim SH, Lee JY, Han JK, Choi BI. Quantitative CT color mapping of the arterial enhancement fraction of the liver to detect hepatocellular carcinoma. Radiology 2009; 250:425-434.

21. **Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia, D, Compagnoni A, Salvolini L, Giovagnoni A. Performance of Imaging Modalities in the diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Magn Res Imag. 2010;31:19-31.**

22. Mantatzis M, Kkakolyris S, Amarantidis K, Karayiannakis A, Prassopoulos P. Treatment response classification of liver metastatic disease evaluated on imaging. Are RECIST unidimensional measurements accurate? Eur Radiol 2009; 19:1809-1816.

23. Vriens D, van Laarhoven HWMM, van Asten JJA, Krabbe PFM, Visser EP, Heerschap A et al. Chemotherapy response monitoring of Colorectal liver Metastases by Dynamic-Gd-DTPA enhanced MRI Perfusion Parameters and 18F-FDG PET Metabolic Rate. J. Nucl, Med 2009; 50:177-1784.

24. Willett CG, Czito BG, Bendell JC, Ryan DP. Locally advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2005; 23:4538-4544.

25. Louvet C, La bianca R, Hammel P et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. J. Clin Oncol 2005; 23:3509-3516.

26. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL et al. Borderline respectable pancreatic cancer: definitions, management and role of preoperative therapy. Ann Surg Oncol 2006; 13:1035-1046.

27. **Park MSP, Klotz E, Kim MJ, Song SY, Park SW, Cha SW, Lim JS, Seong J, Chung JB, Kim KW. Perfusion CT: non-invasive surrogate marker for stratification of pancreatic cancer response to concurrent Chemo- and Radiation therapy. Radiology 2009; 250: 110-117.**

28 Kim YE, Park MS, Hong HS, Kang CM, Choi JY, Lim JS, Lee WJ, Kim MJ, Kim KW. Effects of Neoadjuvant combined Chemotherapy and Radiation therapy on the CT evaluation of respectability and staging in patients with pancreatic head cancer. Radiology 2009; 250:758-765.

29. Fattahi R, Balci NC, Perman WH, Hsueh EC, Alkaade S, Havlioglu N, Burton FR. Pancreatic diffusion weighted imaging (DWI): Comparison between mass-forming focal pancreatitis (FP), pancreatic cancer (PC) and normal pancreas. JMRI 2009; 29:350-356

30. **d'Assignies G, Couvelard A, Bahrarni S, Vullierme MP, Hammel P, Hentic O, Sauvanet A, Bedossa P., Ruszniewski P, Vilgrain V. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects Angiogenesis and correlates with prognostic factors. Radiology; 2009:250: 407-416.**

31 Malago R, d'Onofrio M, Zamboni GA, Faccioli N, Falconi M, Boninsegna L, Mucelli RP. Contrast-enhanced sonography of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. AJR 2009; 192:424-430.

32 Kim JY, Lee JM, Kim KW, Park HS, Choi JY, Kim SH, Kim MA, et al. Ectopic Pancreas: CT findings with emphasis on differentiation from small gastrointestinal stromal tumors and leiomyoma. Radiology 2009; 252:92-100.

33 Manfredi R, Graziani R, Motton M, Mantovani W, Baltieri S, Tognolini A, Crippa S, Capelli P. Salvia R. Macelli RP. Main pancreatic duct intraductal papillary mucinous neoplasms: accuracy of MR imaging in differentiation between benign and malignant tumors compared with histopathologic analysis. Radiology 2009: 253:106-115.

34. Gill KRS, Pelaez-Luna M, Keaveny A, Woodward TA, Wallace MB, Chari ST, Smyrk RC, Takahashi N, Clain JE, Levy M, Pearson RK, Petersen BT, Topazian MD, Vege SS, Kendrick M, Farnell MB, Raimondo M. Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas in solid organ transplant recipients. Am J Gastroenterol 2009; 104:1256-1261

35. Gill KRS, Scimeca D, Stauffer J, Krishna M, Woodward TA, Jamil LH, Wallace MB, Nguyen JH, Raimondo M. Pancreatic neuroendocrine Tumors (pNET) amogn patients with intraductal papillary mucinous neoplasms: real association or just a coincidence? J Panc 2009; 10:515-517

36. Macari M, Finn ME, Bennett GL, Cho KC, Newman E, Hajdu CH, Babb JS. Differentiating pancreatic cystic neoplasms from pancreatic pseudocysts at MR Imaging: value of perceived internal debris. Radiology 2009: 251:77-84.

37. Yoon MA, Lee JM, Kim SH, Lee JY, Han JK, Choi BI, Choi JY, Park SH, Lee MW. MRI Features of pancreatic colloid carcinoma AJR 2009; 193:308-313.

38. **Sahani DV, Sinani N, Deshpande V, Shaikh MS, Frinkelberg DL, del Castillo CF. Autoimmune Pancreatitis: disease evolution, staging, response assessment and CT features that predict response to corticosterold therapy. Radiology, 2009; 250: 118-129.**

39. Raina A, Yadav D, Krasinskas Am, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, Whitcomb DC, Slivka A. Evalutation and Management of Autoimmune pancreatitis: experience in a large US-Center. Am J Gastroenterol 2009; 104:2295-2306.

40. Akisik MF, Sandrasegaran K, Jennings SG, Aisen AM, Lin C, Sherman S, Rydberg MP. Diagnosis of chronic pancreatitis by using apparent diffusion coefficient measurements at 3.0T MR following Secretin Stimulation. Radiology, 2009; 252:418-425.

41. Tesloni PA, Mariani A, Curioni S, Giussani A, Masci E. Pancreatic ductal abnormalities documented by Secretin-enhanced MRCP in asymptomatic subjects with chronic pancreatic hyperenzymemia. Am J Gastroenterol 2009; 104:1780-1786.

42. Özkavukcu E, Erden A, Erden I. Pancreatic changes in patients with primary sclerosing cholangitis: MR-cholangiopancreatography and MRI findings. EJR, 2009; 70:118-121.

43. Sugita R, Yamazaki T, Furuta A, Itoh K, Fujita N, Takahashi S. High b-value diffusion weighted MRI for detecting gallbladder carcinoma: preliminary study and results. Eur Radiol 2009; 19:1794-1798.

44. Lee SS, Kim AY, Yang SK, Chung JW, Kim SY, Park SH, Ha HK. Crohn disease of the small bowel: comparison of CT Enterography, MR Enterography and small-bowel-follow-through as diagnostic techniques. Radiology 2009; 251:751-761.

45. Horsthuis K, Bipat S, Stokkers PCF, Stoker J. Magnetic resonance imaging for evaluation of disease activity in Crohn's disease: a systematic review. Eur Radiol 2009; 19:1450-1460.

46. **Rimola J, Rodriguesz S, Garcia-Bosch O, Ayala E, Aceituno M, Pellise M, Ayuso C, Ricart E, Doloso L, Panes J. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease, GUT 2009; 58: 1113-1120.**

47. **Punwani S, Rodriguez-Justo M, Bainbridge A. Greenhalgh R, De Vita E, Bloom S, Cohen R, Windsor A, Obichere A, Hansmann A,Novelli M, Halligan S, Taylor S. Mural inflammation in Crohn disease: Location-Matched histologic validation of MR imaging features. Radiology 2009; 252: 712-720.**

48. Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Amanakis E, Bouriakas L, Roussornoustakaki M, Grammatikakis J, Gourtsoyiannis N. EJR 2009; 69:425-428.

49. **Taylor SA, Punwani S, Rodriguez-Justo M, Bainbridge A, Greenhalgh R, De Vita E, Forbes A, Cohen R, Windsor A, Obichere A. Hansmann A, Rajan J, Novelli M, Halligan S. Mural Crohn disease: Correlation of dynamic contrast-enhanced MR imaging findings with Angiogenesis and Inflammation at histologic examination. – Pilot study. Radiology 2009; 251: 369-378.**

50. Horsthuis K, Lavini C, Bipat S, Stokkers PCF, Stoker J. Perianal Crohn Disease: evaluation of dynamic-contrast-enhanced MR imaging as an indicator of disease activity. Radiology 2009; 251: 380-387.

51 Masselli G, Polettini E, Casciani E, Bestini L, Vecchioli A, Gualdi G. Small bowel neoplasms: prospective evaluation of MR enteroclysis, Radiology 2009; 251:743-750.

52. Soyer P, Boudiaf M, Dray X, Fargeaudou Y, Vahedi K, Vicaut E, Hamzi I, Ryrner R. CT enteroclysis features of uncomplicated Celiac Disease: retrospecitve Analysis of 44 Patients. Radiology 2009; 253:416-424

53. Graser A, Stieber P, Nagel D, Schäfer D, Horst D, Becker CR, Nikolaou K, Lottes A, Geisbüsch S, Kramer H, Wagner AC, Diepolder H, Schirra J, Roth HJ, Seidel D, Göke B, Reiser MF, Kolligs FT. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and feacal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. GUT, 2009; 58:241-48.

54. **Regge D, Laudi C, Galatola G, et al. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. JAMA 2009; 301:2453-61.**

55. Liedenbaum MH, van Rijn AF, de Vries Ah et al. Using CT colonography as a triage technique after a positive faecal occult blood test in colorectal cancer screening. GUT 2009; 58:1242-1249.

56. Young PE, Ray QP, Inku H, Kikendall JW, Gentry AB, Skopic A, Cash BD. Gastroenterologists' Interpretation of CTC: A pilot study demonstrating feasibility and similar accuracy compared with radiologists' interpretation. Am J Gastroenterol 2009; 104: 2924-2931.

57. Pickardt PJ . Am J Gastroenterol 2009; 104: 2932.

58. Baker ME, Bogoni I, Obuchowski NA et al. Computer aided detection of colorectal polyps: can it improve sensitivity of less-experienced readers? Preliminary findings, Radiology 2007, 245:140-149.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

59. Taylor SA, Charmoan SC, Lefere P et al. CT-Colonography: Investigation of the optimum reader paradigm by using computer aided detection software Radiology 2008:248:463-471.

60. Petrick N, Haider M, Summers RM, et al CT-colonography with computer aided detection as a second reader: observer performance study. Radiology 2008; 246:148-156.

61. Park, SH, Kim SY, Lee SS , Bogoni L, Kim AY, Yang SK, Myung SJ, Byeon JS, Ye BD, Ha HK. Sensitivitz of CT colonography for nonpolypoid colorectal lesions interpreted by human readers and with computer-aided detection. AJR 2009; 193:70-78

62. Taylor SA, Robinson C, Boone D, Honeyfield L, Halligan S. Polyp characteristics correctly annotated by computer-aided Detection software but ignored by reporting radiologists during CT-Colonography. Radiology 2009; 253:715-723

63. Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, Kim DH.CT colonography to screen for colorectal cancer and aortic aneurysm in the Medicare population: cost-effectiveness analysis. AJR Am J Roentgenol. 2009 May;192(5):1332-40.

64. Hassan C, Pickhardt PJ, Laghi A, Zullo A, Kim DH, Iafrate F, Di Giulio L, Morini S. Impact of Whole-body CT screening on the cost-effectiveness of CT Colonography. Radiology 2009; 251: 156-165

65. Borden ZS, Pickardt, PJ, Kim DH, Lubner MG, Agriantonis DJ, Hinshaw JL. Bowel preparation for CT-Colonography: Blinded comparison of Magnesium citrate and sodium phosphate for catharsis. Radiology 2010; 254:138-144

66. Bakir B, Acunas B, Bugra D., Yamaner S, Asoglu O, Salmaslioglu A, Balik E. MR-Colonography after oral administration of Polyethylene Glycol_Electrolyte Solution . Radiology, 2009; 251:901-909

67. Achiam MP, Logager VB, Chabanova E, Eegholm B, Thomsen HS, Rosenberg J. Diagnostic accuracy of MR colonography with fecal tagging. Abd. Imag 2009; 34:483-490

68 Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, Valentini V, Gambacorta MA, Vecchio FM, Rizzo G, Coco C, Crucitti A, Ratto C, Bonorno L. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in the prediction of response after preoperative Chemotherapy and radiation therapy. Radiology 2009; 250:730-739

69. Dresen RC, Beets GL, Rutten HJT, Engelen SME, Lahaye MJ, Vliegen RFA, de Bruine AP, Kessels AGH, Lammering G, Beets-Tan RGH. Locally advanced Rectal Cancer: MR-Imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy: Part 1: are we able to predict tumor confoned to the rectal wall? Radiology 2009; 252:71-80

70. Kim SHK, Lee JM, Hong SH, Kim GH, Lee JY, Han KJ, Choi BI. Locally advanced Rectal Cancer: Added value of diffusion-weichted MR-imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. Radiology 2009; 253:116-125

71. Sun YS, Zhang XP, Tang L, Ji JF, Gu J, Cai Y, Zhang XY. Locally advanced Rectal Carcinoma with preoperative chemotherapy and radiation therapy.: Preliminary analysis of diffusion weighted MR Imaging for earlz detection of tumor histopathologic downstaging. Radiology 2009; 254:170-178

72. Lahaye MJ, Beets GL, Engelen SM, Kessels AGH, de Bruine AP, Kwee HWS, van Engelshoven JMA, van de Velde CJH, Beets-Tan RGH. Locally advanced Rectal Cancer: MR-Imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy: Part 2: What are the criteria to predict involved lymph nodes? Radiology 2009; 252:81-91

73. O'Neill, BDP, Salerno G, Thomas K, Tait DM, Brown G. MR vs CT imaging: low rectal cancer tumour delineation for 3-dimensional conformal radiotherapy. BJR, 2009; 82:509-513.

74. Pedrosa I, Lafornara M, Pandharipande PV, Goldsmith JD, Rofsky NM. Pregnant Patients suspected of having acute appendicitis: effect of MR imaging on negative laparotomy rate and appendiceal perforation rate. Radiology 2009; 250:749-757

75. van Randen A, Lameris W, Nio CY, Spijkerboer AM, Meier MA et al. Inter-observer agreement for abdominal CT in unselected patients with acute abdominal pain. Eur. Radiol Am J Gastroenterol 2009; 19:1394-1407.

Prof. Dr. Andrea Tannapfel



Institut für Pathologie der
Ruhr-Universität Bochum
BG Universitätsklinikum
Bergmannsheil

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum

andrea.tannapfel@rub.de
Tel.: +49 (234) 30248-00
Fax: +49 (234) 30248-09

Pathologie

- Entzündliche und neoplastische Ösophaguserkrankungen
- Barrett-Ösophagus und Barrett-Karzinom
- Gastritis und Magenkarzinom
- Dünndarmerkrankungen
- Karzinoide, Lymphome
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Kolorektales Karzinom und Vorstufen
- Stoffwechselerkrankungen der Leber
- Entzündliche/infektiöse Lebererkrankungen
- Lebertumoren
- Pankreasneoplasien
- Neue Klassifikationen

7 PATHOLOGIE

7.1 Ösophagus
7.1.1 Eosinophile Gastropathie
7.1.2 Barrettschleimhaut – was gibt es Neues?

7.2 Magen
7.2.1 Magenschleimhautpolypen: Wechselnde Häufigkeiten

7.3 Dünndarm
7.3.1 Einheimische Sprue

7.4 Kolon
7.4.1 Neuigkeiten zur Ätiologie der CED
7.4.2 Polyposis-Syndrome
7.4.3 Neues in der Behandlung kolorektaler Karzinome

7.5 Leber
7.5.1 Nicht-alkoholische Steatohepatitis: Was gibt es Neues?
7.5.2 Metabolisches Syndrom und HCC
7.5.3 Autoimmune Lebererkrankungen
7.5.4 Erkrankungen der Gallengänge

7.6 „Iatrogene Pathologie" im Gastrointestinaltrakt

7.7 Literatur

Gastroenterologische Pathologie 2010

Im Folgenden sind die 2009 publizierten, als relevant bewerteten Originalarbeiten zusammengefasst. Um zu konklusiven Darstellungen zu kommen, mussten teilweise ältere Arbeiten angeführt werden, was aber in der Literaturzusammenfassung kenntlich gemacht wurde. Die Bewertungen der Arbeiten sind subjektiv, von eigenen Erfahrungen geprägt und in den meisten Fällen wissenschaftlich abgesichert.

7.1 Ösophagus

7.1.1 Eosinophile Gastropathie

Eosinophile Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind histologisch gekennzeichnet durch eine Infiltration des Gewebes durch eosinophile Granulozyten. Dachte man früher, dass diese relativ neue entzündlich bedingte Krankheitsentität überwiegend Kinder und Jugendliche betrifft, weiß man heute, dass auch Erwachsene an Erkrankungen aus dem eosinophilen Formenkreis leiden können. Das Bild wird verkompliziert durch die Tatsache, dass es sich um eine den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffende Erkrankung handeln kann, jedoch nicht selten auch nur einzelne Organe, wie Ösophagus (eosinophile Ösophagitis) oder auch Kolon (eosinophile Kolitis), betroffen sein können. Die Symptome sind unspezifisch und umfassen im Ösophagus eine Dysphagie, im unteren Gastrointestinaltrakt abdominelle Beschwerden, Diarrhoen und Motilitätsstörungen bis hin zum Aszites. Oft – aber nicht immer – sind Allergien anamnestisch zu eruieren.

Das Verständnis wird weiterhin erschwert durch die nicht immer streng definierten Manifestationsformen, wobei lokalisierte Formen von generalisierten Formen mit Organbefall unterschieden werden. Die genauen Regulationsmechanismen der eosinophilen Granulozyten, die sich aus myeloischen Stammzellen im Knochenmark bilden und im Blut und Gewebe zirkulieren, sind noch nicht bis ins letzte Detail geklärt. Eine ganze Reihe regulatorischer Zytokine sind bekannt, so z.B. Interleukin 5, das von T-Helferzellen und Mastzellen gebildet wird. Mindestens 50% aller eosinophilen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts liegt eine allergische Genese zu Grunde. Hier wird ebenfalls über eine bedeutende Rolle von Interleukin 5 und weiteren Chemokinen diskutiert. In zwei Drittel der Fälle ist auch eine Eosinophilie im peripheren Blut nachweisbar. Eine ganze Reihe von Publikationen ist im Jahr 2009 zum Thema eosinophiler Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts erschienen, ohne allerdings den großen Erklärungsbedarf zu befriedigen.

Neues zur eosinophilen Ösophagitis (EE) (1)

Die eosinophile Ösophagitis, zunächst erstmalig 1977 beschrieben, hat in den vergangenen 30 Jahren zunehmend an Popularität gewonnen. Allerdings existiert erst seit 2007 ein definitiver Konsens zur Diagnostik und Therapie eosinophiler Ösophagitiden, hierüber wurde im letzten und vorletzten Gastro Update berichtet.

Ein gut lesbarer Review von Yan und Shaffer fasst die verschiedenen Mechanismen der Biologie und Pathogenese der EE zusammen (**1**). Interessanterweise sind die im Gastrointestinaltrakt zirkulierenden Eosinophilen nicht in der Lage, eigenständig eine inflammatorische Reaktion auszulösen. Sie werden dann aktiviert, wenn eine Degranulation einsetzt und multiple zytotoxische Agenzien freigesetzt werden. Erst nach der Ausschüttung kommt es zu einem lokalen Gewebsschaden und letztendlich zur Symptomatik.

Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber einer Refluxösophagitis ist schwierig, da eine eosinophile Infiltration des Ösophagus mit einer Refluxösophagitis assoziiert sein kann. Es muss also vom histologischen Bild her zwischen einer primären eosinophilen Ösophagitis und einer Eosinophilenvermehrung im Ösophagus z.B. bei einer Refluxösophagitis, einem Morbus Crohn, Infektionen oder Allergien differenziert werden. Im Gegensatz zum übrigen Gastrointestinaltrakt finden sich im normalen Ösophagus keine Eosinophilen. Man geht davon aus, dass durch lokale allergische Reaktionen, Infektionen oder lokal-toxische Wirkungen Eosinophile angelockt werden, im Ösophagus degranulieren und die Symptome der eosinophilen Ösophagitis verursachen. Diese äußern sich in einer Dysphagie und Schluckbeschwerden. Der genaue Mechanismus ist unklar. Man vermutet, dass die chronische Inflammation zur Fibrosierung der Mukosa und Submukosa führt, ohne dass allerdings eine relevante Fibrose histopathologisch nachweisbar ist.

Ursachen für die Symptome einer eosinophilen Ösophagitis (2,3)

Eine interessante Arbeit von Korsapati und Mitarbeitern zeigt, dass bei Patienten mit eosinophiler Ösophagitis eine selektive Dysfunktion der longitudinalen Muskelkontraktionen während der Peristaltik manometrisch feststellbar ist (2). Die Autoren konnten bei Patienten mit symptomatischer eosinophiler Ösophagitis, die unter Dysphagie litten, zeigen, dass die longitudinale Muskelschicht irregulär kontrahierte mit zum Teil schwächeren und asynchronen Kontraktionen. Die Autoren folgern aus ihren Daten, dass die longitudinale muskuläre Dysfunktion bei eosinophiler Ösophagitis die Dysphagie verursacht.

Die Biologie der eosinophilen Ösophagitis und die genetische bzw. hereditäre Assoziation wird in einem Review im Journal *Gastroenterology* von Rothenberg beschrieben (3). Besonders wird hier auf die Bedeutung der starken familiären Assoziation der eosinophilen Ösophagitis eingegangen. Etwa 10% der Eltern von Patienten mit eosinophiler Ösophagitis zeigen ösophageale Strikturen und 8% weisen eine bioptisch gesicherte eosinophile Ösophagitis auf. Zwillingsstudien legen ebenfalls eine genetische Ursache nahe.

Neues zur pathohistologischen Diagnostik (4)

Die Pathologie der eosinophilen Ösophagitis ist Gegenstand eines Kurz-Reviews von Odze, der betont, dass es differentialdiagnostische Schwierigkeiten zwischen einer Refluxösophagitis und den pathohistologischen Kennzeichen einer eosinophilen Ösophagitis gibt (4). Die bloße Vermehrung intraepithelialer Eosinophiler im Ösophagusepithel hat als unspezifisches Zeichen zu gelten und kann bei Refluxösophagitiden, Infektionen, einem Morbus Crohn oder auch in der Nachbarschaft von Tumoren vorkommen. Als weitere differentialdiagnostische Kriterien, neben der Eosinophilie, gelten eosinophile oberflächennahe Mikroabszesse, Zeichen der granulozytären

Degranulation und eine Eosinophilenvermehrung in den proximalen und distalen Ösophagusabschnitten. Odze betont, dass die Diagnose im engen klinisch, endoskopischen Kontext erfolgen sollte. Dieser Sichtweise wird uneingeschränkt zugestimmt.

Diagnostik der eosinophilen Gastropathie (5)

Die eosinophile Gastroenteritis oder eosinophile Enteritis sollte von der eosinophilen Ösophagitis streng getrennt werden. Außerhalb des Ösophagus finden sich regelhaft Eosinophile im gesamten Gastrointestinaltrakt. Daher ist es schwierig, eine eosinophile Gastroenteritis zu diagnostizieren. Generell muss zwischen primärer (idiopathischer) oder sekundärer eosinophiler Gastroenteritis unterschieden werden. Die sekundären Formen umfassen das Hypereosinophiliesyndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen oder auch eine Zöliakie neben einer Infektion mit Helicobacter pylori. Eine sekundäre Eosinophilie kommt z.B. bei medikamentös-toxischer Schleimhautschädigung oder bei der seltenen systemischen Mastozytose vor. Im Gegensatz zur eosinophilen Ösophagitis ist die eosinophile Gastroenteritis sehr selten, aktuelle epidemiologische Daten fehlen. Männer scheinen leicht zu überwiegen. Die sogenannte **Klein-Klassifikation** unterteilt die eosinophile Gastroenteritis in mukosale, muskuläre oder subseröse Krankheitsentitäten, abhängig von der Infiltrationstiefe und Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Gewebe, was gut mit der klinischen Präsentation korreliert. Etwa 58% der Fälle präsentieren sich als *mukosale Form* mit Erbrechen, Übelkeit, abdominellen Beschwerden und Diarrhoen bis hin zur Gastrointestinalblutung. 30% zeigen eine *Muskularis propria-Infiltration*, die Symptome der luminalen Obstruktion nach sich zieht. Die seröse oder subseröse, seltenste Form (13%) führt zu Aszites und Peritonitis. Dabei scheint eine periphere Bluteosinophilie variabel aufzutreten. In 25 bis 75% besteht eine atopische oder allergische Anamnese. Normalwerte für die Anzahl Eosinophiler im Gastrointestinaltrakt (Ausnahme Ösophagus) sind in der Literatur nicht angegeben. Normalerweise können im normalen terminalen Ileum bis hin zu 30 Eosinophile pro HPF gesehen werden. Histopathologisch ist nicht allein das Vorhandensein von Eosinophilen relevant. Wichtig ist die eosinophile Destruktion der intestinalen Krypten oder der Magendrüsen, nur hier ist es zur Degranulation der Eosinophilen gekommen – mit entsprechendem Krankheitswert. Die **eosinophile Kolitis** wird in primäre (idiopathische) oder sekundäre Formen unterteilt. Die primäre eosinophile Kolitis (auch allergische Kolitis genannt) wird in atopische und nicht atopische Varianten unterteilt. Es bestehen zwei Altersgipfel (Kinder und Erwachsene). Im Gegensatz zur eosinophilen Gastroenteritis scheint die eosinophile Kolitis nicht IgE-vermittelt zu sein, wobei der genaue immunologische Mechanismus noch nicht verstanden ist. Ältere Patienten zeigen unspezifische Symptome, Diarrhoen, allerdings auch Obstipationen sind beschrieben. Ein diagnostisches Kriterium ist das Ansprechen auf Cortison.

Ein weiterer Review zur eosinophilen Kolitis beschreibt die Abgrenzung dieser Entität von der eosinophilen Gastroenteritis (5). Generell werden drei diagnostische Kriterien genannt, wobei die periphere Bluteosinophilie in etwa 25% der Patienten fehlen kann. Neben der peripheren Eosinophilie gelten die segmentale eosinophile Infiltration des Gastrointestinaltraktes und funktionelle Symptome als diagnostisch wegweisend. Auch dieser Review weist auf die Schwierigkeiten der nicht existenten Normwerte für eosinophile Granulozyten im Gastrointestinaltrakt hin. In diesem Zusammenhang soll nochmals betont

werden, dass bei einer eosinophilen Kolitis, die differentialdiagnostische Abklärung gegenüber einer parasitären Infektion, medikamentös induzierter Kolitis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen erfolgen muss.

Kommentar: Wie bereits in den vergangenen Jahren nimmt die eosinophile Ösophagitis einen hohen Stellenwert ein. Die Erkrankung nimmt zu, die klinische Aufmerksamkeit ist gestiegen. Experten führen den Inzidenzanstieg nicht nur auf die zunehmenden Publikationen zurück. Die Ätiologie ist nach wie vor unklar. Erstmalig wird in einer experimentell aufwändigen Studie die Dysphagie ätiologisch als asynchrone und verzögerte Kontraktion der longitudinalen Muskelschicht des Ösophagus erklärt. Goldstandard der Diagnostik ist die Biopsie, die eine signifikante Vermehrung eosinophiler Granulozyten im Ösophagus zeigt (mehr als 15 bzw. 20 eosinophile Granulozyten pro HPF). Stufenbiopsien im Ösophagus sind wünschenswert, falls die Symptome der Dysphagie im Vordergrund stehen und ein typisches endoskopisches Bild vorliegt. Allerdings sollten immer differentialdiagnostische Überlegungen zur Abgrenzung einer Refluxösophagitis (eventuell zusätzlich bestehend) im klinisch endoskopischen Kontext erfolgen. Nach wie vor ist eine immunhistochemische Zusatzuntersuchung zur sicheren differentialdiagnostischen Abgrenzung oder zur Diagnosesicherung einer eosinophilen Ösophagitis nicht notwendig.

7.1.2 Barrettschleimhaut – was gibt es Neues? (6,7)

Auch in diesem Jahr sind multiple Publikationen zur Diagnostik und Therapie der Barrettschleimhaut bzw. zum Adenokarzinom des distalen Ösophagus erschienen. Neben allgemeinen Review-Artikeln über die Barrettschleimhaut, ihre Diagnostik und die Möglichkeit der malignen Transformation (**6**), bestimmt die Diskussion um die Definition einer Barrettschleimhaut das publikatorische Geschehen. Unstrittig sind die histologischen Kennzeichen einer Refluxösophagitis, die von mehreren Pathologen hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit ausgewertet wurden. In dem Artikel von Fiocca und Mitarbeitern wird herausgearbeitet, dass die Basalzellhyperplasie, die Elongation der plattenepithelialen Papillen, intraepitheliale Eosinophile, Neutrophile und Entzündungszellen sowie Nekrosenerosionen und eine Verbreiterung der Interzellularbrücken die typischen Kennzeichen einer Refluxerkrankung darstellen (7). Die Kappa-Werte dieser histologischen Kennzeichen geben eine gute Interobserver-Reproduzierbarkeit unter Pathologen wieder. Die Konsequenz der Refluxösophagitis, die Barrettschleimhaut, ist Gegenstand mehrerer, eher pessimistisch anmutender Veröffentlichungen, was die Überlebensraten nach Diagnose einer Barrettschleimhaut bzw. eines Barrettkarzinoms angeht.

Neue Daten zur Prognose einer Barretterkankung (8)

Auf dem amerikanischen Gastroenterologenkongress wurde am 26. Oktober 2009 eine Auswertung der letzten 30 Jahre vorgestellt, die die Überlebensraten von Barrettschleimhaut-Patienten von Olmsted County, Minnesota dokumentiert (8). Die Autoren identifizierten 366 Patienten, im Durchschnitt 63 Jahre alt, 62% Frauen, 28% Männer, bei denen eine Barrettschleimhaut im Zeitraum 1977 bis 2006 diagnostiziert wurde. Die Überlebensraten und Todesursachen wurden mit denen der Normalbevölkerung verglichen. Die *overall survival rate* 10 Jahre nach Diagnose einer Barrettschleimhaut war 68%, wobei 28% der Patienten aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen, 7% aufgrund Demenz und weitere 7% aufgrund eines Ösophaguskarzinoms verstarben. Die

Überlebensraten dieser Gruppe waren vergleichbar und nicht signifikant unterschiedlich gegenüber der Kontrollgruppe von 2.000 zensierten US-Bürgern. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, die noch nicht voll publiziert sind, dass die Diagnose einer Barrettschleimhaut im Vergleich zur übrigen Population kein größeres Risiko des Versterbens mit sich bringt.

Kommentar: Hier sind sicherlich weitere, insbesondere auch prospektive Studien nötig, um diese kühnen Daten zu validieren.

Neue Daten zur Prognose des Barrettkarzinoms (9)

Eine weitere Analyse von Cooper et al. verglich das „andere Ende" des Barrettspektrums. Die Autoren untersuchten in einer populationsbasierten retrospektiven Analyse eine 8 Jahre umfassende Kohorte (1991-2002) der SEER-Datenbasis (9). Die Autoren identifizierten 2.754 Patienten, die an einem Barrettkarzinom litten, allerdings lediglich 31% in einem Frühstadium. Eine vorhergegangene Endoskopie wurde nur bei 11,5 der Patienten durchgeführt, eine Refluxösophagitis fand sich lediglich bei 22,4%, eine Barrettschleimhaut bei 8% der Patienten. Die Autoren konnten zeigen, dass die vorhergehende Diagnose einer Barrettschleimhaut signifikant häufiger bei den Patienten vorlag, bei denen ein Frühkarzinom diagnostiziert wurde, darüber hinaus wiesen diese Patienten eine längere Überlebenszeit auf. Auch die Diagnose einer Refluxösophagitis war signifikant häufiger mit einem frühen Karzinomstadium assoziiert. Interessanterweise zeigte sich keine Assoziation des Jahres der Diagnosestellung mit dem Stadium der Erkrankung oder der Überlebenszeit. Die Autoren schlussfolgern enttäuscht aus ihren Daten, dass es trotz der Entwicklung von Überwachungsprogrammen nicht möglich war, während des untersuchten Zeitraums eine Verbesserung der Detektionsrate bzw. der Prognose durch die Kontrollendoskopien zu erreichen.

Kommentar: Auch hier sollten prospektive Daten zur endgültigen Bewertung führen. Die pessimistische Schlussfolgerung aus den SEER-Daten wird nicht geteilt.

Wann ist ein Barrett ein Barrett? Definition einer Barrettschleimhaut (**10**,11)

Neben diesen enttäuschenden Ergebnissen zur Überwachung bzw. Diagnostik einer Refluxösophagitis und Barrettschleimhaut geht der Streit um die korrekte Definition einer Barrettschleimhaut weiter, die bisher weltweit unterschiedlich ist. Nach wie vor ist in Amerika und in Deutschland die Barrettschleimhaut definiert als Becherzellmetaplasie, während einige Länder, besonders Großbritannien und Japan, diese Kriterien verlassen haben und hier das endoskopische Bild gilt. Zylinderepithel ist ausreichend, Becherzellen („intestinale Metaplasie") werden nicht mehr gefordert.

In mehreren Publikationen des Jahres 2009 werden die *Pros* und *Cons* dieser Definitionsänderung diskutiert. Aus den Daten der Literatur und aus eigener Beobachtung fehlen Becherzellen bei pädiatrischen Patienten mit endoskopisch nachweisbarer Barrettschleimhaut. Darüber hinaus korreliert die Anzahl der Becherzellen mit der Länge des Zylinderepithelabschnitts des Ösophagus, hier ist ein *sampling error* nicht selten. Pathohistologisch müssen die Becherzellen gegenüber Pseudobecherzellen abgegrenzt werden. Eine gewisse Dynamik bezüglich des Vorhandenseins der Becherzellen im Rahmen einer Barretterkrankung ist ebenfalls in der Literatur beschrieben (**10**). In

mehreren Studien wird deutlich, dass auch eine Barretschleimhaut ohne Becherzellen zur Karzinomentstehung prädisponiert (11). Aus klinischer Sicht tritt immer dann ein Problem auf, wenn eine eindeutige Zylinderepithel-metaplasie endoskopisch vorliegt, histologisch jedoch keine Becherzellen gefunden werden.

Nicht becherzelltragendes Zylinderepithel ist auch genetisch nicht „normal" (12)

Molekulare Daten weisen darauf hin, dass selbst in Metaplasien ohne Becherzellen chromosomale Anomalien und genetische Instabilitäten vorliegen. Liu und Mitarbeiter untersuchten 68 Patienten mit Zylinderepithel-metaplasien des distalen Ösophagus, 22 von ihnen zeigten keine Becherzellen, 46 zeigten eine Barrettschleimhaut nach klassischer Definition mit Becherzellen (12). Die Autoren konnten zeigen, dass DNA-Abnormalitäten in beiden Gruppen gleich verteilt waren und dass keine signifikanten Unterschiede des DNA-Labelling-Indexes zwischen beiden Gruppen bestanden. Obwohl es sich um wenige Patienten handelt und DNA-Gehalts-veränderungen auch entzündliche Veränderungen widerspiegeln können, deutet diese Arbeit darauf hin, dass Zylinderepithelmetaplasien mit oder ohne intestinale Metaplasien bereits genetische Alterationen aufweisen, die zu Veränderungen des DNA-Gehalts führen. Allerdings wissen wir aus Untersuchungen z.B. bei Patienten mit chronischer Pankreatitis, dass hier eine chromosomale Instabilität oder Mutationen nicht gleichbedeutend mit Malignität sind. Dennoch deuten die Daten darauf hin, dass auch eine bloße Refluxösophagitis bzw. Zylinderepithel im distalen Ösophagus bereits eine genetische „Unruhe" besitzt. In der Literatur existieren nur wenige Arbeiten, die Becherzellen im Rahmen einer Adenokarzinomerkrankung des distalen Ösophagus beschrieben haben. Doch geht die Tendenz dahin, dass größere Tumoren häufiger Becherzellen an ihrem Rand aufweisen. Die Rate nachweisbarer Becherzellen schwankt zwischen 30 und 100%, wobei der überwiegende Anteil der Studien deutlich weniger als 50% der Patienten identifiziert, die ein Barrettkarzinom mit intestinaler Metaplasie (Becherzellen) in der Karzinomumgebung aufweisen.

Tumorbiologisch gilt es als relativ unwahrscheinlich, dass Becherzellen als hochdifferenzierte Zellen direkt zur Karzinomentstehung prädisponieren. Vielmehr wird heute davon ausgegangen, dass nicht nur im Magen, sondern auch im Ösophagus die Becherzelle als **Indikatorläsion** zu verstehen ist. Unabhängig von der gewählten Definition sollten alle Zylinderepithel-metaplasien des distalen Ösophagus biopsiert werden. Finden sich zusätzlich Becherzellen, ist von einem Risiko der malignen Transformation von 0,5% pro Jahr pro Person auszugehen (Daten aus der alten Definition der Barrettschleimhaut). Finden sich keine Becherzellen, endoskopisch jedoch eine Zylinderzellmetaplasie, ist von einer Risikoerhöhung im Vergleich zur Normalbevölkerung auszugehen – allerdings wohl geringer als jährlich 0,5%. Letztendlich sollte die Diagnose einer Barrettschleimhaut als kliniko-pathologische Definition maßgeblich auf dem endoskopischen Bild beruhen. Unstrittig ist, dass Zylinderepithelmetaplasien plus Becherzellen ein erhöhtes Entartungsrisiko besitzen. Auch hier sind dringend prospektive Studien zur Entartungshäufigkeit von „Barrettschleimhaut" mit und ohne Becherzellen notwendig.

Biomarker für die neoplastische Progression einer Barrettschleimhaut (13,14)

Zwei Studien beschäftigen sich mit Biomarkern, die eine neoplastische Progression der Barrettschleimhaut anzeigen können. Wang und Mitarbeiter untersuchen das Methylierungsmuster von p16 und APC und können zeigen, dass beide Gene, p16 und APC bei Hypermethylierung mit einem erhöhten Risiko der Progression zu hochgradigen intraepithelialen Neoplasien oder Karzinomen assoziiert sind (13). Eine weitere Analyse von Sikkema und Mitarbeitern an 27 Patienten mit Barrettösophagus und histologisch nachgewiesener Progression zu hochgradigen intraepithelialen Neoplasien werden mittels *Flow*-Zytometrie, Ki67 (MiB1) und p53-Immunhistochemie analysiert (14). Die Autoren können zeigen, dass eine p53-Überexpression und zu einem geringeren Ausmaß eine Ki67-Überexpression als Prädiktionsmarker für eine neoplastische Progression der Barrettschleimhaut gesehen werden können.

Kommentar: Beide Studien fußen auf relativ wenigen Patienten, die mit aufwändigen molekularbiologischen Methoden untersucht wurden. Die Analyse der Promotormethylierung an paraffineingebetteten Gewebeproben erscheint schwierig, eine Mikrodissektion ist in beiden Studien offenbar nicht durchgeführt worden. Die Analyse von Proliferationsmarkern (Ki67) gestaltet sich auch aus eigener Erfahrung schwierig, da hier keine eindeutigen Cut off-Werte zu evaluieren sind. Die Grenzwerte der analysierten Marker wurden retrospektiv nach Analyse des Gesamtkollektivs festgelegt. Auch wenn Biomarker dringend notwendig sind, erlauben die beiden Studien nicht, Promotormethylierungsanalysen oder Immunhistochemie als valide Parameter zu empfehlen. Endoskopische Überwachung und solide intraepitheliale-Neoplasie-Diagnostik am HE-Schnitt sind und bleiben Goldstandard.

Radiofrequenzablation der Barrettschleimhaut: Neues in 2009 (15)

Die bereits im letzten Jahr vorgestellte Studie der Radiofrequenzablation (RFA) der Barrettschleimhaut hat gezeigt, dass durch die Ablation der Barrettschleimhaut durch diese Radiofrequenztherapie eine neoplastische Progression verhindert werden kann (15). Obwohl diese Studie mehrfach kommentiert wurde, hält sich eine generelle Skepsis, da die erfolgreiche Ablation vom initialen Schweregrad der Barrettschleimhaut abhing. Die Studie konnte zeigen, dass bei Patienten, die eine niedriggradige intraepitheliale Neoplasie aufwiesen, eine komplette Eradikation in 90,5% erreicht werden konnte, bei *high grade-IN* lediglich 81%.

Kommentar: Die Frage, in wieweit Patienten mit einer niedriggradigen intraepithelialen Neoplasie, die ein Karzinomrisiko von weniger als 1% pro Patientenjahr aufweisen, überhaupt therapiert werden sollten, bleibt unbeantwortet. Darüber hinaus bleibt die Frage, ob nicht-neoplastische Barrettschleimhaut abladiert werden sollte, ebenfalls ungeklärt. Letztendlich konnte die Studie jedoch zeigen, dass die Gefahr des epithelialen Überwachsens offensichtlich jahrelang überschätzt wurde. Wie bereits im letzten Gastro Update diskutiert, war kein signifikanter Unterschied zwischen der Biopsiegruppe und der RFA-Gruppe im „epithelial overgrowth" der sog. buried glands zu verzeichnen. Darüber hinaus konnte in keinem Fall eine intraepitheliale Neoplasie nachgewiesen werden.

***Buried glands*: seltener als gedacht?** (16)

In einer weiteren Studie von Pouw und Mitarbeitern, die 22 Patienten untersuchten (16), die eine Radiofrequenzablationstherapie für Barrettschleimhaut mit Frühkarzinom oder hochgradigen intraepithelialen Neoplasien erhielten, konnte gezeigt werden, dass keine genetischen Abnormalitäten oder *buried glands* nachweisbar waren. Letztendlich scheint damit die Frage der Gefährlichkeit der sog. *buried glands* überschätzt.

Kommentar: Als Fazit bleibt festzuhalten, dass, wenn eine Therapieindikation von Barrettschleimhaut mit IN besteht, die RFA eine sichere Therapieform darstellt, wobei die *buried glands* offenbar in ihrer Bedeutung überschätzt wurden. Bei jedem therapeutischen Verfahren, inkl. der (diagnostischen/ therapeutischen) Mukosektomie, kommt es zu Regenerationsphänomenen, die letztlich zum Barrettrezidiv oder auch zum *epithelial overgrowth* führen können.

Warum versagt endokopischer Ultraschall? (17)

Die Frage, welche Tumoren einer endoluminalen Therapie zugänglich sind, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Unstrittig ist, dass eine endoskopische Mukosaresektion bei den Patienten in Frage kommt, die ein intramukosales Barrettkarzinom aufweisen. Intramukosale Karzinome zeigen ein geringes Risiko von Lymphknotenmetastasen und können daher endoluminal therapiert werden. Endoskopischer Ultraschall wird benutzt, um oberflächliche Barrettkarzinome zu stagen. Eine Studie von Mandal und Mitarbeitern geht der Frage nach, welche histopathologischen Faktoren möglicherweise den endoluminalen Ultraschall beeinflussen können (17). Sie analysierten 35 Patienten mit intramukosalen Adenokarzinomen, die durch endoskopische Mukosaresektion therapiert wurden. Ein *overstaging* durch endoskopischen Ultraschall trat dann auf, wenn eine Duplikation der Muskularis mukosa, fragmentiert oder linienförmig, nachweisbar war. Diese Patienten wurden häufig als Submukosakarzinome durch den endoskopischen Ultraschall fehlgedeutet. Darüber hinaus führte eine größere Tumordicke ebenfalls zu einem *overstaging*. Die Autoren unterstreichen mit ihren Daten die Bedeutung der unterschiedlichen morphologischen Wachstumsformen der frühen Barrettkarzinome und die Fehlermöglichkeiten, die hier durch endoskopischen Ultraschall entstehen. Da es sich dabei um „systemimmanente", d.h. sehr häufige tumorbiologische Phänomene handelt, sollte hier das „*overstaging*" immer mit in Betracht gezogen werden.

Neue Daten zur Pathophysiologie der Barrettentstehung (18)

Eine interessante Arbeit von Clarke und Mitarbeitern beschäftigt sich mit unterschiedlichen Säurearealen des Magens in Abhängigkeit von den aufgenommenen Mahlzeiten (18). Die Autoren führten eine hochauflösende Ösophagus-pH-Manometrie an 15 gesunden Probanden durch, wobei unterschiedliche Elektroden entlang des gastroösophagealen Übergangs und Magens positioniert wurden. Erwartungsgemäß zeigte der distale Magen einen Aziditätsabfall während einer Mahlzeit, überraschenderweise jedoch die Kardia einen Anstieg der Azidität. Die Kardia konnte von den Autoren als sauerstes Areal postprandial identifiziert werden. Diese Studie zeigt erneut, dass die sog. Säuretasche der Kardia unmittelbar postprandial die Quelle des sauren Refluxes im distalen Ösophagus sein könnte. Die Entstehung der Barrettschleimhaut erhält hiermit eine weitere pathophysiologische Erklärung.

7.2 Magen

7.2.1 **Magenschleimhautpolypen: Wechselnde Häufigkeiten** (19)

Die Nomenklatur von Magenpolypen wird in der Literatur nicht einheitlich gehandhabt. Am häufigsten galt früher der hyperplastische Polyp, meistens im Korpus lokalisiert. In 20-25% der Fälle waren diese hyperplastischen Polypen multipel mit einen Durchmesser < 1,5 cm. Atypien innerhalb dieser hyperplastischen Polypen sind selten und müssen differentialdiagnostisch von Regenerationsphänomenen differenziert werden. Die in der Literatur beschriebenen „malignen Anteile" hyperplastischer Magenpolypen könnten koexistierende Karzinome repräsentieren, die in 8-9% der Patienten mit hyperplastischen Polypen vorkommen können, insbesondere in Hochinzidenzgebieten.

Während früher Fundusdrüsenpolypen relativ selten waren, nimmt ihre Häufigkeit unter lang dauernder PPI-Therapie zu. Sie treten multipel im Fundus, aber auch im Korpus auf. Eine Assoziation zu kolorektalen Karzinomen wurde früher postuliert, ist heute allerdings nicht mehr validierbar. Patienten mit FAP zeigen häufig sog. Fundusdrüsenpolypen (19). Fundusdrüsenpolypen sind potenziell reversible Läsionen, zeigen keine Geschlechterdisposition und sind wie beschrieben hinsichtlich ihrer Inzidenz deutlich zunehmend. Neoplastische Polypen wie Adenome, Karzinoide oder gastrointestinale Stromatumoren sind histologisch definiert und bieten keine differentialdiagnostischen Probleme. Tumorartige Läsionen oder Pseudotumoren, wie die Lipidinseln (in der Literatur z.T. als Xanthelasmen bezeichnet) oder inflammatorische fibröse Polypen, sind auch histologisch klar definiert und bieten differentialdiagnostisch ebenfalls keine Schwierigkeiten.

Aktuelle Daten zur Häufigkeit der Polypen im Jahr 2009 (20)

Die Häufigkeit von sog. Magenpolypen wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Eine aktuelle Arbeit von Carmack und Mitarbeiter re-evaluiert 121.564 obere Intestinoskopien, die von April 2007 bis März 2008 in einer Datenbank hinsichtlich ihrer diagnostischen Ausbeute dokumentiert waren (20). Bei etwa 78.000 dieser Patienten wurde eine Magenbiopsie entnommen, wobei offensichtlich eine Matrixdiagnostik (Antrum, Korpus, Z-Linie) nicht in allen Fällen durchgeführt wurde. Die Prävalenz von Magenpolypen in dieser Population lag bei 6,35%. 77% zeigten Fundusdrüsenpolypen, 17% hyperplastische Polypen oder eine polypoide foveoläre Hyperplasie, 0,69% Adenome und 0,1% inflammatorische fibröse Polypen. Maligne Tumoren wurden in etwas mehr als 2% gefunden. Keine der benignen Magenpolypen (Fundusdrüsenpolypen, hyperplastische Polypen, foveoläre Hyperplasie) zeigte eine Assoziation mit Helicobacter pylori-Infektion. Wurden Polypen abgetragen, so zeigten sich intestinale Metaplasien in 52,2%, Karzinoide (Karzinoid Typ 1) in nahezu 30%, in 20% Xanthome (Lipidinseln) und in lediglich 13% der Fälle Adenokarzinome. Interessanterweise waren Adenome sehr selten mit synchronen Adenokarzinomen assoziiert.

Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass die Prävalenz von Fundusdrüsenpolypen in dieser Population deutlich höher als erwartet ausfiel und führen diesen Inzidenzanstieg auf die weit verbreitete Medikation mit Protonenpumpeninhibitoren zurück. Helicobacter pylori-assoziierte Läsionen scheinen deutlich seltener zu sein als erwartet – was die Autoren als Erfolg der konsequenten Helicobacter pylori-Eradikation werten.

Kommentar: Es handelt sich um die bisher größte Studie über Magenpolypen, die die tägliche Beobachtung unterstützt, dass Fundusdrüsenpolypen eine Inzidenzzunahme aufweisen. Die in der Literatur immer wieder diskutierten „Dysplasien" innerhalb dieser Fundusdrüsenpolypen waren sehr selten, lediglich in 9 von 6.065 Patienten vorhanden, 3 von ihnen zeigten eine familiäre Polyposis (FAP). 12% der Patienten zeigten eine Helicobacter pylori-Infektion (durch die Biopsie gesichert). Eine Assoziation von hyperplastischen Polypen oder auch Fundusdrüsenpolypen mit HP zeigt sich nicht. Eine Indikatorfunktion für kolorektale Karzinome besteht nicht. Geht man von einer Biopsierate in den Vereinigten Staaten von 40-60% im Rahmen oberer Intestinoskopien aus, wird kalkuliert, dass die Prävalenz von Magenpolypen bei 2,5% der Allgemeinbevölkerung liegt. Weitere Analysen sind notwendig, um eine ätiologische Bedeutung der PPI-Therapie weiter zu validieren.

Neue Konzepte zum Management von Patienten mit Magenpolypen (21)

Eine Übersichtsarbeit gibt Empfehlungen, wie mit Magenpolypen umzugehen ist. Die Autoren um Carmack und Mitarbeiter gehen davon aus, dass bei einem von vier Patienten, bei denen eine Magenbiopsie durchgeführt wird, ein Magenpolyp vorliegt (**21**). Auch hier wird von unterschiedlichen Raten von Adenomen und Adenokarzinomen berichtet, vergleicht man östliche bzw. asiatische und westliche Populationen. Die Autoren dieser Übersichtsarbeit gehen darüber hinaus davon aus, dass momentan sog. Fundus- oder Korpusdrüsenpolypen am häufigsten Ursache von endoskopisch sichtbaren Polypen sind. Am zweithäufigsten sind hyperplastische Polypen, die vorwiegend im Antrum lokalisiert sind. Die Autoren bestätigen die klinische Erfahrung, dass ihre Häufigkeit abnimmt, in Analogie zur Helicobacter pylori-Infektion. Die Autoren weisen darauf hin, dass bei Polyposis-Syndromen nicht selten Indikatorläsionen im Magen nachweisbar sind. Im Besonderen wird hier die juvenile Polyposis erwähnt. Auch beim Peutz-Jeghers-Syndrom sowie der Cowden-Disease werden häufig hyperplastische Magenpolypen gefunden. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass die juvenile Polyposis mit einem Risiko der Magenkarzinomentstehung von etwa 15-20% einhergeht. Hier sollten zur Überwachung Endoskopieintervalle von 1-2 Jahren gewählt werden. In etwa 16% der Fälle aller oberen Instestinoskopien wird endoskopisch ein Polyp gesehen, histologisch jedoch kein morphologisches Korrelat angegeben. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass hier der pathohistologische Befund auf das Fehlen eines morphologischen Korrelates hinweisen sollte, ist zu unterstreichen. Mögliche morphologische Korrelate eines endoskopisch sichtbaren Polypens sind Mukosafalten, ein Lamina propria-Ödem, eine foveoläre Hyperplasie oder prominente Lymphfollikel, die häufig bei HP-Infektionen gesehen werden.

Neue Zahlen zu Barrett und Helicobacter pylori (13)

Auch in diesem Jahr ist ein Review erschienen, der eine Meta-Analyse zur Koinzidenz der Helicobacter pylori-Infektion und Barrettschleimhaut präsentiert (13). Die Autoren um Wang und Kollegen identifizierten 519 Zitationen in den gängigen Datenbanken. 12 Fallkontrollstudien wurden ausgewählt, die die Prävalenz von Helicobacter pylori bei Barrettschleimhaut (N=550) und Kontrollen analysierten. Von diesen 12 Studien korrelierten drei die Prävalenz von Helicobacter pylori und verglichen sie mit gesunden Kontrollen (Blutspender), neun Studien fußten auf einer Kontrollgruppe, die aus Patienten mit unauffälliger Endoskopie bestand.

Die Autoren konnten zeigen, dass in diesen Analysen die Prävalenz einer Helicobacter pylori-Infektion signifikant geringer bei Patienten mit Barrettschleimhaut war als in endoskopisch unauffälligen Kontrollen. Allerdings existiert auch hier eine extreme Heterogenität innerhalb der Studien. In Studien, die gesunde Blutspender als normale Kontrollen analysierten, zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Helicobacter pylori-Infektion und Barrettschleimhaut. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass Helicobacter pylori und Barrettschleimhaut eine inverse Korrelation aufweisen, wenn mit endoskopisch normaler Schleimhaut verglichen wird. Dieser Zusammenhang besteht nicht, werden gesunde Blutspender analysiert. Die Autoren schlussfolgern, dass ihre Meta-Analyse erneut zeigt, dass die Daten zu diesem Zusammenhang extrem heterogen sind. Eine genaue positive oder negative Assoziation sei bisher nicht nachweisbar. Sie fordern hochqualitative prospektive Fall-Kontrollstudien mit altersgleichen Kollektiven, die endoskopisch kontrolliert sind.

Kommentar: Eine erneute Meta-Analyse, die keine endgültige Antwort zum Zusammenhang einer möglicherweise protektiven Wirkung einer Helicobacter pylori-Infektion und dem Entstehen einer Barrettschleimhaut gibt. Die Autoren weisen zu Recht auf die extreme Studienheterogenität hin. Diese Heterogenität wird sich fortsetzen, insbesondere dann, wenn unterschiedliche Definitionen der Barrettschleimhaut, wie in den Studien üblich, beibehalten werden. Interessant und wirklich neu ist die Beobachtung, dass offensichtlich die korrelierende Untersuchung von Helicobacter pylori-Patienten und gesunden Blutspendern hier nicht zielführend ist. Auch gesunde Blutspender weisen zu einem nicht unerheblichen Prozentsatz asymptomatische Helicobacter pylori-Infektionen auf. Die Autoren gehen nicht auf die unterschiedlichen Virulenzfaktoren von Helicobacter pylori ein. Darüber hinaus scheint eine große geographische Varianz zu bestehen, denn eine starke negative Assoziation zwischen Helicobacter pylori und Refluxösophagitis wird prädominant in Hochinzidenzgebieten von Helicobacter pylori gesehen (asiatische Kollektive). Eine Differenzierung zwischen korpus- und antrumdominanter Gastritis wird in den Studien meist ebenfalls nicht vorgenommen. Der Übergang der Helicobacter pylori-Kolonisierung bei lang dauernder Infektion vom Antrum ins Korpus führt zu einer reduzierten Wasserstoffionen-Konzentration, was möglicherweise bei den virulenten Cag-A-Stämmen zu einer deutlicheren Entzündung mit Atrophie im Magenkorpus führt. Zusammenfassend eine erneute Meta-Analyse, die lediglich dann eine inverse Korrelation von Helicobacter pylori und Barrettschleimhaut errechnet, wenn endoskopisch normale Kontrollen miteinander verglichen werden. Daher ist die Schlussfolgerung der Autoren in vollem Umfang zu unterstützen, dass erneut qualitativ hochwertige Studien zu diesem Zusammenhang notwendig sind.

Zusammenhang von Magenkarzinomen mit einer EBV-Infektion (22)

Eine zweite Meta-Analyse befasst sich mit der Prävalenz von Epstein-Barr-Virus (EBV)-positiven Magenkarzinomen (22). Seit Jahren ist bekannt, dass sich EBV in einem geringen Anteil von Magenkarzinomen nachweisen lässt, in verschiedenen Studien beträgt der Anteil zwischen 2 und 16%. In EBV-positiven Magenkarzinomen enthalten nahezu alle Karzinomzellen EBV-DNA-Bestandteile. Diese Beobachtung führt zur Hypothese, dass bei diesen Karzinomen die Tumorzellen von einer einzelnen EBV-infizierten Zelle abstammen und ihr EBV-Genom während der malignen Transformation und Proliferation beibehalten. Darüber hinaus wird EBV in der seltenen

histologischen Entität des undifferenzierten lymphoepithelialen Magenkarzinoms nachgewiesen, in der Literatur auch als medulläres Magenkarzinom bezeichnet. In einem Review von Murphy und Mitarbeiter wurden 70 publizierte Studien zusammengefasst die insgesamt 15.952 Patienten mit Magenkarzinomen mit EBV-Infektion untersuchten.

Die Prävalenz von EBV-positiven Magenkarzinomen in dieser Meta-Analyse beträgt 8,7%, wobei Männer doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen. Dem Review ist weiter zu entnehmen, dass Tumoren in der Kardia und im Korpus doppelt so häufig EBV-positiv sind wie Karzinome im Antrum. Insbesondere in sog. Magenstumpfkarzinomen findet sich eine vierfach erhöhte Prävalenz von EBV. Bei über 90% der sog. *Lymphoepithelioma like carcinoma* wird EBV gefunden. Interessanterweise berechneten die Autoren keine geographischen Unterschiede der EBV-Prävalenz, verglich man Kollektive aus Asien, Europa oder Amerika. Die Autoren schlussfolgern aus ihrer Meta-Analyse, die ausschließlich Studien einschloss, die EBV in einer hochqualifizierten und validen Methodik analysierten (In-situ-Hybridisierung), dass EBV-positive Magenkarzinome als gesonderte Entität aufzufassen sind, da sie hinsichtlich der Geschlechterdisposition, der anatomischen Lokalisation und ihrer Bevorzugung der Magenstumpfkarzinome als eigene Entität zu betrachten sind.

Kommentar: Diese Meta-Analyse zeigt deutlich, dass offensichtlich ein, wenn auch geringer Anteil der Magenkarzinome (zwischen 8 und 10%), EBV-assoziiert ist. Insbesondere lymphoepitheliale Karzinome zeigen eine nahezu 100%-ige Assoziation mit einer EBV-Infektion. Der genaue Mechanismus, wie EBV zur Magenkarzinomentstehung prädisponiert, ist bisher unbekannt, auch der Review enthält lediglich in der Diskussion einzelne spekulative Ansätze. Interessant in diesem Zusammenhang ist, dass offensichtlich keine Assoziation zur möglichen Immuninkompetenz der jeweiligen betroffenen Patienten zu bestehen scheint. Lediglich die Tatsache, dass EBV vierfach häufiger in Magenstumpfkarzinomen nachweisbar ist, lässt hier auf eine gewisse lokale Immunintoleranz schließen. Die Autoren diskutieren hier eine mögliche ätiologische Rolle eines Gallereflux bei Patienten mit Magenstumpfkarzinom. Möglicherweise wird durch den Reflux von Gallensäuren und Pankreassaft EBV aus normalen epithelialen Zellen durch Entzündungsmediatoren freigesetzt bzw. durch eine Fusion mit infizierten B-Zellen hier eine EBV-Infektion von normalen Epithelzellen induziert. Die Schlussfolgerung, dass weitere epidemiologische Studien notwendig sind, ist zu unterstützen. Allerdings erscheint die bloße epidemiologische Deskription in diesem Zusammenhang nicht weiter zielführend, da tumorbiologische Daten zum Mechanismus hier dringend notwendig wären.

Aktuelles zur Korrelation von Pathohistologie und Prognose (23)

Eine weitere retrospektive Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob sich Magenkarzinome aus Hoch- und Niedrigrisikoregionen hinsichtlich Pathohistologie und Prognose voneinander unterscheiden (23). Die chirurgische Datensammlung vergleicht 829 Patienten einer Hochinzidenzregion Italiens (Toskana) mit 143 Patienten aus einer Niedriginzidenzregion im Süden des Landes. Es handelt sich um eine multivariate Analyse mit einer medianen Follow up-Zeit von 56 (± 57) Monaten. Marelli und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Magenkarzinome diffusen Typs nach Laurén, ein jüngeres Patientenalter und fortgeschrittene Tumorstadien sowie eine ausgedehntere Lymphadenektomie signifikant häufiger in Niedriginzidenzregionen vorkamen. Darüber

hinaus zeigten Patienten dieser Niedriginzidenzregionen eine signifikant verkürzte Überlebenszeit. Die multivariate Analyse zeigte demzufolge, dass die geographische Region als signifikanter Prognosefaktor berechnet werden kann. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass unterschiedliche Tumorätiologien und Tumorbiologien hier möglicherweise diese überraschenden Beobachtungen erklären.

Kommentar: Es handelt sich um eine große, retrospektive Studie, die zwei Patientengruppen aus Nord- und Süditalien miteinander vergleicht. Aus früheren Publikationen ist bekannt, dass in Hochrisikogebieten, in denen häufiger Screening-Maßnahmen durchgeführt werden, der intestinale Tumortyp und Frühkarzinome signifikant häufiger sind, als in Niedrigrisikogebieten oder Regionen mit geringer Inzidenz. Auch die Tatsache, dass der histologische Tumortyp nach Laurén mit der generellen Inzidenz korreliert, ist bereits bekannt. Das Ergebnis der Studie, dass in Hochrisikogebieten frühere Tumorstadien aufgrund der engmaschigeren Überwachung entdeckt werden können, ist ebenfalls antizipierbar. Interessant und eine wichtige Schlussfolgerung ist die Tatsache, dass Patienten, die aus Niedrigrisikogebieten kommen, eine schlechtere Prognose aufweisen. Ohne hier über detailliertere Angaben zum Gesundheitssystem in Süditalien zu verfügen, erscheint dies sicherlich dort nicht nur ein tumorbiologisches Phänomen des Magenkarzinoms zu sein.

7.3 Dünndarm

7.3.1 Einheimische Sprue

Definitionen

Die einheimische Sprue oder Zöliakie ist eine mit Malabsorption und Diarrhoe einhergehende Erkrankung des Dünndarms, vermittelt durch eine Glutensensitivität, die zu einer typischen, aber histopathologisch unspezifischen Zottenatrophie führt. Sie wird in der Regel nach Einführung glutenhaltiger Nahrungsmittel manifest, zumeist bereits im Kindesalter. Bedeutsam ist die klinische Beobachtung, dass in den letzten Jahren auch im Erwachsenenalter nicht selten die Diagnose erstmalig gestellt wird. Nicht nur die Entdeckung des endomysialen Autoantigens, der Gewebstransglutaminase, sondern auch die früher deutlich unterschätzte Prävalenz hat die glutensensitive Enteropathie in den klinischen Blickpunkt der letzten Jahre gerückt. Die Theorien zur Pathogenese sind mannigfaltig, generell gilt die einheimische Sprue als immunologische, möglicherweise auch toxische Reaktion der intestinalen Mukosa und des Epithels gegen Gliadin und bestimmte Glutenine, einer Subfraktion von Gluten, die im Getreide (Weizen, Roggen und Gerste) vorkommen.

Unerlässlich für die Diagnose der glutensensitiven Enteropathie ist der Nachweis von typischen intestinalen Veränderungen unter glutenhaltiger Kost, die unter glutenfreier Kost per definitionem rückläufig sein müssen. Diagnostisch bedeutsam ist neben diesen typischen histologischen Veränderungen der Dünndarmmukosa und den klinischen Beschwerden der Nachweis Sprue-assoziierter Antikörper, wie Antigliadin-IgA, Antiendomysium-IgA oder Antitransglutaminase-IgA im Serum, die sich unter glutenfreier Diät bessern. Diese Antikörper können bei atypischen Formen, wie sie heutzutage gehäuft vorkommen, fehlen. Heutzutage ist die klassische Form der ein-

heimischen Sprue im Erwachsenenalter eher selten. So kommen eine Malabsorption oder voluminöse Fettstühle mit Gewichtsabnahme unter ausreichender Nahrungszufuhr bei primär manifesten erwachsenen Patienten mit einheimischer Sprue eher selten vor.

Neben der klassischen Verlaufsform haben insbesondere atypisch verlaufende Formen hinsichtlich ihrer Prävalenz zugenommen. Die drei Begriffe *silente, latente* oder *potentielle* Sprue haben sich für die Verläufe durchgesetzt, die nur sehr geringe oder gar keine klinischen Symptome, aber pathognomonische histologische Duodenalveränderungen oder ein klassisches Antikörpermuster zeigen. Eine *silente Sprue* liegt dann vor, wenn Antikörper gefunden werden, eine Zottenatrophie in wechselhaftem Ausmaß vorliegt und nur sehr geringe Krankheitszeichen vorliegen. Hierzu zählen auch Familienangehörige klassischer Zöliakie-/Sprue-Patienten, die bei Screeningtests identifiziert werden. Von einer *latenten einheimischen Sprue* wird dann gesprochen, wenn unter normaler Kost bei normaler Schleimhautmorphologie eventuell erhöhte intraepitheliale Lymphozyten nachzuweisen sind, aber zu einem Zeitpunkt davor oder danach eine transformierte Mukosa mit Zottenreduktion dokumentiert wurde, die sich nach Glutenentzug zurückbildet. Hierunter fallen Patienten, bei denen in der Kindheit eine einheimische Sprue gesichert wurde und die im Erwachsenenalter wieder zu einer Normalkost zurückkehren, ohne erneute Zeichen einer glutensensitiven Enteropathie zu entwickeln. Von einer *potentiellen Sprue* wird im Schrifttum dann gesprochen, wenn zu keinem Zeitpunkt Zotten- und Kryptenstrukturveränderungen nachgewiesen werden konnten, dennoch eine einheimische Sprue als Ursache der klinischen Beschwerdebilder vorliegen kann. Zumeist werden Antikörper gefunden. Die potentielle und die latente Sprue können klinisch asymptomatisch verlaufen.

Vermehrte intraepitheliale Lymphozyten oder ein serologisch nachweisbares Autoantikörpermuster sind Befunde, die für eine Sprue sprechen können. Allerdings sind intraepitheliale Lymphozyten auch bei Helicobacter pylori, Lamblien oder auch chemisch-toxischer Schädigung sichtbar. Eine Überlappung mit dem Reizdarmsyndrom existiert, da Patienten, die beispielsweise Diarrhoen und eine Unterbauchsymptomatik aufweisen, von einer glutensensitiven Diät profitieren können. Wichtig ist die Kenntnis atypischer Manifestationsformen, wie z.B. Leber- und Gelenkerkrankungen, gynäkologische, dermatologische und neurologische Probleme. Daneben wird in der Literatur von einem erhöhten Risiko eines zusätzlich vorliegenden Diabetes mellitus Typ 1, eines IgA-Mangels sowie anderen autoimmunen Erkrankungen (Autoimmunhepatitis) berichtet. Definitionsgemäß spricht man von einer refraktären Sprue, wenn trotz glaubhafter und überprüfter Glutenkarenz über mindestens 6 Monate eine histologische oder klinische Verbesserung nicht eintritt. Eine klinische Unterteilung in eine refraktäre Sprue Typ 1 (ohne Nachweis Lymphom-assoziierter Eigenschaften) und refraktärer Sprue Typ 2 (mit Nachweis Lymphom-assoziierter Eigenschaften) ist sinnvoll. Hierzu ist die Klonalitätsanalyse der T-Zellrezeptoren notwendig.

Neue Erkenntnisse zu Pathogenese und Therapie der Sprue 2009 (24,25)

Im Jahr 2009 ist eine ganze Reihe von hochqualifizierten Reviews zu Pathogenese und neuen Therapieansätzen der glutensensitiven Enteropathie erschienen. Im systematischen und umfassenden Review von Schuppan et al. werden die drei unterschiedlichen Voraussetzungen genannt, die eine glutensensitive Enteropathie ausmachen (**24**); und zwar einen definierten

Auslöser (Glutenproteine), die Notwendigkeit des Vorhandenseins einer HLA-Assoziation (HLA-DQ2 oder HLA-DQ9) und schließlich drittens die zirkulierenden Autoantikörper gegen Gewebsglutaminase (TG2). Die Häufigkeit der Zöliakie wechselt und wird auch in den Reviews unterschiedlich angegeben zwischen 1:70 und 1:200. In den neueren Daten wird beschrieben, dass eine Zunahme der Inzidenz der Erkrankung bei älteren Patienten in den letzten Jahren beobachtet wurde (25). Mehr als 80% der Patienten, die während eines Screenings entdeckt wurden, zeigen keine oder nur geringe, auch teils nicht Diarrhoe-assoziierte Symptome. Oligosymptomatische Fälle mit Anämie, Osteoporose und atypische Zöliakieformen mit prädominant extraintestinalen Symptomen scheinen häufiger zu werden.

Histopathologie der glutensensitiven Enteropathie – nicht nur die Klinik ist heterogen (26-28)

Neben der MARSH-Klassifikation wird in einzelnen Arbeiten ein neues Graduierungssystem angewandt, vorgeschlagen von Corazza und Mitarbeitern im Jahr 2007, welches eine bessere Vergleichbarkeit und eine geringere Interobserver-Variabilität als die MARSH-Klassifikation zu besitzen scheint (26). Allerdings hat sich diese Klassifikation in Deutschland bisher nicht durchgesetzt. Auf die heterogene Verteilung der glutensensitiven Enteropathie innerhalb der Duodenalbiopsie wird in einer ganzen Reihe der Arbeiten hingewiesen. Die Zahl, wie viele Biopsien aus dem Duodenum entnommen werden sollten, variiert von 3-6, wobei in der Literatur davon ausgegangen wird, dass in drei Biopsien eine hohe diagnostische Sicherheit erreicht werden konnte (27). In einer aktuellen Studie von Weir und Mitarbeiter wird auf die Variabilität der histopathologischen Veränderungen bei kindlicher Zöliakie hingewiesen (28), ein Phänomen, das auch bei älteren Patienten zu existieren scheint. Die Autoren untersuchten 198 konsekutive Patienten mit Zöliakie und konnten zeigen, dass durchschnittlich 3,6 Biopsien pro Fall entnommen wurden. In 101 Fällen erfolgte die Biopsienentnahme vom Bulbus und vom zweiten Abschnitt des Duodenums. In 18% der Fälle konnten die Autoren nachweisen, dass lediglich eine fokale Zottenatrophie und intraepitheliale Lymphozytenvermehrung vorhanden war. Eine inhomogene Präsentation der histologischen Veränderungen wurde in über der Hälfte (53%) nachgewiesen. In über einem Drittel der Fälle war eine histologisch unauffällige Biopsie dargestellt, was auf die Heterogenität der histopathologischen Verteilung hinweist. In 10 Fällen war lediglich der Bulbus duodeni betroffen.

Die Autoren schlussfolgern, dass endoskopisch multiple Biopsien entnommen werden müssten, um eine ausreichende diagnostische Sicherheit zu bekommen. Dieser Schlussfolgerung ist zuzustimmen. Nicht nur die histopathologische Ausbreitung erscheint heterogen innerhalb des Duodenums, sondern auch der klinische Verlauf.

Das histologische Bild korreliert mit der Diagnose (29)

In einer retrospektiven multizentrischen Analyse an 384 Patienten mit Zöliakie konnten Thomas und Mitarbeiter zeigen (29), dass der histologische Schweregrad zur initialen Diagnosestellung mit der Schwere der Anämie, dem Ausmaß der Folat- und Eisendefizienz signifikant korrelierte. Eine Korrelation zu den übrigen serologischen oder klinischen Faktoren fanden die Autoren demgegenüber nicht. Interessanterweise fand sich bei Patienten, die eine HLA-DQ8-Assoziation zeigten, geringere EMA-Positivitätsraten. Die Ergebnisse dieser

Studie lassen den Schluss zu, dass lediglich der histologische Schweregrad eine gewisse klinische Korrelation zu Anämie oder Eisen- bzw. Folatdefizienz zulässt.

Die Autoren dieser Studie konnten weiterhin zeigen, dass eine zunehmende Prävalenz der Zöliakie besonders bei Frauen zu bestehen scheint. Männer mit Zöliakie waren prinzipiell älter und über die Zeit war ein Trend zu höheren BMIs zu verzeichnen. 10% der untersuchten Patienten zeigten einen negativen (endomysiale Antikörper) EMA-Wert, Patienten mit negativen endomysialen Antikörpern waren prinzipiell älter als EMA-positive Patienten und hatten einen milderen Krankheitsverlauf. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass die histologische Untersuchung der glutensensitiven Enteropathie einen Rückschluss auf den Verlauf der Erkrankung zulässt und insbesondere dann durchgeführt werden sollte, wenn Mangelsyndrome ausgeschlossen werden müssen.

Gibt es eine tatsächliche Inzidenzzunahme und wie sehen die Mortalitätsraten aus? (25,**30**,31)

Die Frage, ob die Inzidenzzunahme der Zöliakie auch mit einer erhöhten Mortalität bei undiagnostizierter Zöliakie einhergeht, versuchte eine aktuelle Studie von Rubio-Tapia zu beantworten (**30**). Die Autoren untersuchten 9.133 gesunde freiwillige Erwachsene, als Kontrollgruppe galten 12.768 Freiwillige zweier unterschiedlicher Kohorten aus Olmsted County, die vergleichbare Geschlechts- bzw. Geburtsdaten aufwiesen. Alle Probanden wurden auf Transglutaminase und, falls abnormale Werte vorhanden waren, auf endomysiale Antikörper getestet. Die Überlebenszeitmessung umfasste eine Periode von 45 Jahren. Die Autoren konnten zeigen, dass 14 Patienten der 9.133 untersuchten Personen (0,2%) an einer bisher nicht diagnostizierten Zöliakie litten. Die Rate der nicht diagnostizierten Zöliakie war 4,5- bzw. 4-fach höher als in retrospektiven Studienpopulationen. Patienten, die an einer nicht diagnostizierten Zöliakie litten, zeigten eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate während des Follow ups. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass es während der letzten 50 Jahre zu einer deutlichen Zunahme der Zöliakie kam und dass Patienten, bei denen die Diagnose einer Zöliakie nicht gestellt wurde, ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko besitzen. Sie fordern, dass Anstrengungen unternommen werden müssen, um bisher nicht diagnostizierte Zöliakie-Patienten zu identifizieren. Darüber hinaus empfehlen sie eine erweiterte Testung auch asymptomatischer Patienten, da die Zöliakie offensichtlich dramatisch während der letzten 50 Jahre in den Vereinigten Staaten zugenommen hat.

Kommentar: Die Schlussfolgerungen der Autoren sind nachzuvollziehen. Allerdings können die Daten den Inzidenzanstieg nicht begründen, zudem wird nicht mitgeteilt, woran die Patienten vermehrt verstarben. Generell bestätigt diese Studie die Beobachtung auch in anderen Ländern, dass die Zöliakie deutlich zuzunehmen scheint.

Eine weitere Studie in diesem Zusammenhang von Virta und Mitarbeitern aus Finnland weist in die gleiche Richtung (31). Die Autoren werteten Versicherungsdaten aus, da in Finnland Patienten, bei denen die Kriterien für Zöliakie (inklusive Biopsie) erfüllt sind, finanziell zur Beschaffung glutenfreier Produkte unterstützt werden. Zwischen 2004 und 2006 wurden 5.020 Personen (64% weiblich) entschädigt. Die Autoren errechnen damit eine durchschnittliche jährliche Inzidenz der Zöliakie von 39 pro 100.000 Einwohner. Interes-

santerweise zeigten sich innerhalb Finnlands deutlich regionale Unterschiede, die Inzidenz variierte von 33 bis 49 pro 100.000 Einwohner. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass aufgrund der guten Screening-Programme in Finnland und des Entschädigungssystems hier erstmalig valide Inzidenzzahlen erhoben werden konnten. Ein zweites Screening der nahezu gleichen Population wurde 2005 durchgeführt (25). Dabei verglichen sie die Positivraten aus dem Jahr 2002 mit einem zweiten von ihnen durchgeführten Screening im Jahr 2005 mit 2.216 Personen. Im Falle eines Nachweises von Antikörpern gegen Transglutaminase wurde eine Dünndarmbiopsie durchgeführt. Die Autoren konnten zeigen, dass ein Inzidenzanstieg von 2,13 auf 2,34% von 2002 bis 2005 zu verzeichnen war. Die Prävalenz von Patienten über 55 liegt in dieser Studie jährlich bei 0,08%.

Kommentar: Es handelt sich um die erste Studie, die versucht, valide Inzidenzzahlen auch bei älteren Patienten zu präsentieren. Interessanterweise ist bei einem Teil der Patienten über 55 Jahre innerhalb des 3-jährigen Kontrollintervalls eine Zöliakie neu aufgetreten. Die Studie unterstreicht die Bedeutung der Zöliakiediagnose bzw. des Screenings auch bei den Patienten, die geringe Symptome zeigen. Ein Nachteil dieser Studie ist, dass, wie bei populationsbasierten Studien wohl immer, Symptome oder Differentialdiagnosen nicht untersucht werden konnten.

Differentialdiagnosen der „lymphozytären Duodenosis“ (32)

Eine weitere Arbeit beschäftigt sich mit den histopathologischen Differentialdiagnosen bei Patienten mit Zöliakie (32). Insbesondere wird hier auf die lymphozytäre Duodenosis abgehoben, die, tritt sie ohne Atrophie auf, differentialdiagnostisch von Autoimmunerkrankungen, Nahrungsmittelintoleranz, duodenaler Mitbeteiligung bei Helicobacter pylori-Gastritis, Parasiteninfektion oder NSAR-Medikation abgegrenzt werden muss. Die Autoren untersuchten 124 Patienten, die eine lymphozytäre Duodenosis ohne Atrophie aufwiesen und verglichen die klinischen Daten mit 454 Patienten, bei denen eine Zöliakie gesichert wurde und zusätzlich eine Zottenatrophie histologisch nachgewiesen wurde. Während Diarrhoe und Gewichtsabnahme nicht signifikant zwischen beiden Gruppen differierte, zeigten Patienten mit lymphozytärer Duodenosis seltener eine Anämie oder Autoantikörper gegen Transglutaminase bzw. endomysiale Antikörper. Darüber hinaus waren Zöliakiepatienten häufiger HLA-DQ2-assoziiert. Die Assoziation gegenüber HLA-DQ8 zeigte keine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen. Die Autoren schlussfolgern, dass sich die lymphozytäre Duodenosis im Hinblick auf HLA-Assoziation, Autoantikörpernachweis und klinischen Parametern von der Zöliakie unterscheidet. Sie meinen, dass die Mehrzahl der Patienten mit lymphozytärer Duodenosis nicht in die Entität der Zöliakie einzuordnen ist.

Kommentar: Eine Studie, die die Bedeutung der differentialdiagnostischen Abwägung der Lymphozytenvermehrung im Duodenum unterstreicht. Besonders im Hinblick auf duodenale Mitreaktion bei Helicobacter pylori oder Typ-C-Gastritis sollte die Diagnose einer glutensensitiven Enteropathie nur dann gestellt werden, wenn in der Tat eine Zottenatrophie vorliegt. In diesem Zusammenhang ist bedeutsam, dass die Zöliakie innerhalb des Duodenums *„patchy“* verteilt sein kann, hier daher mehrere Biopsien notwendig sind. Eine Lymphozytenvermehrung im Duodenum sollte weiter abgeklärt werden, auch unter dem Aspekt, dass sich die Zöliakie graduell entwickeln und eine villöse Atrophie diskret ausgeprägt sein kann. Im histopathologischen Befund sollte in

Zweifelsfällen (keine Gastritis) auf die Möglichkeit einer silenten/latenten/potentiellen Sprue hingewiesen werden. Die Bedeutung der lymphozytären Duodenosis ist weiter unklar – möglicherweise entwicklen sich im Krankheitsverlauf abortive Sprueformen.

Overlap von Zöliakie und Reizdarm (33)

Klinisch existieren eine Reihe von sog. Schnittmengensymptomen zwischen der Zöliakie und dem *irritable bowel*-Syndrom (IBS). In einigen Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Zöliakie vier- bis fünffach häufiger bei Patienten vorkommt, die sich klinisch mit den Symptomen einer IBS präsentieren. Bei denen, die ein sich prädominant in Diarrhoen manifestierendes IBS aufweisen, liegt in 1% eine Zöliakie vor. In einer zusammenfassenden Übersicht von Verdu und Mitarbeiter wird daher postuliert (33), dass es eine große Überlappung zwischen *irritable bowel*-Syndrom und Zöliakie gibt und dass eine serologische Testung angezeigt ist, um Patienten, die an einem *irritable bowel*-Syndrom leiden, hinsichtlich einer Zöliakie zu analysieren. Diesen Schlussfolgerungen ist zuzustimmen. Allerdings macht eine Duodenumbiopsie bei Patienten mit IBS auch ohne diese Daten Sinn.

7.4 Kolon

7.4.1 Neuigkeiten zur Ätiologie der CED (34,35)

Eine ganze Reihe von Publikationen ist im letzten Jahr zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen erschienen. Neben der Identifizierung unterschiedlicher, potentiell ätiologisch bedeutsamer Agenzien für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und der möglichen Rolle von Panethzellen (34) befassten sich weitere Arbeiten mit der familiären Assoziation chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen sowie ihrem gehäuften Vorkommen gemeinsam mit anderen Autoimmunerkrankungen. In der Studie von Hemminki und Mitarbeiter konnte gezeigt werden, dass sowohl die Kolitis ulzerosa als auch der Morbus Crohn mit einer ganzen Reihe von Erkrankungen aus dem autoimmunen Formenkreis assoziiert sein kann (35). Die Autoren finden eine Assoziation einer CED mit Asthma, Diabetes mellitus Typ 1, Autoimmunthyreopathie, Polymyalgia rheumatica, rheumatoider Arthritis und Psoriasis. Die Autoren fanden keinen Unterschied zwischen Kolitis ulzerosa und Morbus Crohn und der Assoziation zu den genannten Autoimmunerkrankungen. Interessanterweise scheint bei den über 441.000 analysierten Patienten kein familiäres Risiko bzw. keine Konkordanz von Kolitis ulzerosa und Morbus Crohn zu bestehen.

Überwachung von Patienten mit CED (36)

Die deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2004 empfiehlt, eine Kolitis, die länger als 8 Jahre besteht, oder eine linksseitige Kolitis ulzerosa, die länger als 15 Jahre besteht, mit einer kompletten Koloskopie und Stufenbiopsien in jährlichen Abständen zu überwachen. Empfohlen werden vier Biopsien alle 10 cm. In der ECCO-Leitlinie aus dem Jahre 2009 wird empfohlen (36), bei extensiver Kolitis eine zweijährliche Screening-Koloskopie durchzuführen, nach dem 20. Erkrankungsjahr sollte jährlich koloskopiert werden. Bei Linksseitenkolitis oder distaler Kolitis ulzerosa soll die Überwachung 15 Jahre nach

Erkrankungsbeginn beginnen. Die Präneoplasien bei CED-Patienten werden unterteilt in *flache intraepitheliale Neoplasien (IN)*, die schwierig zu entdecken sind, einem großen *sampling error* unterliegen und mit den beschriebenen Suchbiopsien gefunden werden sollen. Darüber hinaus kommen bei Patienten mit CED auch Vorläuferläsionen der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz vor, wobei zwischen *sporadischen Adenomen (ALM)* und *DALM (Dysplasie-assoziierte Läsion oder Masse)* unterschieden werden muss. Laut WHO handelt es sich bei der DALM definitionsgemäß immer um *high grade*-Läsionen. Diese DALM-Läsionen scheinen ein hohes Risiko einer malignen Transformation zu besitzen bzw. galten bisher als Indikatorläsionen, in deren Nähe das Risiko eines Karzinoms deutlich erhöht ist. Flache IN mit niedriggradigen IN sind mit einem 9-fach erhöhten Karzinomrisiko assoziiert. Bei flachen IN mit hochgradiger IN findet sich in 32% der Fälle in der Nachbarschaft bereits ein kolorektales Karzinom.

Die Empfehlung der Leitlinie aus dem Jahr 2004, dass bei einer definitiven DALM-Läsion eine Kolektomie erfolgen sollte, wurde bereits in vergangenen Gastro Updates kritisch diskutiert und als relativ strikt befunden. Studien, die eine etwas weniger strikte Vorgehensweise untersuchten, sind mehrfach vorgestellt worden. In der neuen ECCO-Leitlinie wird in Statement Nr. 9K empfohlen, dass sowohl ALM- als auch DALM-Läsionen komplett entfernt werden sollten, falls dies möglich ist. Finden sich in der unmittelbaren Umgebung bzw. in der Koloskopie endoskopisch keine flachen IN, wird eine endoskopische Surveillance von der Leitlinie als ausreichend erachtet. Finden sich neben DALMs oder ALMs endoskopisch auch flache IN, sollte eine Proktokolektomie angestrebt werden (36). Im Statement Nr. 9J der ECCO-Leitlinie wird empfohlen, dass hochgradige IN (*high grade*-Dysplasien) in einer flachen Läsion und Adenokarzinome als Indikation für eine Proktokolektomie betrachtet werden sollen. Patienten, die eine niedriggradige IN in einer flachen Läsion aufweisen, sollte eine Proktokolektomie angeboten werden oder eine erneute Surveillancebiopsie innerhalb von drei bis sechs Monaten. Die ECCO-Leitlinie ist mit ihren Empfehlungen etwas zurückhaltender als die bisherige deutsche Leitlinie. Da letztere derzeit überarbeitet wird, bleibt abzuwarten, wie die nationalen Empfehlungen aussehen werden.

Neue Daten zur Karzinominzidenz bei CED (37)

Eine Arbeit aus Schweden von Söderlund und Mitarbeiter beschäftigt sich mit den zeitlichen Veränderungen der kolorektalen Karzinominzidenz in einer großen Kohorte von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (37). Die Autoren untersuchten 7.607 Patienten, bei denen im Zeitraum von 1954 bis 1989 eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung diagnostiziert wurde.

In einem großen populationsbasierten Register wurden alle kolorektalen Karzinome, operativen Eingriffe und die Mortalität von Patienten mit kolorektalem Karzinom bis 2004 retrospektiv evaluiert. Die standardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten der Patienten mit CED, die an einem kolorektalen Karzinom erkrankten, wurden mit denen der Normalbevölkerung verglichen. Insgesamt sind so 198.227 Personenjahre bei 7.607 Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung evaluiert worden. 188 neue Fälle von kolorektalen Karzinomen wurden diagnostiziert und 92 Todesfälle aufgrund eines kolorektalen Karzinoms registriert. Die Autoren konnten zeigen, dass innerhalb der Kohorte von Patienten mit CED lediglich eine Tendenz zur

Reduktion von kolorektalen Karzinomen zu verzeichnen war, allerdings konnte das Risiko der CED-Patienten, an einem kolorektalen Karzinom zu versterben, zwischen 1960 und 2004 deutlich gesenkt werden.

Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass innerhalb der letzten 35 Jahre das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, bei Patienten mit CED nicht signifikant reduziert werden konnte. Allerdings konnte das Risiko, an diesem KRK dann zu versterben, erheblich gesenkt werden. Interessanterweise ist die Reduktion der Mortalität nicht darauf zurückzuführen, dass die Karzinomdiagnose in einem früheren Tumorstadium gestellt wurde. Bereinigt durch diese Faktoren (Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose) ist die Mortalitätsverbesserung vergleichbar mit der von sporadischen kolorektalen Karzinomen und damit nicht als Screening- oder verbesserter Überwachungseffekt von Patienten mit CED einzuordnen. Die Stadienverteilung innerhalb der noch nach Dukes-klassifizierten kolorektalen Karzinome der untersuchten Kohorte erweist sich innerhalb der verschiedenen Follow up-Perioden als nicht signifikant different. Obwohl die Autoren verschiedene Gründe hierfür anführen (bessere histopathologische Aufarbeitung würde dazu führen, dass früher Patienten im Dukes-A-Stadium jetzt in Dukes-B-einzuordnen sind), macht diese Studie deutlich, dass offensichtlich die Surveillance-Strategien bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung auch in dieser großen Kohorte aus Schweden nicht suffizient die Entstehung kolorektaler Karzinome verhindern.

Kommmentar: Sicherlich sind Überwachungsstrategien immer noch zu verbessern. Allerdings sind innerhalb dieser Studie weder Surveillance-Intervalle noch die Adhärenz der Betroffenen zu diesen Vorgaben angegeben. Es fehlen Daten zu Erkrankungsaktivität und Prävalenz von Tumorvorstufen. Die Autoren werteten lediglich Registerdaten zu Karzinomdiagnosen bzw. klinischen Eingriffen (chirurgische/onkologische Interventionen) aus. Daher ist die Studie nicht geeignet, die generelle Güte der Surveillance-Endoskopie zu beurteilen.

Neue Daten zur Karzinogenese bei CED (38)

Eine Arbeit zu Kolitis ulzerosa-assoziierten Kolonkarzinomen von Leedham und Mitarbeitern weist in einer aufwändigen Analyse nach, dass die Karzinome, die auf dem Boden einer Kolitis ulzerosa entstehen, dem Prozess der Feldkanzerisierung unterliegen (38). Die Autoren analysierten 17 Tumoren von 10 Patienten und führten eine Mikrodissektion individueller Krypten durch. Die Autoren konnten zeigen, dass sowohl p53-Mutationen als auch initiierende, aktivierende K-ras-Mutationen monoklonal in allen Krypten der einzelnen Läsionen vorhanden waren. Interessanterweise zeigten Areale ohne IN ebenfalls p53-Mutationen bzw. K-ras-aktivierende Mutationen. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass sowohl p53 als auch K-ras-aktivierende Mutationen initiale Mutationen bei den Patienten darstellen, die auf dem Boden einer Kolitis ulzerosa ein Karzinom entwickeln. Die Tatsache, dass auch im Umgebungsgewebe ohne IN Mutationen nachweisbar waren, bewerten die Autoren als Beweis der Theorie der Feldkanzerisierung.

Kommentar: Wirklich neu an dieser Studie ist die Analyse von einzelnen Läsionen, die mittels Mikrodissektion aus hochgradigen IN, Übergangszonen, niedriggradigen IN und Umgebungsschleimhaut entfernt wurden. Leider fehlen in der Arbeit Angaben über den entzündlichen Zustand bzw. das Ausmaß der entzündlichen Aktivität innerhalb dieser Läsionen. Dennoch handelt es sich um

eine aufwändige genetische Analyse, die die These der Kanzerisierung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unterstützt.

7.4.2 **Polyposis-Syndrome** (39)

Epitheliale Polypen des Gastrointestinaltrakts werden in nicht-neoplastische und neoplastische Läsionen unterteilt. Bei den nicht-neoplastischen Läsionen werden Hamartien (juvenile Polyposis, Peutz-Jeghers-Polypen) von den häufigeren hyperplastischen und inflammatorischen (Pseudopolypen) abgegrenzt. Neoplastische polypöse Veränderungen werden in Adenome und letztendlich Karzinome differenziert.

Inflammatorische Polypen oder auch Pseudopolypen sind postentzündliche Veränderungen, die als Regenerationsphänomen entstehen. Hamartomatöse Polypen oder auch juvenile Polypen findet man bei familiärer juveniler Polyposis, beim Peutz-Jeghers-Syndrom sowie bei dem seltenen Cronkhite-Kanada-Syndrom und beim Cowden-Syndrom. Von einer juvenilen Polyposis spricht man, wenn mehr als fünf juvenile Polypen im Kolorektum nachgewiesen werden können, ein juveniler Polyp bei bekannter familiärer juveniler Polyposis auftritt oder juvenile Polypen außerhalb des Kolo-Rektums diagnostiziert werden. Ursächlich sind Mutationen des Smad4-Gens auf 18q21.1 oder Mutationen des BMPR-1A-Gens, die autosomal-dominant vererbt werden, bzw. im Rahmen einer Neumutation auftreten. Nur in 20-50% kann eine positive Familienanamnese erhoben werden. Wichtig ist, dass Patienten mit einer juvenilen Polyposis in bis zu 15% der Fälle weitere Fehlbildungen besitzen können, beispielsweise kardiovaskuläre Auffälligkeiten (AV-Fisteln), eine Spina bifida oder urogenitale Fehlbildungen, wie ein Kryptorchismus. Das Karzinomrisiko ist unklar, man geht mit einem Lebenszeitrisiko der Entstehung eines kolorektalen Karzinoms von 20 bis 40% aus. Auch Magen- und Duodenalkarzinome sind bei Patienten mit juveniler Polyposis beschrieben.

Das Peutz-Jeghers-Syndrom wird definiert durch: mindestens zwei Peutz-Jeghers-Polypen, ein Peutz-Jeghers-Polyp und mukokutane Pigmentflecken oder ein Peutz-Jeghers-Polyp und eine positive Familienanamnese. Es handelt sich um einen autosomal dominanten Erbgang. Eine Keimbahnmutation von STK11 wird bei bis zu 40 bis 90% der Patienten nachgewiesen. Das Karzinomrisiko der Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom liegt zwischen 50 und 93%, neben kolorektalen Karzinomen sind Mamma-, Pankreas-, Magen-, Dünndarm-, Ovar-, Zervix-, Hoden- und Lungenkarzinome beschrieben. Als Vorsorgeempfehlungen bei Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom gilt ab dem 12. Lebensjahr eine körperliche Untersuchung jährlich, alle zwei Jahre sollte eine ÖGD, eine Koloskopie und eine Dünndarmendoskopie (Sellink, Videokapsel) erfolgen. Ab dem 18. Lebensjahr sollten gynäkologische Vorsorgeuntersuchungen einmal jährlich hinzutreten, ab dem 25. Lebensjahr alle ein bis zwei Jahre eine Mammographie, eine MRCP und ein Endosono.

Ein relativ unscharf definiertes Krankheitsbild stellt die hyperplastische Polyposis dar. Sie wurde erstmalig im Jahr 2000 von der WHO definiert als mindestens fünf histologisch diagnostizierte hyperplastische Polypen proximal des Kolon sigmoideums, von denen mindestens zwei größer als 1 cm sind, oder jegliche Anzahl hyperplastischer Polypen in einem Individuum mit einem erstgradig Verwandten mit hyperplastischer Polyposis oder mehr als 30 hyperplastische Polypen, verteilt über das gesamte Kolon. Es handelt sich generell um ein sehr seltenes Krankheitsbild mit einem erhöhten kolorektalen

Karzinomrisiko von bis zu 50%, wobei die auslösenden Gendefekte derzeit untersucht werden. Das hereditäre kolorektale Karzinom kann auf dem Boden eines HNPCC-Syndroms, einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP), einer attenuierten Form der FAP (AFAP) und auf dem Boden einer MYH-assoziierten Polyposis (MAP) entstehen (39). Bei diesen Erkrankungen sind neoplastische Adenome und keine Hamartie das morphologische Korrelat. Diese Adenome lassen sich histologisch nicht von sporadischen Adenomen unterscheiden und erfordern eine enge klinisch-pathologische Zusammenarbeit, um hier eine hereditäre Assoziation wahrscheinlich zu machen.

Neues zu den hereditären Polyposis-Erkrankungen

Eine ganze Reihe von Arbeiten befasste sich im letzten Jahr mit den genetischen und auch klinischen Aspekten der oben beschriebenen Polyposissyndrome:

Familiäre Adenomatosis Polyposis (40)

Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) besitzt einen autosomal dominanten Erbgang. Das APC-Gen auf Chromosomen 5 ist in bis zu 90% der Fälle mutiert, wobei mehr als 200 unterschiedliche Mutationen bekannt sind mit einer Neumutationsrate von 25%. Die Erkrankung besitzt eine 100-prozentige Penetranz. Darüber hinaus entwickeln Patienten mit FAP Desmoide und können auch gehäuft Tumore anderer Organe entwickeln, wie z.B. Ampullen-, Pankreas- und Schilddrüsenkarzinome oder Tumoren des zentralen Nervensystems. Von einer attenuierten FAP wird gesprochen, wenn weniger als 100 Adenome nach dem 25. Lebensjahr vorliegen. Diese sind meist rechtsbetont lokalisiert. Es scheint eine Genotyp/Phänotypkorrelation bei FAP zu existieren, der Mutationsort korrespondiert mit der Schwere der Erkrankung. Als Indikatorläsionen dienen neben kolorektalen Adenomen auch Magenfundusspolypen, die eine typische Morphologie besitzen. Die Bezeichnung Gardner-Syndrom wird benutzt, um extrakolonische Manifestationen wie Osteome, Hautzysten, eine kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE) und Desmoidtumoren zu beschreiben. In der Literatur wird derzeit diskutiert, dass das Gardner-Syndrom als extrakolonische Manifestation von FAP-Patienten, eine Zilien-assoziierte Erkrankung sei. Es wurden in 2009 Belege dafür erbracht, dass sowohl die FAP als auch die Zilien-betreffenden Erkrankungen eine Degradation des ß-catenin-Gens aufweisen. Zudem konnte gezeigt werden, dass ein ß-catenin-Verlust einen CHRPE-Phänotyp im Tiermodell erzeugt (40).

MYH-assoziierte Polyposis (MAP) (41-46)

Die MYH-assoziierte Polyposis (MAP) ist ein autosomal vererbbares Tumorsyndrom, charakterisiert durch die Entwicklung multipler kolorektaler Adenome. Es handelt sich um ein genetisches Überlappungssyndrom mit Hauttumoren und einer attenuierten (weniger als 100 Polypen) aufweisenden Polyposiserkrankung (41). Dabei scheinen insbesondere serratierte Läsionen hier Indikatorläsionen zu sein (42). Generell werden zwischen 10 und 500 Adenome bzw. daraus entwickelte Karzinome bei betroffenen Patienten gefunden. Mutationen, die eine MAP verursachen, sind über den gesamten Genlokus verteilt, unterschiedliche Mutationen sind in der Literatur dokumentiert. Das MYH-Protein besitzt Glykosylaseaktivität und ist für die Basenexzisionsreparatur nach oxidativem DNA-Schaden verantwortlich. Biallelische

Mutationen des MYH-Gens sind mit multiplen Kolonadenomen bzw. kolorektalen Karzinomen assoziiert, darüber hinaus werden auch extraintestinale Tumoren beschrieben. Das exakte Penetrationsrisiko der Mutationen ist unklar, die meisten größeren Studien zeigen eine Verdoppelung des Tumorrisikos. Interessanterweise scheint eine Genotyp-/Phänotypkorrelation zu bestehen. Y179C-Mutationen, kürzlich von der Gruppe um Nielsen und Mitarbeiter beschrieben (43), scheinen mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung assoziiert zu sein, G396D-Mutationen zeigen eine milde Verlaufsform an. Die Autoren dieser Arbeit postulieren daher eine Mutationsanalyse, um eine adäquate Führung der Patienten zu gewährleisten (43).

Eine Arbeitsgruppe aus Deutschland, England und Holland konnte 276 Patienten mit MYH-assoziierter Polyposis analysieren und hinsichtlich extrakolonischer Tumormanifestationen nachevaluieren (44). Bei den Patienten mit MYH-assoziierter Polyposis scheinen auch Duodenalpolypen deutlich häufiger zu sein. Im untersuchten Patientenkollektiv betrug das Risiko ein Duodenalkarzinom zu erleiden 4%. Während das Lebenszeitrisiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, bei MYH-assoziierter Polyposis bei 100% liegt, zeigte die Studie zudem ein ebenfalls signifikant erhöhtes Risiko in der Entstehung von Ovarial-, Blasen- und Hautkarzinomen (42,45). Das Risiko der Brustkrebsentstehung war ebenfalls deutlich erhöht. Im Gegensatz zu Patienten mit FAP zeigen Patienten mit MYH-assoziierter Polyposis offenbar keine Desmoidtumoren.

Eine weitere Arbeit von Jones und Kollegen zeigt, dass das Risiko, an einem Kolonkarzinom zu erkranken, bei heterozygoten Trägern einzelner MYH-Mutationen, die mit Patienten mit MAP verwandt sind, vergleichbar ist mit dem von erstgradig Verwandten von Patienten mit sporadischen kolorektalen Karzinomen (46). Etwa 1 bis 2% der nordamerikanischen Bevölkerung ist heterozygot für die zwei bekanntesten MAP-assoziierten MYH-Mutationen (Y179C und G396D). Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen (zweifacher Anstieg des Kolonkarzinomrisikos bei Patienten die heterozygot für MYH-Mutationen sind), dass diese Betroffenen in Analogie zu Patienten, deren erstgradig Verwandte an kolorektalen Karzinomen erkrankt sind, präventiv zu behandeln sind. Im Gegensatz zu Kolonkarzinomen, die auf dem Boden eines HNPCC-Syndroms entstanden sind, existieren derzeit in der Literatur keine Angaben, ob MAP-assoziierte Karzinome des Kolons pathohistologische Kennzeichen besitzen.

Ein eigener *Pathway* für MAP-assoziierte Karzinome? (47)

Eine Gruppe um O'Shea und Mitarbeiter untersuchte daher 57 kolorektale Karzinome von 50 Patienten, die sowohl monoallelische als auch biallelische MYH-Mutationen aufwiesen (47). Karzinome mit biallelischen MYH-Mutationen zeigten tubuläre oder papilläre, partiell kribriforme Wachstumsmuster aller bisher bekannten histologischen Subtypen. Alle biallelischen Tumoren zeigten eine G1-/G2-Histologie, *high grade*-Tumoren wurden signifikant häufiger bei monoallelischer MYH-Mutation nachgewiesen. Bei Patienten mit monoallelischer MYH-Mutation zeigte sich prädominant ein sogenanntes serratiertes Karzinom, entstanden aus einer serratierten Vorläuferläsion. Bei biallelischen Mutationen konnte ein derartiges Wachstumsmuster nicht nachgewiesen werden.

Hereditäre non-Polyposis-assoziierte kolorektale Karzinome (HNPCC) (**48**,49)

HNPCC-assoziierte kolorektale Karzinome sind für 2-3% aller kolorektalen Karzinome verantwortlich. Das sogenannte Lynch-Syndrom ist mit einer erhöhten Rate extrakolonischer Tumoren assoziiert, hier sind insbesondere Endometriumkarzinome, Magen-, Dünndarm-, Pankreas-, Gallengangs-, Ovarial-, Blasen- und Hirntumore sowie Hautkarzinome assoziiert. Die Keimbahnmutationen, die dem Lynch-Syndrom zugrunde liegen, sind bekannt. Das Verbundprojekt familiärer Darmkrebs hat MLH1 als das am häufigsten mutierte Protein identifiziert. Andere Gene, deren Mutation für die Entwicklung eines HNPCC-Syndroms angeschuldigt werden, sind MSH2, MSH6 und PMS2. Die Genprodukte sind Bestandteil des DNA-*Mismatch-Repairsystems*. Indikator eines Defekts dieses Systems ist die Instabilität bestimmter DNA-Abschnitte, der sogenannten Mikrosatelliten.

Die Aufgabe des Pathologen bei der Identifikation von Patienten, deren kolorektales Karzinom suggestiv für das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität ist, liegt in der Beachtung eines indikativen Risikoprofils. So zeigen mikrosatelliteninstabile Karzinome häufig eine muzinöse oder siegelringzellige (G3) Differenzierung. Es kann ein medulläres Karzinom vorliegen und die Zahl der tumorinfiltrierenden Lymphozyten ist zumeist höher als bei mikrosatellitenstabilen Karzinomen. Darüber hinaus zeigen diese Karzinome eine Prädominanz des rechten Hemikolons und in der Umgebungsschleimhaut entzündliche Alterationen, die an einen Morbus Crohn erinnern können.

Auch hier gibt es neue Daten zur Risikoabschätzung: Das Lebenszeitrisiko von Patienten mit Defekten der *Mismatch-Repairproteine*, ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, lag kumulativ bei 40%, das kumulative Risiko für Frauen, ein kolorektales Karzinom oder Endometriumkarzinom zu entwickeln, liegt bei 74%. Kolorektale Karzinome fanden sich am häufigsten bei Männern, die eine Mutation des *Mismatch-Repairgens* MLH1 aufwiesen (**48**). Andere aktuelle Untersuchungen unterstreichen, dass HNPCC-Patienten unterschiedliche Verlaufsformen und Phänotypen zeigen können. Einige haben eine große Anzahl serratierter Adenome, eigentlich Kennzeichen eines hyperplastischen Polyposis-Syndroms. Dass serratierte Polypen sowohl Teil der HNPCC-assoziierten als auch der hyperplastischen Polyposis-Syndrome sein können, wurde von Jarrar et al. gezeigt (49).

Zusammenfassung der Polyposis-Syndrome

	Sporadisches KRK	HNPCC	MAP	AFAP	FAP
Polypen	wenige	wenige	0-1000	0-99	< 100
Karzinom-Risiko	6%	80%	????	>80%	99%
Gen	multiple	MLH1, MSH2 MSH6	MYH	APC	APC
Screening	Koloskopie	20-25 Lj.	Polyp	15-Lj.	10.Lj.

Neue Wege in der Entstehung kolorektaler Karzinome, der serratierte Pathway (50-53)

Bereits im vergangenen Gastro Update ist von einem neuen *Pathway* zur Entstehung kolorektaler Karzinome berichtet worden. Nach aktuellen Erkenntnissen entstehen 60% der sporadischen Karzinome via Adenom-Karzinom-Sequenz: Die Vorläuferläsionen dieses Mehrschrittkonzepts sind die tubulären, tubulo-villösen und villösen Adenome mit unterschiedlichem Grad einer intraepithelialen Neoplasie. In den letzten Jahren wurde aufgrund molekulargenetischer Befunde allerdings klar, dass neben der Adenom-Karzinom-Sequenz weitere Pfade bestehen müssen (50). Zum einen der sogenannte serratierte Karzinogeneseweg, und zum anderen ein Mischtyp, der molekulare Charakteristika der beiden anderen Karzinogenesewege vereint (51,52). Die Publikationen der letzten Jahre haben gezeigt, dass die auf dem Boden der alternativen serratierten Route entstandenen Karzinome meist rechtsseitig-proximal lokalisiert sind und eine relativ gute Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von mehr als 70% aufweisen (53). Der zweite Subtyp findet sich überwiegend linksseitig-distal und besitzt eine ungünstigere Prognose (52).

Nomenklatur: die neuen Vorläuferläsionen des *serrated pathway* (54-58)

Formal entstehen Adenome des Kolons aus dem adenomatösen Subtyp des aberranten Kryptenfokus. Hyperplastische Polypen (HP) sind die häufigsten kolorektalen Polypen mit serratierter Morphologie.Sie entstehen formal aus dem hyperplastischen Subtyp des aberranten Kryptenfokus. Sie können in einen muzinreichen mikrovesikulären (MVHP, häufigste Form) und einen Becherzelltyp eingeteilt werden (GCHP); der muzinarme Typ ist selten (MPHP) (54). Während der GCHP häufig KRAS-Mutationen aufweist und als Vorläufer des traditionellen serratierten Adenoms angesehen wird, weist der häufigere MVHP oft eine BRAF-Mutation auf und gilt als Vorläufer des sessilen serratierten Adenoms (55). Die zweithäufigste Form serratierter Läsionen stellt das sessile serratierte Adenom (SSA) dar. Sie liegen meist im rechtsseitigen Kolon und sind „sessil" (= flach erhaben) (56). SSA zeigen eine gastrale Metaplasie des Epithels, allerdings scheint sich das Spektrum der exprimierten gastralen Muzine von dem der HP zu unterscheiden (57). Traditionelle serratierte Adenome (TSA) verbinden die sägezahnartige Architektur hyperplastischer Polypen mit den IN der klassischen Adenome. Traditionelle serratierte Adenome sind insgesamt selten. Sie machen etwa 1% aller kolorektalen Adenome aus und sind ganz überwiegend im linksseitigen Kolon und im Rektum lokalisiert. Molekularbiologisch zeichnen sie sich durch eine hohe Frequenz von K-ras-Mutationen aus. Unter dem Begriff „gemischter Polyp" wird eine heterogene Gruppe von Läsionen subsummiert, die sowohl Anteile von serratierten Adenomen, hyperplastischen Polypen und klassischen tubulären, tubulo-villösen oder villösen Adenomen enthalten können.

Kommentar: Insgesamt ist der Begriff des „gemischten Polypen" sehr unglücklich, da durch die Bezeichnung „Polyp" dem präneoplastischen Charakter dieser Läsionen nicht Rechnung getragen wird. Wir empfehlen daher, ihn nur in Ausnahmefällen zu verwenden. Die internationale Literatur bedient sich jedoch dieses Begriffs. In der aktuellen S3-Leitlinie der DGVS (58) werden differenzierte Vorsorgeempfehlungen ausgesprochen, die dem unterschiedlich ausgeprägten Karzinomrisiko der einzelnen Läsionen Rechnung tragen.

Diagnostik der serratierten Läsionen (59,60)

Im Jahr 2009 ist eine ganze Reihe von Publikationen entstanden, die die diagnostische Qualität der Pathologen bei Diagnose serratierter Läsionen aufzeigt (59,60). Aktuelle Studien zur diagnostischen Qualität nennen einen relativ enttäuschenden kappa-Wert in der Diskriminierung serratierter Adenome. Hierzu ist anzuführen, dass momentan aktuelle Weiterbildungen stattfinden, um hier die diagnostische Qualität der Pathologen langfristig zu sichern. Darüber hinaus basieren einzelne dieser Studien auf Biopsien, die naturgemäß gerade bei den sessilen serratierten Läsionen eine Unsicherheit nach sich ziehen. Die Verwendung der oben beschriebenen Nomenklatur wird in vielen dieser Studien nicht einheitlich durchgeführt.

7.4.3 Neues in der Behandlung kolorektaler Karzinome

Nachsorge auch bei frühen Stadien kolorektaler Karzinome? (61)

Beim letzten Gastro Update wurde diskutiert, ob bei einem frühen Rektumkarzinom eine lokale Exzision oder eine radikale Chirurgie angezeigt ist. Die Frage kann letztendlich nur beantwortet werden, wenn es gelingt, den Lymphknotenstatus korrekt vorauszusagen. Zudem fehlen bisher allgemeine Empfehlungen zur optimalen Nachsorgestrategie bei Patienten im UICC-Stadium I.

Eine Studie versucht diese Frage zu beantworten: 537 Patienten im UICC-Stadium I oder IIA wurden mit 254 Patienten im UICC-Stadium IIB und III verglichen (61). Es wurden 5-Jahres-Rezidivraten sowie die medianen Überlebenszeiten bestimmt. Die medianen Überlebenszeiten waren 51,2% in den frühen Stadien (T1 T2 T3, N0) gegenüber 35,8 Monaten für Patienten im Stadium IIB oder III. Die 5-Jahres-Rezidivraten waren, bei den Patienten mit späten Tumorstadien (UICC-Stadium IIB und III) signifikant höher. Interessanterweise zeigte sich jedoch kein Unterschied bezüglich des ersten Rezidivs zwischen frühen und späten Stadien, allerdings wiesen frühe Tumorstadien signifikant seltener ein multilokuläres Rezidiv auf. Die Methoden, mit denen das erste Rezidiv diagnostiziert wurde, waren in den Gruppen vergleichbar, insbesondere ist der CEA-Wert, CT-/Röntgen-Thorax und die Koloskopie zu nennen. Interessanterweise waren allerdings 18% der bei insgesamt 10% der Patienten der Frühkarzinom-Gruppe aufgetretenen Rezidive als Lokalrezidive beschrieben, 21% hatten Leber- und 20% Lungenmetastasen.

Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass Patienten mit frühen Kolonkarzinomen ähnliche Metastasierungsorte wie Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren aufweisen (Metastasen in Leber, Lunge sowie intraabdominal) und dass deswegen gleichartige Surveillance-Strategien gewählt werden sollten.

Kommentar: Die Daten der COST-Datenbasis zeigten auch, dass Patienten, bei denen ein Rezidiv nach primärer Kolonkarzinomoperation auftrat, mit einer zweiten Operation unter kurativer Intention therapiert werden können. Die Schlussfolgerung der Autoren ist dahingehend zu unterstützen, dass auch Patienten im UICC-Stadium I einer Nachsorge bedürfen und in Analogie zu fortgeschrittenen (Stadium III-) Patienten überwacht werden müssen. Die Studie lässt einige Fragen offen, so fehlen z.B. exakte Angaben zum initialen Tumorstadium, zu Risikoparametern (Grading, L- oder V-Status) sowie zur differenzierten Betrachtung des Rezidivortes. Lungen- und Lebermetastasen sind hier als Rezidive gekennzeichnet, das Lokalrezidiv wurde nicht weiter

spezifiziert. Dennoch ist die Schlussfolgerung der Autoren nachzuvollziehen – auch Patienten mit frühen kolorektalen Karzinomen sollten engmaschig nachkontrolliert werden.

7.5 Leber

7.5.1 Nicht-alkoholische Steatohepatitis: Was gibt es Neues? (**62**,63)

Auch in diesem Jahr ist eine ganze Reihe von Publikationen zum Thema NASH bzw. metabolischem Syndrom der Leber erschienen. Die seit 2008 immer wieder angekündigte Leitlinie zur histopathologischen Diagnose der nicht-alkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankungen ist nunmehr konsentiert und zur Publikation angenommen sowie bereits auf der Homepage der AWMF einzusehen (**62**). Eine Arbeit, die in diesem Zusammenhang eigentlich unerwähnt bleiben sollte, beschäftigt sich mit einem „Goldstandard", nämlich der histopathologischen Beurteilung der hepatischen Steatosis (63). Ein Team aus Chirurgen stellte sich die Frage, inwieweit die Beurteilung der hepatischen Steatosis von Pathologen objektiv und reproduzierbar ist. Die Autoren untersuchten 46 konsekutive Patienten, bei denen eine Leberzellverfettung initial diagnostiziert wurde und legten die HE-Schnitte "*4 expert pathologists*" unterschiedlicher Institutionen vor. Darüber hinaus wurde mittels computerisierter Analyse der Fettgehalt am gleichen Schnitt bestimmt. Der Korrelationskoeffizient der Pathologen war mit 0,57 enttäuschend niedrig, größer als 0,7 hätte ein akzeptables diagnostisches Agreement bedeutet. Selbst die Einschätzung der Pathologen, ob es sich um eine Mikro- oder Makrosteatosis handelte, zeigte eine geringe Korrelation von 0,22. Die Autoren errechneten auch, dass die Analyse der histologischen Faktoren der Steatohepatitis (lobuläre Inflammation, portales entzündliches Infiltrat, Ballonierung der Hepatozyten und Mallory-Körperchen) eine geringe Konkordanz aufwies. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass der Leberfettgehalt sehr untersucherabhängig ist und nicht reproduzierbar vom Pathologen bestimmt werden kann. Sie empfehlen die computerisierte Auswertung.

Kommentar: Die Ergebnisse der Studie sind für Pathologen naturgemäß schwierig nachzuvollziehen. Es wundert, dass ein tägliches pathohistologisches Problem von Chirurgen untersucht wird. Es wird aber dabei schnell übersehen, dass eine Fettleber postoperative Komplikationen verursachen kann – und dass der Chirurg im Vorfeld den Fettgehalt der Leber kennen muss, um die Komplikation besser abschätzen zu können. Möglicherweise sollte den beteiligten Kollegen die oben bereits erwähnten Leitlinienprodukte der Deutschen Gesellschaft für Pathologie zum freundlichen Studium empfohlen werden (62). Dort stehen dezidierte Hinweise, wie eine Leberzellverfettung mit welchen Methoden zu diagnostizieren ist.

Wichtige Neuigkeiten zur NASH (64)

Wichtigere, neue Daten zur NASH sind in mehreren gut lesbaren Übersichtsarbeiten zusammengefasst, besonders zur kindlichen NASH. Die Bedeutung dieser Erkrankung bei Kindern steigt. Sie ist zur häufigsten Lebererkrankung von amerikanischen Kindern avanciert. In einer Arbeit von Patton und Mitarbeitern (64), die auf der Untersuchung von 176 Kindern mit nichtalkoholischer Steatohepatitis im Alter zwischen 6 und 17 Jahren beruht,

werden Korrelationen von Serumwerten und histopathologischen Parametern bei diesen Patienten berechnet. Die Autoren konnten zeigen, dass sowohl Leberenzyme (GOT und GPT) als auch gamma-GT unabhängige Faktoren waren, die eine signifikante Korrelation mit dem NASH-Schweregrad aufwiesen. Insbesondere eine Leukozytose und ein niedriger Hämatokrit zeigten ebenfalls unabhängig voneinander das Ausmaß der Fibrose an. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass bestimmte Komponenten des Routinelabors prädiktive Aussagen zum NAFLD-Inflammations- und Fibrose-muster erlauben. Allerdings erlaubt keiner der Parameter eine adäquate Diskriminierung, um die Leberbiopsie zu ersetzen. Die Autoren schlussfolgern weiter, dass – obwohl die Leberbiopsie mit einem gewissen Komplikations-risiko behaftet ist – lediglich sie das Ausmaß der Inflammation und den Schweregrad der Fibrose korrekt abschätzen lässt.

Kommentar: Die kindliche NASH zeigt im Vergleich zur Erwachsenen-NASH histologische Unterschiede und geht klinisch mit einer geringeren Trans-aminasenerhöhung einher. Bevor eine Leberbiopsie erwogen wird, sollten andere chronische Lebererkrankungen abgeklärt werden, bzw. den Eltern eine mäßige Gewichtsabnahme ihres Kindes empfohlen werden. Hinsichtlich der Entzündung und der Fibrose der Leber unterscheiden sich kindliche und Erwachsenen-NASH. Generell scheint es zwei unterschiedliche Erscheinungs-formen der kindlichen NASH zu geben, denn einige Kinder zeigen ein identisches Bild wie Erwachsene. Bei der zweiten Form zeigen sich weniger intraazinäre, d.h. lobuläre entzündliche Infiltrate, hier überwiegt eine portale Entzündung. Diese histologische Besonderheit könnte die frühzeitige Progression des NAFLD-Scores bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen erklären. Zumeist zeigen Kinder eine deutlichere Leberzell-verfettung als Erwachsene mit NASH. Auch fehlt die für Erwachsene charakteristische hepatozytäre Ballonierung. Differentialdiagnostisch sollte bei einer Leberzellverfettung neben Adipositas und Diabetes mellitus immer auch an einen Morbus Wilson, an Stoffwechselerkrankungen der Leber oder auch eine Lebermitbeteiligung bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung und bei glutensensitiver Enteropathie gedacht werden.

Familiäre Fettleber (65)

Der Einfluss der Eltern auf Kinder mit NAFLD erscheint wichtig. In einer Arbeit von Schwimmer und Mitarbeiter wird auf die Heritabilität der nichtalkoholischen Lebererkrankung hingewiesen (65). Die Autoren analysieren übergewichtige Kinder mit biopsiegesicherter NAFLD sowie deren Familienmitglieder mittels MRT und quantifizierten so den Fettgehalt. Von einer Fettleber wurde ausgegangen, wenn 5% des Lebergewichtes aus Fett bestand. Die Autoren fanden überraschenderweise, dass bei 17% der untersuchten Zwillinge und bei 37% der Eltern von übergewichtigen Kindern eine Fettleber vorhanden war, auch wenn die Kinder keine NASH hatten. Zeigten die Kinder eine NASH, zeigten sich bei 59% der Zwillinge und bei 78% der Eltern ebenfalls eine Fettleber. Die Autoren schlussfolgern aus diesen Erkenntnissen, dass Familienmitglieder von Kindern mit NAFLD als Hochrisikopatienten für eine NAFLD angesehen werden sollten. Sie weisen auch auf die komplexe Interaktion zwischen Genen und Umwelt, zwischen Entwicklung und Progression der NAFLD und den Lebensumständen hin. Die Autoren diskutieren ihre Ergebnisse und postulieren, dass es hoch wahrscheinlich ist, dass bestimmte Gene die hepatische Fettaufnahme bestimmen, bzw. die Fettabgabe beeinflussen. Dringend wären weitere, auch genetische Analysen

notwendig, um bestimmte Genorte zu evaluieren, die hier einen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß der Leberfettaufnahme und -abgabe besitzen.

7.5.2 **Metabolisches Syndrom und HCC** (66)

Eine weitere Arbeit beschäftigt sich mit hepatozellulären Karzinomen bei Patienten mit metabolischem Syndrom. Paradis und Mitarbeiter untersuchten Patienten, bei denen ein metabolisches Syndrom den einzigen Risikofaktor für die Entstehung des HCC darstellt (66). Diese 31 Patienten wurden mit HCC-Patienten verglichen, die eine Leberzirrhose (bekannter oder unklarer Ätiologie) aufwiesen. Patienten mit metabolischem Syndrom und HCC waren signifikant älter und die tumorumgebende Leber zeigte signifikant seltener eine fortgeschrittene Fibrose. Die HCCs in der Patientengruppe mit metabolischem Syndrom zeigten signifikant häufiger eine gute Tumordifferenzierung (G1, G2). Die Autoren fanden bei 5 Fällen aus der Gruppe mit metabolischem Syndrom, dass sich die Tumoren aus präexistenten teleangiektatischen Leberzelladenomen entwickelten. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass das metabolische Syndrom offensichtlich selbst dann, wenn keine signifikante Fibrose vorliegt, zur Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms prädisponiert.

Kommentar: Eine schlüssige Erklärung für die obige Schlussfolgerung der Autoren existiert nicht. Insbesondere fehlen in der Arbeit Daten zum Ausmaß der inflammatorischen Veränderungen der Lebern bei den Patienten mit metabolischem Syndrom bzw. der NASH, wobei zusätzlich auffällt, dass die Autoren das Wort für NASH in der Umgebungsleber der HCCs in der Publikation vermeiden. Generell scheint hier die Inflammation, die der NASH zugrunde liegt, einen tumorfördernden Einfluss zu besitzen.

7.5.3 Autoimmune Lebererkrankungen

Overlap-Syndrome und ihre diagnostische Abgrenzung (67)

Wie bereits im letzten Jahr ausführlich beschrieben, sind einzelne Overlap-Syndrome der Leber bisher nicht ausreichend differenziert worden. Auch im Jahr 2009 ist eine ganze Reihe von Arbeiten erschienen, die klinische und serologische Parameter beschreiben, die Patienten mit Overlap-Syndrom besser charakterisieren. *AIH-PBC-Overlap-Syndrome* treten bei den Patienten auf, die klinische, biochemische serologische und histologische Merkmale beider Erkrankungen aufweisen. 8% aller Patienten mit AIH scheinen ein Overlap-Syndrom aufzuweisen. Diese Patienten besitzen typische serologische Kennzeichen für eine PBC (AMA-M2 positiv) und in der Histologie klassische Kennzeichen einer primären, nicht eitrig-destruierenden Cholangitis (Gallengangsschädigung, Granulome). Im Gegensatz zur klassischen PBC findet sich ein zusätzliches intraazinäres d.h. hepatitisches Entzündungsbild. Die Autoimmuncholangitis zeigt histologisch Veränderungen, die mit denen der primär-biliären Zirrhose vereinbar sind, bei den Patienten fehlen jedoch serologisch die AMA-Antikörper. Histologisch fehlt hier dann die klassische hepatitische Komponente. Kommt sie hinzu, findet sich ein AIC-AIH-Overlap-Syndrom.

In einer Arbeit von Muratori und Mitarbeiter werden 15 Patienten mit gesichertem Overlap einer AIH-PBC hinsichtlich serologischer und klinischer Parameter analysiert und mit 120 klassischen AIH- bzw. 120 klassischen PBC-Patienten verglichen (67). Zum Zeitpunkt der Diagnose waren die Overlap-

Patienten im Durchschnitt 51 Jahre alt, vergleichbar mit denen der PBC, waren damit aber deutlich älter als die 120 „reinen" AIH-Patienten. Anti-Doppelstrang-DNS-Antikörper zeigten sich in 60% der Overlap-Patienten, lediglich in 4% der PBC und in 26% der reinen AIH-Patienten. AMA-Antikörper und Anti-DNS-Antikörper konnten in 47% der Overlap-Patienten und allerdings lediglich in 2% der Kontrollpatienten nachgewiesen werden. 77% der Patienten sprachen sehr gut auf Ursodesoxycholsäure und Steroide an. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass AMA und Anti-DNS-Antikörper als serologisches Profil der Overlap-AIH-PBC gelten können.

Kommentar: Im klinischen Alltag ist es entscheidend, diese Overlap-Erkrankungen von den reinen Formen der PBC bzw. AIH abzugrenzen, da die therapeutischen Implikationen bedeutsam sind. Während die klassische Autoimmunhepatitis mit Steroiden mit oder ohne Azathioprin behandelt wird, ist diese Therapie für PBC-Patienten nicht geeignet. Demgegenüber wird Ursodesoxycholsäure den Leberschaden bei den Patienten mit AIH-PBC-Overlap-Syndrom nicht günstig beeinflussen. Neben der klassischen histologischen Untersuchung, die bei dieser Overlap-Symptomatik Kennzeichen der PBC mit Gallengangsläsionen und eventuell Granulomen aufweist und eine hepatitische Komponente zeigt, könnte die doppelte Positivität bzw. der Nachweis von AMA- und Anti-DNA-Antikörpern tatsächlich diagnostisch bedeutsam sein.

Ein neuer Score für die Overlap-Diagnose (68)

Eine weitere Arbeit zu diesem Thema von Neuhäuser und Mitarbeitern beschreibt einen Score zur Diagnosesicherung (68). Bisher existieren keine definitiven diagnostischen Kriterien, um ein Overlap-Syndrom zwischen PBC und AIH definitiv zu diagnostizieren, was die unterschiedlichen Häufigkeiten innerhalb der Publikationen von 5-9% erklärt. Die Autoren analysierten 368 Patienten, die an einer primär-biliären Zirrhose litten, mittels Autoimmunhepatitis-Score der internationalen Autoimmunhepatitisgruppe (IAIHG). Dieser modifizierte Score, der im letzten Gastro Update vorgestellt wurde, besteht nicht wie der initiale Score aus 13 Komponenten mit 29 Ausprägungen, sondern lediglich aus 4 bzw. 5 zu kategorisierenden klinischen Komponenten: Autoantikörper, Immunglobulin G, spezifische histologische Veränderungen der Leberbiopsie und Virusparameter. Die Autoren konnten an den von Ihnen retrospektiv evaluierten 368 Patienten mit primärer biliärer Zirrhose zeigen, dass 12 bzw. 6% als Overlap-Syndrom anzusehen sind, analysiert man sie mit den beiden AIH-Score-Systemen. Im von den Autoren untersuchten Kollektiv waren eine Zirrhose, eine portalvenöse Hypertension, gastrointestinale Blutungen, Aszites und Ösophagusvarizen signifikant häufiger in der Overlap-Gruppe vorhanden. Patienten, die nach den AIH-Kriterien an einem PBC-Overlap-Syndrom litten, zeigten signifikant häufiger Leber-assoziierte Todesfälle bzw. mussten lebertransplantiert werden. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass es auch aufgrund des Verlaufes entscheidend ist, Patienten zu identifizieren, die an einem PBC-AIH-Overlap-Syndrom leiden, da diese von einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie in Kombination mit Ursodesoxycholsäure profitieren könnten.

Auch diese Arbeit zeigt, dass neben dem Goldstandard der Histologie (Punktesystem vereinbar mit AIH oder typische AIH), der vereinfachte AIH-Score hilft, Patienten mit einem Overlap-Syndrom zu identifizieren, um sie rechtzeitig einer intensivierten Therapie zuzuführen.

Weitere aktuelle Daten zum AIH-Score (69)

In einer weiteren aktuellen Arbeit von Yeoman und Mitarbeiter wird der vereinfachte Autoimmunhepatitis-Score der internationalen Autoimmunhepatitis-Gruppe an 549 Patienten mit chronischer Lebererkrankung validiert (221 Patienten mit AIH, 26 mit ähnlichen Syndromen, 302 Patienten ohne Autoimmunhepatitis) (69). Die Autoren beziehen in ihrer Analyse auch Patienten mit fulminantem Leberausfall ein und konnten zeigen, dass durch die vereinfachten Kriterien 24% und durch die Originalkriterien aus dem Jahr 1990 40% der Patienten mit Autoimmunhepatitis (wahrscheinliche oder definitive AIH) identifiziert werden konnten. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass die vereinfachten Kriterien eine hohe Spezifität, aber eine geringere Sensitivität für Score-Werte über 7 besitzen.

Eine Erklärung für die geringere Sensitivität für Score-Werte über 7 bleibt unklar, möglicherweise erklärt sich die Diskrepanz aus atypischen Symptomen der Autoimmunhepatitis, die im erweiterten Score umfänglicher abgefragt werden; darüber hinaus könnte es sich um die fehlende Abfrage der Corticosteroid-Response bei den simplifizierten Kriterien handeln.

PSC-AIH-Overlap-Syndrom (70)

Ein weiteres Overlap-Syndrom, die PSC-AIH, kommt häufig bei Kindern, Heranwachsenden und jüngeren Erwachsenen vor. Der AIH-Score zeigt in 8% der Patienten mit PSC ein Overlap-Syndrom an. Die Diagnose einer AIH-PSC-Overlap-Erkrankung gilt dann als wahrscheinlich, wenn der AIH-Score größer als 15 ist, ANAs oder AMA-Autoantikörper nachweisbar sind mit einem Titer größer als 1:40. Darüber hinaus zeigt die Leberhistologie neben Mottenfraßnekrosen und Lymphozyteninfiltraten (Hepatitis-Kennzeichen) zusätzlich eine primär sklerosierende Cholangitis. Patienten mit PSC-AIH-Overlap zeigen einen deutlich schwereren Verlauf als jene mit AIH alleine oder mit PBC-AIH. Die genaue Prävalenz des PSC-AIH-Overlaps ist jedoch noch unklar. Bei Kindern, die an einer Autoimmunhepatitis erkranken, entwickelt sich eine sklerosierende Cholangitis relativ häufig (in bis zu 50%). Bei Erwachsenen ist in etwa 10% der Patienten mit AIH eine sklerosierende Cholangitis in der MRCP zu dokumentieren.

Die Autoren um Lewin und Mitarbeiter analysierten 59 konsekutive Patienten in einer prospektiven Studie, bei denen eine AIH nach dem IAIHG-Score diagnostiziert wurde und bei denen eine MRCP und eine Leberbiopsie durchgeführt wurde (70). 27 Patienten mit Zirrhose ohne autoimmune Ätiologie dienten als Kontrollgruppe. 24% der Patienten mit AIH zeigten in der MRCP intrahepatische Gallengangsabnormalitäten. Kein Patient zeigte Veränderungen am Duktus hepatikus, Duktus choledochus oder das Vollbild einer sklerosierenden Cholangitis in der MRCP oder der Biopsie. Lediglich bei einem Patienten zeigte sich im Krankheitsverlauf eine sklerosierende Cholangitis bei MRCP-Abnormalitäten und symptomatischer Cholestase unter Steroidtherapie. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass leichte, in der MRCP sichtbare Gallengangsveränderungen zwar in einem Viertel der Patienten mit AIH nachweisbar waren, dass diese allerdings von der sich entwickelnden Leberfibrose abhingen und nicht eine zusätzliche sklerosierende Cholangitis anzeigten. Mit der in dieser Studie errechneten Prävalenz von 1,7% liegen die Autoren deutlich unterhalb der 10%-Werte, die in der Literatur für die Prävalenz der PSC-AIH-Overlap-Symptome diskutiert werden. Die Studie zeigt, dass genaue

Daten zur Prävalenz dieses Overlap-Syndroms schwierig zu erhalten sind. Die Goldstandard-Untersuchung, die Leberbiopsie, hat in der vorliegenden Studie gezeigt, dass relativ häufig F3- bis F4-AIH-Fibrosen zu diagnostizieren waren, was die MRCP-Auffälligkeiten verursacht haben könnte. Nichtdestotrotz kann in der Histologie zweifelsfrei zwischen PSC bzw. AIH und Overlap differenziert werden, so dass hier dringend weitere Studien notwendig sind, um exakte Daten zur Prävalenz der PSC-AIH-Overlap-Erkrankung zu erhalten. Generell scheint es jedoch nicht indiziert zu sein, ein MRCP-Screening für alle AIH-Patienten anzubieten, insbesondere dann nicht, wenn eine Cholestase fehlt.

Neue Daten zum Verlauf der PBC (71)

Über den Verlauf der primär-biliären Zirrhose (PBC) ist bisher relativ wenig publiziert worden. Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz variieren extrem, was mit unterschiedlichen Datenregistern, Laboratoriumstests und Diagnosekriterien zusammenhängt. In einer Arbeit von Myers und Mitarbeitern wurden die Epidemiologie und der natürliche Verlauf der PBC in der Region um Calgary (ca. 1,1 Millionen Einwohner) zwischen 1996 und 2002 retrospektiv berechnet (71).

Die jährliche Inzidenz der PBC lag bei 30,3 Fällen pro 1 Million Einwohner (48,4 pro Million Frauen, 10,4 pro Million Männer). Während der Studiendauer zeigte sich eine Prävalenzzunahme von 100 pro eine Million Einwohner im Jahr 1996 auf 227 pro Million Einwohner im Jahr 2002. Die berechnete 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, die Wahrscheinlichkeit einer Lebertransplantation und das transplantatfreie Überleben war 73%, 6% sowie 68%. Im Vergleich zur Alters- und Geschlechts-adjustierten kanadischen Population war das Überleben von PBC-Patienten signifikant geringer, wobei insbesondere das männliche Geschlecht und ein hohes Lebensalter bei Primärdiagnose der PBC unabhängige Prädiktoren einer ungünstigen Prognose waren. Die Autoren schlussfolgern aus diesen Daten, dass aufgrund der schlechten Prognose von PBC-Patienten, die hier erstmalig statistisch belegt werden konnte, neue Therapiestrategien für die Erkrankung entwickelt werden müssen.

7.5.4 Erkrankungen der Gallengänge

Molekularbiologische Zusatzdiagnostik an Zytologien aus dem Gallengang? (72)

Eine Arbeit aus der Mayo-Klinik von Barr-Fritcher und Mitarbeitern beschäftigt sich mit molekularbiologischen Zusatzmethoden an Zytologiepräparaten, die bei pankreatiko-biliären Strikturen gewonnen werden (72). Die Autoren kümmern sich um ein relevantes Problem; Patienten mit pankreatiko-biliären malignen Tumoren, wie z.B. Klatskintumoren, präsentieren sich häufig mit Strikturen, die einer Biopsie nicht zugänglich sind. Hier ist die Bürstenzytologie ein solides diagnostisches Hilfsmittel, um zwischen gut- und bösartigen Strikturen zu unterscheiden. Besonders bei Patienten mit langdauernder PSC sind differentialdiagnostische Probleme nicht selten. Die diagnostische Sensitivität der Routinezytologie ist untersucherabhängig und schwankt in unterschiedlichen Studien zwischen 15 bis 68%. Molekularbiologische Analysen haben bisher keine signifikante Verbesserung erreicht. Die Autoren untersuchten 540 Patienten, bei denen bei einer ERCP eine Bürstenzytologie von pankreatiko-biliären Strikturen durchgeführt wurde. 498 Präparationen konnten ausgewertet werden. Überwiegend handelt es sich um Patienten, bei denen dann ein Cholangiokarzinom (Adenokarzinom der distalen Gallengänge)

sowie in etwa 30% ein Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde. 38% der Patienten hatten eine PSC. Die Autoren führten zunächst eine konventionelle zytologische Analyse durch, darüber hinaus wurden die Bürstenzytologien geteilt. Neben der konventionellen Zytologie wurden eine Aneuploidie-Analyse (DIA) sowie eine Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung der Chromosomen 3, 7, 17 und 9p21 durchgeführt. Die definitive Diagnose wurde durch chirurgische Exploration und klinisches Follow up (z.B. Progression der Erkrankung, Metastasen) ermittelt. Die Autoren konnten zeigen, dass die Polysomieanalyse mittels FISH-Test signifikant höhere Sensitivitäts- und Spezifitätsraten aufwies. Die digitale Imageanalyse (DIA) konnte die Malignitätsdiagnose nicht mit hinreichender Sicherheit vorhersagen. Die multivariate Analyse zeigte, dass unter Einschluss der konventionellen Zytologie, dem FISH-Test, Alter des Patienten und PSC-Status die Malignitätsdiagnose mit höherer Wahrscheinlichkeit korrekt gestellt werden konnte. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass die Polysomie-FISH-Testung die beste diagnostische Ausbeute bietet.

Kommentar: Es handelt sich um eine sehr aufwändige Studie, die aufgrund ihrer Fallzahl (498 Patienten) Beachtung finden sollte. Der Wert der Routinezytologie zeigte eine sehr geringe Sensitivität von unter 20%, was so nicht hinnehmbar ist. Die Durchführung einer multivariaten Analyse unter Einschluss aller durchgeführten Methoden zeigte darüber hinaus, dass insbesondere Alter und PSC hoch signifikant mit der Malignitätsdiagnose assoziiert waren. Der Wert der Polysomie-FISH-Testung sollte in größeren Studien überprüft werden, besonders dann, wenn ausreichend Material zur FISH-Testung im Rahmen einer Bürstenzytologie gewonnen werden kann. In diesem Zusammenhang sollte auf die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit bei der Überwachung von Patienten mit PSC hingewiesen werden, da in der multivariaten Analyse gezeigt werden konnte, dass selbst die Verdachtsdiagnose von Malignität zusammen mit PSC und Alter eine sehr hohe Sensitivität in der korrekten Vorhersage des Krankheitsstatus erbringen kann.

7.6 „Iatrogene Pathologie“ im Gastrointestinaltrakt (73,74)

Durch die Verwendung neuer, insbesondere auch zielgerichteter Therapien in der Onkologie hat die Möglichkeit der Nebenwirkungen im GIT zugenommen. Der Pathologe sieht sich mit einer Reihe von iatrogenen Schädigungen der gastrointestinalen Schleimhaut konfrontiert. Generell sollte bei Erosionen oder Ulzerationen sowie Strikturen mit histologisch nachweisbaren vermehrten Apoptosen im Epithel und einer Zytoplasmavakuolisierung, speziell dann, wenn eine infektiöse Genese nicht vorhanden ist, an eine iatrogene Schädigung des Oberflächenepithels im Gastrointestinaltrakt gedacht werden.

Im Ösophagus ist die bekannteste Läsion die sogenannte Pill-Ösophagitis, zumeist als Ulzeration im mittleren Ösophagus mit Ablagerung von kristallinem Material bereits endoskopisch zu diagnostizieren. Im Magen findet sich eine Parietalzellveränderung und es kommen Drüsenkörperzysten bei lang dauernder PPI-Einnahme sowie bei NSAR die typische Typ-C-Gastritis in Frage. Pseudomelanosis coli, die ischämische Kolitis oder auch die medikamentöstoxische NSAR-Kolitis sind mit iatrogenen Eingriffen assoziiert. Die sog. **5-FU- oder auch Chemotherapie-assoziierte Kolitis** tritt gehäuft bei Patienten auf,

die beispielsweise eine adjuvante Chemotherapie nach Kolonkarzinomresektion erhalten. Hier muss die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der operationsbedingten, ischämischen Kolitis und der infektiösen Schleimhautschädigung erfolgen. Die 5-FU-Kolitis weist typischerweise Ulzera auf, wirkt flächig atroph und zeigt Kontaktblutungen. Zumeist findet sich das Punctum maximum im linken Hemikolon, das Rektum ist ausgespart oder geringergradig beteiligt. Histologisch finden sich bei gestörter Kryptenarchitektur zum Teil kleinzystisch dilatierte Krypten, die reduziert bzw. atroph sind. Das die Krypten auskleidende Epithel ist flach, zeigt als toxische Schädigung eine Zytoplasmavakuolisierung und zum Teil finden sich nukleäre Atypien, die früher als pseudodysplastische Veränderungen beschrieben wurden. Apoptosen sind ebenfalls vermehrt nachweisbar.

Auffallend ist, und zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber einer infektiösen und ischämischen Genese geeignet, die relativ zellarme Mukosa; Entzündungszellen sind zwar vorhanden, jedoch deutlich geringer als z.B. bei einer medikamentös-toxischen Kolitis oder bei Infektionen. Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der Ischämie gelingt dadurch, dass bei der 5-FU-Kolitis die typische homogene eosinophile Nekrose mit Hämorrhagien, wie man sie bei einer Ischämie findet, fehlt. Auch fehlen bei Ischämie die kleinzystisch dilatierten Krypten und Apoptosen.

Durch die Fortschritte in der molekularen Tumortherapie tritt neben der 5-FU-Kolitis auch eine Schleimhautschädigung auf, die bis hin zur Darmperforation, Blutung oder Tumorruptur führen kann. Hier sind insbesondere VEGF-Rezeptorantagonisten wie z.B. Bevacizumab (Avastin®) zu nennen. Bei bis zu 2,5% der Patienten, die aufgrund ihres metastasierten kolorektalen Karzinoms eine Bevacizumab-Therapie bekommen, wird von schweren Blutungsereignissen berichtet. 1,7% der Patienten erleiden unter dieser Therapie eine Darmperforation, ein Krankheitsbild, das vorher im Rahmen der klassischen Therapie so nicht bekannt war (**73**). Die Perforationen können im Bereich der Anastomose entstehen, allerdings auch an anderer Stelle, insbesondere im Dünndarm auftreten. Die mediane Zeitdauer bis zum Auftreten einer Perforation nach Beginn der Bevacizumab-Therapie beträgt etwa zwei Monate. Auch nach einer längeren Therapiedauer (bis zu einem Jahr) können noch Perforationen beobachtet werden (**74**). Als prädisponierende Faktoren für eine Perforation gelten ein belassener Primärtumor, eine Koloskopie oder Sigmoidoskopie einen Monat vor Beginn der Therapie oder eine vorangegangene (adjuvante, additive) Radiotherapie. Werden die Patienten mit einer Antibiotikatherapie behandelt, können zusätzliche Diarrhoen auftreten, die die Diagnostik erschweren. In 15 bis 29% der Fälle tritt nach Einnahme eines Antibiotikums eine Diarrhoe auf, zumeist sind es die klassischen Antibiotika („*the big three*" wie Ampicillin, Amoxycillin, Cephalosporine oder Clindamycin). Erschwerend kommt hinzu, dass bei einer gastrointestinalen Perforation unter Avastin das Bild einer ischämischen gastrointestinalen Perforation vorliegt, eine distinkte Morphologie existiert nicht, daher ist hier der Pathologe auf eine interdisziplinäre Zusammenarbeit angewiesen (klinische Angaben). Hier muss insbesondere die Perforationsstelle zur Abklärung der Ätiologie mit in die differentialdiagnostischen Erwägungen einbezogen werden.

Eine neue Entität: Metamphetamin-Kolitis (75)

Im letzten Jahr wurde eine weitere Entität einer die ischämische Kolitis imitierenden Erkrankung beschrieben, die **Metamphetamin-Kolitis**. Die

Autoren um Holubar und Mitarbeiter beschreiben einen 44-jährigen Patienten, der mit akut auftretenden Oberbauchbeschwerden und blutigen Diarrhoen notfallmäßig ein Krankenhaus aufsuchte (75). Er gab an, dass er kristallines Metamphetamin, sog. *Crystal* vor Auftreten der Symptome erstmalig geraucht habe. Die CT-Untersuchung zeigte ein deutlich verdicktes, ödematös verändertes linkes Kolon unter Einbeziehung der linken Flexur und des proximalen Kolon sigmoideum, zusätzlich zeigte sich ein Aszites. Die Stuhlkulturen, insbesondere gegenüber Clostridium difficile, waren vollständig negativ. In der Sigmoidoskopie zeigte sich eine Hämorrhagie und Vulnerabilität der Mukosa des distalen linken Kolons, Pseudomembranen zeigten sich nicht. Nach 5 Tagen wurde der Patient symptomfrei entlassen. Aufgrund des zunehmenden Konsums von Metamphetaminen hat in Amerika und Asien die Komplikationsrate ebenfalls zugenommen. Metamphetamine sind sympathikomimetische Drogen, die eine intensive Vasokonstriktion und damit Endstreckenschädigung verursachen können. Neben schweren hypertensiven Krisen, Myokardinfarkten und zerebrovaskulären Insulten rückt die ischämische Kolitis in den Vordergrund. Der Wirkmechanismus von Metamphetaminen ist dem des Kokains ähnlich, daher ist das histologische Bild der Metamphetamin-induzierten ischämischen Kolitis dem der Kokain-assoziierten ischämischen Kolitis vergleichbar. In Analogie zu arteriosklerotisch-ischämischen Darmveränderungen sind die Ileozökalregion, die Flexura lienalis, das Kolon sigmoideum besonders betroffen. Die Autoren empfehlen eine Graduierung der Veränderungen: Grad 1: Die Ischämie betrifft die Mukosa und zeigt lediglich Submukosablutungen und ein Submukosaödem mit geringer bis mäßiggradiger Mukosaulzeration. Grad 2: Die Ischämie betrifft die darunter liegende Muskularis propria, endoskopisch zeigen sich ausgedehnte Blutungen, die Mukosa erscheint grünlich-gelblich im Sinne ausgedehnter Nekrosen. Grad 3: Vollständig nekrotische Mukosa, die eine ischämische Darmwand bedeckt, hier ist eine Resektion erforderlich. Interessanterweise korreliert ein nachweisbarer Aszites nicht immer mit dem Schweregrad der Ischämie.

Kommentar: Durch die Einführung neuer Medikamente insbesondere zielgerichteter molekularer Therapien stehen Gastroenterologen, Chirurgen und auch Pathologen neuen Herausforderungen gegenüber. Die differentialdiagnostische Abgrenzung von medikamentös-toxisch assoziierter Kolitis, 5-FU-Kolitis, ischämischen Veränderungen und Infektionen erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit und insbesondere auch die Kenntnis des Nebenwirkungsspektrums der Medikamente.

7.7 Literatur

1. **Yan BM, Shaffer EA: Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. Gut 2009, 58:721-732.**
2. Korsapati H, Babaei A, Bhargava V, Dohil R, Quin A, Mittal RK: Dysfunction of the longitudinal muscles of the oesophagus in eosinophilic oesophagitis. Gut 2009, 58:1056-1062.
3. Rothenberg ME: Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2009, 137:1238-1249.
4. Odze RD: Pathology of eosinophilic esophagitis: what the clinician needs to know. Am J Gastroenterol 2009, 104:485-490.
5. Okpara N, Aswad B, Baffy G: Eosinophilic colitis. World J Gastroenterol 2009, 15:2975-2979.
6. **Shaheen NJ, Richter JE: Barrett's oesophagus. Lancet 2009, 373:850-861.**
7. Fiocca R, Mastracci L, Riddell R, Takubo K, Vieth M, Yerian L, Sharma P, Fernstrom P, Ruth M: Development of consensus guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease: the Esohisto project. Hum Pathol 2009.
8. Lang LH: Barrett's Esophagus Survival Rates Same as in General Population. Gastroenterology 2009.
9. Cooper GS, Kou TD, Chak A: Receipt of previous diagnoses and endoscopy and outcome from esophageal adenocarcinoma: a population-based study with temporal trends. Am. J. Gastroenterol. 2009, 104:1356-1362.
10. **Riddell RH, Odze RD: Definition of Barrett's esophagus: time for a rethink - is intestinal metaplasia dead? Am J Gastroenterol 2009, 104:2588-2594.**
11. Odze RD: Barrett esophagus: histology and pathology for the clinician. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009, 6:478-490.
12. Liu W, Hahn H, Odze RD, Goyal RK: Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium. Am J Gastroenterol 2009, 104:816-824.
13. Wang JS, Guo M, Montgomery EA, Thompson RE, Cosby H, Hicks L, Wang S, Herman JG, Canto MI. DNA promoter hypermethylation of p16 and APC predicts neoplastic progression in Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 2009 Sep;104(9):2153-60.
14. Sikkema M, Kerkhof M, Steyerberg EW, Kusters JG, van SPM, Looman CW, van DH, Siersema PD, Kuipers EJ: Aneuploidy and overexpression of Ki67 and p53 as markers for neoplastic progression in Barrett's esophagus: a case-control study. Am J Gastroenterol 2009, 104:2673-2680.
15. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, Galanko JA, Bronner MP, Goldblum JR, Bennett AE, Jobe BA, Eisen GM, Fennerty MB, Hunter JG, Fleischer DE, Sharma VK, Hawes RH, Hoffman BJ, Rothstein RI, Gordon SR, Mashimo H, Chang KJ, Muthusamy VR, Edmundowicz SA, Spechler SJ, Siddiqui AA, Souza RF, Infantolino A, Falk GW, Kimmey MB et al.: Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. N Engl J Med 2009, 360:2277-2288.
16. Pouw RE, Gondrie JJ, Rygiel AM, Sondermeijer CM, ten KFJ, Odze RD, Vieth M, Krishnadath KK, Bergman JJ: Properties of the neosquamous epithelium after radiofrequency ablation of Barrett's esophagus containing neoplasia. Am J Gastroenterol 2009, 104:1366-1373.
17. Mandal RV, Forcione DG, Brugge WR, Nishioka NS, Mino-Kenudson M, Lauwers GY: Effect of tumor characteristics and duplication of the muscularis mucosae on the endoscopic staging of superficial Barrett esophagus-related neoplasia. Am J Surg Pathol 2009, 33:620-625.
18. Clarke AT, Wirz AA, Seenan JP, Manning JJ, Gillen D, McColl KE: Paradox of gastric cardia: it becomes more acidic following meals while the rest of stomach becomes less acidic. Gut 2009, 58:904-909.
19. Freeman HJ: Proton pump inhibitors and an emerging epidemic of gastric fundic gland polyposis. World J Gastroenterol 2008, 14:1318-1320.
20. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH: The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. Am J Gastroenterol 2009, 104:1524-1532.
21. **Carmack SW, Genta RM, Graham DY, Lauwers GY: Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009, 6:331-341.**

22. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS: Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. Gastroenterology 2009, 137:824-833.

23. Marrelli D, Pedrazzani C, Corso G, Neri A, Di MM, Pinto E, Roviello F: Different pathological features and prognosis in gastric cancer patients coming from high-risk and low-risk areas of Italy. Ann Surg 2009, 250:43-50.

24. Schuppan D, Junker Y, Barisani D: Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. Gastroenterology 2009, 137:1912-1933.

25. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, Krekela I, Patrikainen H, Valve R, Maki M, Collin P: Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. BMC Gastroenterol 2009, 9:49.

26. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, Chioda C, Albarello L, Bartolini D, Donato F: Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007, 5:838-843.

27. Armstrong MJ, Robins GG, Howdle PD: Recent advances in coeliac disease. Curr Opin Gastroenterol 2009, 25:100-109.

28. Weir DC, Glickman JN, Roiff T, Valim C, Leichtner AM: Variability of histopathological changes in childhood celiac disease. Am J Gastroenterol 2010, 105:207-212.

29. Thomas HJ, Ahmad T, Rajaguru C, Barnardo M, Warren BF, Jewell DP: Contribution of histological, serological, and genetic factors to the clinical heterogeneity of adult-onset coeliac disease. Scand J Gastroenterol 2009, 44:1076-1083.

30. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, Brantner TL, Kim WR, Phelps TK, Lahr BD, Zinsmeister AR, Melton L3, Murray JA: Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. Gastroenterology 2009, 137:88-93.

31. Virta LJ, Kaukinen K, Collin P: Incidence and prevalence of diagnosed coeliac disease in Finland: results of effective case finding in adults. Scand J Gastroenterol 2009, 44:933-938.

32. Vande VJL, Murray JA, Lahr BD, Van DCT, Kroning CM, Moore SB, Wu TT: Lymphocytic duodenosis and the spectrum of celiac disease. Am J Gastroenterol 2009, 104:142-148.

33. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA: Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. Am J Gastroenterol 2009, 104:1587-1594.

34. Deretic V: Links between autophagy, innate immunity, inflammation and Crohn's disease. Dig Dis 2009, 27:246-251.

35. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J: Familial association of inflammatory bowel diseases with other autoimmune and related diseases. Am J Gastroenterol 2010, 105:139-147.

36. Livia Biancone, Pierre Michetti, Simon Travis, Johanna C.Escher, Gabriele Moser, Alastair Forbes, Jörg C Hoffmann, Axel Dignass, Paolo Gionchetti, Günter Jantschek, Ralf Kiesslich, Sanja Kolacek, Rod Mitchell, Julian Panes, Johan Soderholm, Boris Vucelic, Eduard Stange: European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations 2008, 2:63-92.

37. Soderlund S, Brandt L, Lapidus A, Karlen P, Brostrom O, Lofberg R, Ekbom A, Askling J: Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2009, 136:1561-7; quiz 1818-9.

38. Leedham SJ, Graham TA, Oukrif D, McDonald SA, Rodriguez-Justo M, Harrison RF, Shepherd NA, Novelli MR, Jankowski JA, Wright NA: Clonality, founder mutations, and field cancerization in human ulcerative colitis-associated neoplasia. Gastroenterology 2009, 136:542-50.e6.

39. Moslein G: [Hereditary colorectal cancer]. Chirurg 2008, 79:1038-1046.

40. Gomez GEB, Knoers NV: Gardner's syndrome (familial adenomatous polyposis): a cilia-related disorder. Lancet Oncol 2009, 10:727-735.

41. Terdiman JP: MYH-associated disease: attenuated adenomatous polyposis of the colon is only part of the story. Gastroenterology 2009, 137:1883-1886.

42. Boparai KS, Dekker E, Van ES, Polak MM, Bartelsman JF, Mathus-Vliegen EM, Keller JJ, van NCJ: Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. Gastroenterology 2008, 135:2014-2018.

43. Nielsen M, Joerink-van dBM, Jones N, Vogt S, Tops CM, Vasen HF, Sampson JR, Aretz S, Hes FJ: Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients With MUTYH-associated polyposis. Gastroenterology 2009, 136:471-476.

44. Vogt S, Jones N, Christian D, Engel C, Nielsen M, Kaufmann A, Steinke V, Vasen HF, Propping P, Sampson JR, Hes FJ, Aretz S: Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. Gastroenterology 2009, 137:1976-85.e1-10.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

45. Lefevre JH, Parc Y, Svrcek M, Kerneis S, Colas C, Shields C, Flejou JF, Parc R, Tiret E: APC, MYH, and the correlation genotype-phenotype in colorectal polyposis. Ann Surg Oncol 2009, 16:871-877.

46. Jones N, Vogt S, Nielsen M, Christian D, Wark PA, Eccles D, Edwards E, Evans DG, Maher ER, Vasen HF, Hes FJ, Aretz S, Sampson JR: Increased colorectal cancer incidence in obligate carriers of heterozygous mutations in MUTYH. Gastroenterology 2009, 137:489-94, 494.e1; quiz 725-6.

47. O'Shea AM, Cleary SP, Croitoru MA, Kim H, Berk T, Monga N, Riddell RH, Pollett A, Gallinger S: Pathological features of colorectal carcinomas in MYH-associated polyposis. Histopathology 2008, 53:184-194.

48. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, Tayob N, Kastrinos F, Sparr J, Wang F, Bandipalliam P, Syngal S, Gruber SB: Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with. Gastroenterology 2009, 137:1621-1627.

49. Jarrar AM, Church JM, Fay S, Kalady MF: Is the phenotype mixed or mistaken? Hereditary nonpolyposis colorectal cancer and. Dis Colon Rectum 2009, 52:1949-1955.

50. Tannapfel A, Neid M, Aust D, Barretton G: Die Entstehung kolorektaler Karzinom - Unterschiedliche Wege und Vorstufen - differenziete Nomenklatur. in Press 2009.

51. Jass JR: Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical. Histopathology 2007, 50:113-130.

52. Makinen MJ: Colorectal serrated adenocarcinoma. Histopathology 2007, 50:131-150.

53. Kumar S, Chang EY, Frankhouse J, Dorsey PB, Lee RG, Johnson N: Combination of microsatellite instability and lymphocytic infiltrate as a. Arch Surg 2009, 144:835-840.

54. Koike M, Inada K, Nakanishi H, Matsuura A, Nakamura S, Tatematsu M: Cellular differentiation status of epithelial polyps of the colorectum: the gastric foveolar cell-type in hyperplastic polyps. Histopathology 2003, 42:357-364.

55. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM: Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. Am J Surg Pathol 2003, 27:65-81.

56. Rüschoff J, Aust D, Hartmann A: [Colorectal serrated adenoma: diagnostic criteria and clinical implications]. Verh Dtsch Ges Pathol 2007, 91:119-125.

57. Owens SR, Chiosea SI, Kuan S: Selective expression of gastric mucin MUC6 in colonic sessile serrated adenoma but not in hyperplastic polyp aids in morphological diagnosis of serrated polyps. Mod. Pathol. 2008, 21:660-669.

58. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rodel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I, Pox C: [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008]. Z Gastroenterol 2008, 46:799-840.

59. Wong NA, Hunt LP, Novelli MR, Shepherd NA, Warren BF: Observer agreement in the diagnosis of serrated polyps of the large bowel. Histopathology 2009, 55:63-66.

60. Denis B, Peters C, Chapelain C, Kleinclaus I, Fricker A, Wild R, Auge B, Gendre I, Perrin P, Chatelain D, Flejou JF: Diagnostic accuracy of community pathologists in the interpretation of colorectal. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009, 21:1153-1160.

61. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, Christensen B, Whelan R, Hyder J, Marcello P, Larach S, Lauter D, Sargent DJ, Nelson H: Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on. J Clin Oncol 2009, 27:3671-3676.

62. AWMF-Leitlinie: Histopathologische Diagnose der nicht-alkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankung. http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/035-004m.htm

63. El-Badry AM, Breitenstein S, Jochum W, Washington K, Paradis V, Rubbia-Brandt L, Puhan MA, Slankamenac K, Graf R, Clavien PA: Assessment of hepatic steatosis by expert pathologists: the end of a gold standard. Ann Surg 2009, 250:691-697.

64. Patton HM, Lavine JE, Van NML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J: Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2008, 135:1961-1971.e2.

65. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, Shiehmorteza M, Yokoo T, Chavez A, Middleton MS, Sirlin CB: Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2009, 136:1585-1592.

66. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, Bedossa P, Belghiti J: Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. Hepatology 2009, 49:851-859.

67. Muratori P, Granito A, Pappas G, Pendino GM, Quarneti C, Cicola R, Menichella R, Ferri S, Cassani F, Bianchi FB, Lenzi M, Muratori L: The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. Am J Gastroenterol 2009, 104:1420-1425.

68. Neuhäuser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, Enders F, Silveira M, Talwalkar J, Lindor K: Autoimmune Hepatitis-PBC Overlap Syndrome: A Simplified Scoring System May Assist in the Diagnosis. Am J Gastroenterol 2009.

69. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, Heneghan MA: Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. Hepatology 2009, 50:538-545.

70. Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V, Lemoine M, Wendum D, Paradis V, Ziol M, Arrive L, Beaugrand M, Poupon R, Valla D, Chazouilleres O, Corpechot C: Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. Hepatology 2009, 50:528-537.

71. Myers RP, Shaheen AA, Fong A, Burak KW, Wan A, Swain MG, Hilsden RJ, Sutherland L, Quan H.: Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a Canadian health region: a population-based study. Hepatology. 2009 Dec;50:1884-92.

72. Fritcher EG, Kipp BR, Halling KC, Oberg TN, Bryant SC, Tarrell RF, Gores GJ, Levy MJ, Clayton AC, Sebo TJ, Roberts LR: A multivariable model using advanced cytologic methods for the evaluation of indeterminate pancreatobiliary strictures. Gastroenterology 2009, 136:2180-2186.

73. Hapani S, Chu D, Wu S: Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. Lancet Oncol 2009, 10:559-568.

74. Chau I, Cunningham D: Bevacizumab-associated gastrointestinal perforation. Lancet Oncol 2009, 10:534-536.

75. Holubar SD, Hassinger JP, Dozois EJ, Masuoka HC: Methamphetamine Colitis: A Rare Case of Ischemic Colitis in a Young Patient. Arch Surg 2009, 144:780-782.

Prof. Dr. Alexander Herold



End- und Dickdarm-Zentrum
Mannheim

Bismarckplatz 1
68165 Mannheim

a.herold@enddarm-zentrum.de
Tel.: +49 (621) 1234-750
Fax: +49 (621) 1234-7575

Hot Topic: Proktologie

- Hämorrhoidalleiden
- Analfissur
- Analabszess
- Analfisteln
- Anale Inkontinenz
- Rektumentleerungsstörungen
- Rektumprolaps
- Sinus pilonidalis
- Anale Schmerzsyndrome

8 HOT TOPIC: PROKTOLOGIE

8.1 Hämorrhoiden

8.1.1 Stapler-Hämorrhoidopexie bei Prolaps und Hämorrhoiden: Systematischer Review

8.1.2 Stapler-Hämorrhoidopexie zur Behandlung von Hämorrhoiden: ein systematischer Review

8.1.3 Langzeitergebnisse der Staplerhämorrhodopexie bei Hämorrhoiden 3° und 4°

8.1.4 Dopplergesteuerte Hämorrhoidal-Arterien-Ligatur

8.1.5 Hämorrhoiden-Ligatur unter direkter Sicht bei blutenden Hämorrhoiden

8.2 Analfisteln

8.2.1 Versorgung anorektaler Fisteln mit Kollagen-Plug (Anal Fistula Plug)

8.2.2 Anal Fistula Plug zur Therapie anorektaler Fisteln

8.2.3 Der Anal-Fistel-Plug: Erste Erfahrungen und Ergebnisse

8.2.4 Randomisierter klinischer Vergleich von Analfistelplug und endorektalem Advancementflap in der Behandlung hoher kryptoglandulärer Analfisteln

8.2.5 Wiederholter transanaler Advancement-Flap: Wirkung auf die Gesamt-Heilungsrate von hohen transsphinkteren Fisteln und die Stuhlinkontinenz

8.2.6 Einfluss von Rauchen auf eine Flap-Op komplexer Analfisteln

8.2.7 Fistulotomie mit primärer Sphinkter-Rekonstruktion

8.2.8 Behandlung enterokutaner Fisteln bei Morbus Crohn mit Stammzellen aus Fettzellen: ein Vergleich mit und ohne Zellkultivierung

8.2.9 Aus Fettgewebe gezüchtete Stammzellen zur Behandlung komplexer perianaler Fisteln: eine klinische Phase-II-Studie

8.2.10 Risiko zur Entwicklung einer chronischen Analfistel oder rezidivierenden analen Entzündung als Folge eines initialen perianalen Abszesses

8.2.11 Analkarzinome auf dem Boden einer perianalen Morbus-Crohn-Erkrankung

8.3 Prolapserkrankungen

8.3.1 Operative Behandlung des Beckenboden-Prolaps bei Frauen: Funktionelle Ergebnisse einer kombinierten Behandlung aus Netz-Sakrokolpopexie und Rektopexie

8.3.2 STARR-Operation mit dem Contour-Transtar: eine prospektive multizentrische Studie

8.4 Anale Inkontinenz

8.4.1 Biofeedback vs. Elektrostimulation nach Entbindung: Eine randomisierte klinische Studie

8.4.2 Alterseinfluss auf Dicke und Durchmesser des Sphinkter ani internus

8.4.3 Stuhlinkontinenz: Spielt das Alter eine Rolle? Charakteristika älterer vs. jüngerer Frauen

8.4.4 Systematischer Review der Auswirkung einer Sectio auf die anale Kontinenz

8.4.5 Prospektive Studie zur Diagnostik von Stuhlinkontinenz und Stuhlschmieren

8.4.6 Elektrostimulation und Beckenbodentraining mit Biofeedback bei Inkontinenz

8.4.7 Elektrostimulation zur Therapie analer Inkontinenz

8.4.8 Sakralnervenstimulation im Vergleich zu optimaler konservativer Therapie
8.4.9 Sakralnervenstimulation bei Stuhlinkontinenz verursacht durch Sphinkterverletzungen
8.4.10 Langzeitergebnisse mit antegrader Darmspülung
8.4.11 Submukose Injektion von stabilisierter Hyaluronsäure mit Dextranomer: Eine neue Behandlungsoption bei Stuhlinkontinenz

8.5 Analfissur
8.5.1 Subkutane Fissurotomie: Ein neues Verfahren bei chronischen Analfissuren.
8.5.2 Vergleichende Pilotstudie über Fissurektomie/Diltiazemsalbe und Fissurektomie/Botulinum Toxin bei der Behandlung chronischer Analfissuren
8.5.3 Geblindete, randomisierte klinische Studie über Botulinum Toxin im Vergleich zu Isosorbid-Dinitrat-Salbe zur Behandlung von Analfissuren

8.6 Entleerungsstörungen
8.6.1 Ergebnisse, Ergebnisprädiktoren und Komplikationen nach einer Stapled Transanal Rectal Resection (STARR) bei obstipativer Defäkation
8.6.2 Klinik und Morphologie nach STARR
8.6.3 STARR-Operation wegen obstruktivem Defäkations-Syndrom: Einjahres-Ergebnis des europäischen STARR-Registers
8.6.4 Rektozele oder Stuhlqualität: Was hat mehr Bedeutung für die Symptome von Entleerungsstörungen?

8.7 Sinus pilonidalis
8.7.1 Operation beim asymptomatischen Sinus pilonidalis
8.7.2 Langzeitwirkung der postoperativen Epilation beim Sinus pilonidalis

8.8 Sonstiges
8.8.1 Ergebnisse bei HIV und Analkarzinomen: Erfahrungen in einer einzelnen Klinik

8.9 Literatur

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

8.1 Hämorrhoiden

8.1.1 Stapler-Hämorrhoidopexie bei Prolaps und Hämorrhoiden: Systematischer Review (1)

Tjandra aus Australien publizierte einen systematischen Review über die Stapler-Hämorrhoidopexie mit allen randomisierten, kontrolllierten Studien, die bis August 2006 veröffentlicht wurden. Alle publizierten, randomisierten, kontrollierten Studien, die die Stapler-Hämorrhoidopexie mit der konventionellen Hämorrhoidopexie verglichen, sowie alle evidenz-basierten Medizin-Datenbanken (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systemic Reviews und Database of Abstracts of Reviews of Effects) im Zeitraum von Januar 1991 bis August 2006 wurden aus MEDLINE, EMBASE und CINAHL herausgesucht. Wenn machbar, wurde eine Meta-Analyse unter Anwendung des Forest plot Verfahrens durchgeführt.

Insgesamt wurden 25 randomisierte, kontrollierte Studien mit 1.918 Operationen ausgewertet. Die Follow-up-Dauer betrug 1 bis 62 Monate. Die Stapler-Hämorrhoidopexie war mit einer geringeren Operationsdauer assoziiert (gewichtete mittlere Abweichung -11,35 Minuten; p = 0,00001) sowie mit einem kürzeren Krankenhausaufenthalt (gewichtete mittlere Abweichung -1,07 Tage; p = 0,0004). Die Stapler-Hämorrhoidopexie war mit weniger Schmerz verbunden, dies wurde durch niedrigere Schmerz-Scores in Ruhe und bei Defäkation nachgewiesen und durch 37,6 % Reduktion der analgetischen Medikation. Die Stapler-Hämorrhoidopexie erlaubte eine schneller funktionelle Erholung mit kürzerer Arbeitsunfähigkeit (Mittel: 8,45 Tage; p < 0,00001), eine frühere Rückkehr zu normalen Aktivitäten (Mittel: 15,85 Tage; p = 0,03) und bessere Wundheilung (Odds Ratio 0,1; p = 0,0006). Die Patientenzufriedenheit war bei der Stapler-Hämorrhoidopexie signifikant höher als bei der konventionellen Hämorrhoidektomie (Odds Ratio 2,33; p = 0,003). Obwohl es bei den Rezidiven von Hämorrhoiden ein Jahr oder länger nach der Stapler-Op einen Anstieg gab (5,7 vs. 1 Prozent; Odds Ratio 3,48; p = 0,02), war die insgesamte Inzidenz von rezidivierenden hämorrhoidalen Symptomen vergleichbar – sowohl früh (weniger als 6 Monate, Stapler vs. konventionell: 24,8 vs. 31,7 %; p = 0,08) als auch spät-postoperativ (1 Jahr oder mehr; Stapler vs. konventionell: 25,3 vs. 18,7 %; p = 0,07). Die Gesamt-Komplikationsrate unterschied sich nicht signifikant von der bei der konventionellen Op (Stapler vs. Konventionell 20,2 vs. 25,2 %; p = 0,06). Verglichen mit der konventionellen Op-Technik hat die Stapler-Hämorrhoidopexie weniger postoperative Blutung (Odds Ratio 0,52; p = 0,001), Wundkomplikation (Odds Ratio 0,05; p = 0,005), Obstipation (Odds Ratio 0,45; p = 0,02) und Juckreiz (Odds Ratio 0,19; p = 0,02). Die Rate für chirurgische (Odds Ratio 1,27; p = 0,4) und nicht-chirurgische (Odds Ratio 1,07; p = 0,82) Re-Intervention war nach beiden Methoden vergleichbar.

Die Stapler-Op bei Prolaps und Hämorrhoiden (Stapler-Hämorrhoidopexie) ist sicher und hat viele kurzzeitige Vorteile. Die Langzeit-Resultate sind denen der konventionellen Op-Technik vergleichbar.

Kommentar: Mittlerweile sind > 30 prospektiv randomisierte Studien publiziert, die die positiven Erfahrungen mit der Stapler-Hämorrhoidopexie untermauern. In fast allen Studien werden signifikant weniger postoperative Schmerzen und in der Mehrzahl ein höherer Komfort berichtet, ebenso wird die Arbeitsfähigkeit

signifikant schneller wieder erreicht. Die Komplikationsrate und auch der Klinikaufenthalt unterschieden sich nicht wesentlich. Mehrere Metaanalysen bzw. Cochrane-Auswertungen haben die frühpostoperativen Vorteile der Stapler-Hämorrhoidopexie bestätigt: kürzere Operationszeiten, kürzerer Krankenhausaufenthalt, schneller Wiederherstellung der Darmfunktion, kürzere Arbeitsunfähigkeit, bessere Wundheilung, höhere Patientenakzeptanz und weniger Schmerzen.

Im Langzeitverlauf zeigten sich in Bezug auf einen Rezidivprolaps signifikant bessere Ergebnisse für die konventionellen Op-Techniken. Dagegen waren Symptomfreiheit und Re-Operations-Rate zwar bei der Staplertechnik erhöht, jedoch nur auf niedrigem Signifikanzniveau ($p = 0,08$). Bei der Interpretation dieser Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Studien in den Jahren 2000 bis 2004 durchgeführt wurden und so möglicherweise Patienten mit Hämorrhoiden IV° bzw. fixiertem Analprolaps eingeschlossen wurden. Erst in Studien nach 2005 wurde in RCTs ein signifikant schlechteres Ergebnis für diese Indikation publiziert, so dass die Indikationsstellung sich daher in den letzten Jahren – im Vergleich zu den in die Metaanalyse einbezogenen Studien – geändert hat.

Hat man zwar jetzt Ergebnisse auf höchstem Evidenzniveau, so kann sich doch eine Metaanalyse wiederum nur auf die zur Zeit zur Verfügung stehenden randomisierten Studien beziehen. Die methodischen Schwächen einzelner Studien gehen dabei auch im Gesamtkontext verloren. So ist bei der Mehrzahl obiger Studien die Nachbeobachtung anhand von Fragebögen erhoben worden, was bekanntlich zu Fehlinterpretationen und Missverständnissen führen kann. Somit werden auf der Grundlage dieser Auswertungen allgemeine Empfehlungen seitens des Gesetzgebers bzw. seitens der Krankenkassen getroffen werden, weitere Studien sind jedoch unverändert zu fordern, um die derzeitigen Schwächen langfristig auszugleichen. (2, 3, 4)

8.1.2 **Stapler-Hämorrhoidopexie zur Behandlung von Hämorrhoiden: ein systematischer Review** (5)

Ziel dieses systematischen Reviews war die Evaluierung von Kurz- und Langzeit-Sicherheit, Wirksamkeit und Kosten der Stapler-Hämorrhoidopexie (SH) im Vergleich zur konventionellen Hämorrhoidektomie. Es wurden 26 elektronische Datenbanken und Websites nach Studien in jeder Sprache bis Juli 2006 durchsucht. Die Einschlusskriterien waren vordefiniert und jedes Stadium im Ablauf des Reviews wurde doppelt ausgeführt.

Eingeschlossen wurden 27 randomisierte kontrollierte Studien ($n = 2279$). Alle hatten methodologische Schwachstellen. Postoperativ berichteten 19 Studien (95%) weniger Schmerz, 17 (89%) eine kürzere Operationsdauer, 14 (88%) einen kürzeren Klinikaufenthalt und 14 (93%) eine kürzere Rekonvaleszenzdauer nach der SH. Allerdings war nach der SH ein Rezidiv-Prolaps signifikant häufiger (OR 3,38; 95% CI: 1,00, 11,47). Im Langzeitverlauf war ein Prolaps signifikant häufiger nach einer SH (OR 4,34; 95% CI: 1,67, 11,28), wie auch eine Reintervention wegen Prolaps (OR 6,78; 95% CI: 2,00, 23,00). Es gab keine Unterschiede bei Typ oder Anzahl der Komplikationen. Konventionelle Hämorrhoidektomie und SH hatten während des primären Krankenhausaufenthalts vergleichbaren Kostenaufwand.

Im Vergleich zur konventionellen Hämorrhoidektomie hatte die SH das Ergebnis geringerer postoperativer Schmerzen, kürzerer Operationsdauer, einem kürzeren Krankenhausaufenthalt und kürzerer Rekonvaleszenz, aber auch höherer Raten bei Prolaps und Reintervention wegen Prolaps.

Kommentar: Mittlerweile sind über 40 prospektiv randomisierte Studien zur Stapler-Hämorrhoidopeie publiziert (3, 4, 5, 6). Entsprechend der heutigen evidenzbasierten Medizin ist es dann naheliegend, dass Metaanalysen und Cochrane-Auswertungen folgen. Ob es aber notwendig ist, dass nun eine Metaanalyse die andere überholt, man den Eindruck hat, jedes Journal eine eigene Metaanalyse publiziert? Da sich ja alle nur auf die Primärliteratur beziehen können, ist man nicht verwundert, dass alle zu nahezu identischen Ergebnissen kommen. Andererseits kann man so zumindest ersehen, dass die methodische Beurteilung korrekt durchgeführt wurde. Man fragt sich aber zusehends, wer das alles noch lesen soll? Für den Autor hat es aber ungeahnte Vorteile: Ohne eigene genuin wissenschaftliche Leistung, nur durch literarische Fleißarbeit schafft man die Annahme einer Arbeit in angesehenen Journalen und erfreut sich wertvoller Impact-Punkte.

Aber zurück zur inhaltlichen Interpretation – die sich im Vergleich zu 2009 nicht verändert haben kann (s.o.): In fast allen Studien werden die frühpostoperativen Vorteile der Stapler-Hämorrhoidopexie bestätigt: kürzere Operationszeiten, kürzerer Krankenhausaufenthalt, schneller Wiederherstellung der Darmfunktion, kürzere Arbeitsunfähigkeit, bessere Wundheilung, höhere Patientenakzeptanz und weniger Schmerzen.

Im Langzeitverlauf zeigten sich in Bezug auf einen Rezidivprolaps und Re-Operations-Rate signifikant bessere Ergebnisse für die konventionellen Op-Techniken. Bei der Interpretation dieser Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Studien in den Jahren 2000 bis 2004 durchgeführt wurden und so möglicherweise Patienten mit Hämorrhoiden IV° bzw. fixiertem Analprolaps eingeschlossen wurden. Erst in Studien nach 2005 wurde in RCTs ein signifikant schlechteres Ergebnis für diese Indikation publiziert, so dass die Indikationsstellung sich daher in den letzten Jahren – im Vergleich zu den in die Metaanalyse einbezogenen Studien – geändert hat.

8.1.3 Langzeitergebnisse der Staplerhämorrhodopexie bei Hämorrhoiden 3° und 4° (6)

Diese Studie wurde zur Beurteilung der Langzeitergebnisse der Stapler-Hämorrhoidopexie bei 291 Patienten mit Hämorrhoiden III. und IV. Grades nach einem Follow-up von mindestens 5 Jahren durchgeführt. Patientenakten wurden retrospektiv analysiert im Hinblick auf die Ergebnisse der Stapler-Hämorrhoidopexie bei Hämorrhoiden III. und IV. Grades zwischen Januar 1999 und Dezember 2002. Das Langzeitergebnis wurde mithilfe eines standardisierten Fragebogens und einer Klinikuntersuchung erfasst, die auch eine anorektale Untersuchung und eine Proktoskopie umfasste.

Insgesamt 291 Patienten mit Hämorrhoiden III. (57,4%) und IV.Grades (42,6%) wurden untersucht. Die häufigsten Komplikationen waren intraoperative (20,3%) und postoperative (4,8%) Blutungen. Alle Patienten erhielten nach einem medianen Follow-up von 73 (60–93) Monaten einen Fragebogen. Bei 65,3 Prozent der Patienten lagen keine hämorrhoidenbezogenen Symptome vor, bei 25,4 moderate Symptome und bei 9,3 Prozent der Patienten

schwerwiegenden Symptome. 53 Patienten (18,2%) hatten ein Rezidiv. Bei 21 (7,2%) Patienten war eine erneute Operation notwendig (4 bei den mit Hämorrhoiden III. Grades und 17 bei denen mit Hämorrhoiden IV. Grades; $p < 0,001$), ohne erneute Beschwerden und/oder Prolaps. Die Patientenzufriedenheit nach der Operation betrug 89,7 Prozent.

Die Stapler-Hämorrhoidopexie ist eine sichere und effektive Behandlungsmethode bei Hämorrhoiden III. und IV. Grades. Die Anzahl von Rezidiven, die eine Reoperation erforderlich machten, war bei den Hämorrhoiden IV. Grades höher als bei denen III. Grades.

Kommentar: Die Studie zeigt erneut, dass die Stapler-Hämorrhoidopexie bei Hämorrhoiden 4° schlechtere Ergebnisse als bei Hämorrhoiden 3° hat, die Stapler-Hämorrhoidopexie insgesamt aber zu zufriedenstellenden Ergebnissen führt. Wichtig ist hier auch die Kenntnis unterschiedlicher Nomenklatur: Hämorrhoiden 4°a sind nicht spontan, aber in Narkose reponibel, Hämorrhoiden 4°b dagegen auch in Narkose nicht reponibel. Aus obiger Studie kann man schlussfolgern (eine Erkenntnis, die von vielen Autoren mittlerweile bestätigt wird): Hämorrhoiden 4a°, auch wenn sie in Narkose reponibel sind, sind eine schlechte Indikation zur Stapler-Hämorrhoidopexie, Hämorrhoiden 4°b sind keine Indikation zur Stapler-Technik, Hämorrhoiden 3° sind dagegen eine gute Indikation. Beurteilt man die mittlerweile vorliegenden Metaanalysen zu diesem Thema (s.o.), so fügen diese sich in obige Beobachtung nahtlos ein: Bei Hämorrhoiden 4° ist die Stapler-Hämorrhoidopexie nicht oder weniger gut geeignet, entsprechend schlechter sind die Ergebnisse. Werden die schlechten Resultate aber zu den guten Ergebnissen bei Hämorrhoiden 3° subsummiert, so ist das Gesamtergebnis schlechter als eine konventionelle Hämorrhoidektomie.

Fazit: Nicht die Technik ist entscheidend sondern die richtige Indikationsstellung!

8.1.4 **Dopplergesteuerte Hämorrhoidal-Arterien-Ligatur** (7)

Diese Studie wurde durchgeführt, um den Nutzen einer dopplergesteuerten Hämorrhoidalarterien-Ligatur hinsichtlich des Operationsergebnisses, der funktionellen Ergebnisse, und des postoperativen Schmerzes zu untersuchen. Unter Einsatz von lokaler, regionaler oder allgemeiner Anästhesie unterzogen sich 100 Patienten mit symptomatischen Hämorrhoiden 2. oder 3. Grades einer dopplersonographischen Arterienidentifikation und einer Nahtligatur von sechs bis acht Endästen der Arteria rectalis superior oberhalb der Linea dentata. Für das postoperative Schmerzscoring wurde eine visuelle Analog-Skala eingesetzt. Die operativen und funktionellen Ergebnisse wurden 6 Wochen sowie 3, 6, und 12 Monate nach Operation bewertet.

Ausgewertet wurden die Daten von 42 Männern und 58 Frauen (mittleres Alter 42 Jahre; mittlere Dauer der Beschwerden 6,3 Jahre). Die mittlere Operationszeit betrug 19 Minuten. Eingesetzt wurde eine anale Lokalanästhesie kombiniert mit intravenöser Sedierung ($n = 93$) oder allgemeine oder spinale ($n = 7$) Anästhesie. Nur fünf Patienten mussten über Nacht in der Klinik bleiben. Es gab keinen Harnverhalt, keine Blutung oder Mortalität im unmittelbaren postoperativen Verlauf. Der mittlere Schmerzscore verminderte sich von 2,1 zwei Stunden postoperativ auf 1,3 am ersten postoperativen Tag. Alle Patienten hatten eine komplette funktionelle Erholung bis zum dritten postoperativen Tag. 94 Patienten blieben ohne Beschwerden nach einem

mittleren Follow-up von sechs Monaten: 4 Patienten benötigten eine zusätzliche chirurgische Exzision, und 2 brauchten eine Gummibandligatur wegen persistierender Blutung. Im Follow-up gab es keinen Bericht über Inkontinenz für Luft oder Stuhl, Obstipation, oder persistierenden Schmerz.

Die Autoren resümieren, dass die dopplergesteuerte Hämorrhoidalarterien-Ligatur sicher und effektiv ist und als ambulantes Verfahren in lokaler oder regionaler Anästhesie durchgeführt werden kann, mit nur minimalem postoperativen Schmerz sowie schneller Erholung (7, 8).

Kommentar: Die Hämorrhoidenarterienligatur zur Behandlung des Hämorrhoidalleidens wurde von Morinaga bereits 1995 publiziert. Bei Hämorrhoiden 2.° und 3.° lassen sich mit einem Spezialproktoskop, in das ein Dopplertransducer eingebaut ist, die zuführenden Hämorrhoidalarterien orten und gezielt ligieren. Dies führt innerhalb kurzer Zeit zu einem Schrumpfen der Hämorrhoidalkonvolute. Dadurch soll nicht nur der Hämorrhoidalprolaps verschwinden, sondern auch die damit verbundenen Beschwerden. Aktuelle Untersuchungen zur Gefäßversorgung der supraanalen Region rücken den Therapieeffekt der Arterienligatur in den Hintergrund und führen den Erfolg der Therapie auf eine Raffung des Gewebes zurück. Dies hat auch mittlerweile zur Weiterentwicklung der Technik geführt: Bei der RAR (Rectoanal Repair) wird mittels mehrfacher Umstechung in vertikaler Richtung das gesamte hämorrhoidale Gewebe nach proximal gerafft.

Obige Publikation berichtet über eine Hämorrhoidenarterienligatur (HAL) an Hämorrhoiden Grad 2 (19 %) und 3 (81 %). Indikation für den Eingriff waren Blutungen (95 %), anale Sekretion (22 %) oder eine Prolaps (16 %). Entgegen anfangs empfohlenen 3 Ligaturen waren in dieser Studie mindestens sechs und bis zu acht einzelne Ligaturen erforderlich. Bei minimalen postoperativen Problemen waren nach sechs Monaten 94 % der Patienten beschwerdefrei. Vergleichbare Ergebnisse wurden in den letzten Jahren in meist retrospektiven Untersuchungen wiederholt berichtet. In nur einer prospektiv randomisierten Studie aus dem Jahr 2004 findet sich im Vergleich mit der Milligan-Morgan-Hämorrhoidektomie bei 30 Patienten ein reduzierter postoperativer Schmerz, kürzerer Klinikaufenthalt und verkürzte Arbeitsunfähigkeit. Rezidive fanden sich in beiden Gruppen in je 20 %. Auf der anderen Seite werden aber auch weniger positive Resultate berichtet: Rezidivbeschwerden bis 70 %.

Somit muss man über 10 Jahre nach der Erstpublikation kritisch anmerken, dass es bisher keine Langzeitergebnisse gibt, anatomische Untersuchungen den theoretischen Ansatz in Zweifel ziehen, obige Weiterentwicklung bereits umgesetzt wurde und sich die HAL-Technik bisher nicht in der täglichen Routine auf breiter Front durchsetzen konnte. Eine abschließende Beurteilung sowohl der Indikation als auch der Effektivität ist z. Z. noch nicht möglich. Es muss mit weiteren prospektiv randomisierten Studien ein heute notwendiges Evidenzlevel erarbeitet werden. (8)

8.1.5 Hämorrhoiden-Ligatur unter direkter Sicht bei blutenden Hämorrhoiden (9)

Eine Ligatur unter Sicht (Ligation under Vision = LUV) ist eine einfache Technik zur Behandlung von Hämorrhoiden. In dieser Studie wurden die Ergebnisse unserer ersten Erfahrungen mit dieser Behandlungsmethode hinsichtlich postoperativem Schmerz, Patientenzufriedenheit und Komplikationen

untersucht. Untersucht wurde eine Gruppe von Patienten, die sich einer Nahtligatur symptomatischer Hämorrhoiden Grad II und III unterzogen hatten. Diese wurde ausgeführt unter direkter Sicht der Hämorrhoiden ohne Einsatz irgendwelcher zusätzlicher Instrumente wie etwa einem Doppler-Ultraschall-Gerät. Alle Eingriffe wurden in der chirurgischen Ambulanz vorgenommen, unter Voll- oder Teilnarkose. Das Operationsergebnis und der Grad der postoperativen Schmerzen wurden durch ein ambulantes, klinisches Follow-up und individuelle telefonische Patienteninterviews ermittelt.

Insgesamt 32 Patienten (19 Männer und 13 Frauen) mit einem mittleren Alter von 59 Jahren hatten eine LUV. Davon waren 23 Patienten (72%) mit Grad II und 9 Patienten (28%) mit Grad III Hämorrhoiden. Die Indikation zur Operation war bei 19 Patienten Blutungen (59%), Prolaps bei 6 (19%) und beides bei 7 (22%) Patienten. Bei 17 Patienten (53%) war eine frühere Gummiringligatur durchgeführt worden. Im Durchschnitt dauerte der Eingriff 22 Minuten. Alle Patienten wurden am selben Tag entlassen. 4 Patienten (12%) erlitten nur geringe postoperative Schmerzen, 14 (44%) hatten mäßige und weitere 14 (44%) hatten starke Schmerzen. Beim Follow-up (median 21 Monate, 9–33 Monate), waren 28 Patienten (87,5%) komplett asymptomatisch zum Zeitpunkt des Telefoninterviews. Das Endergebnis wurde bei 19 Patienten (60%) als exzellent eingestuft, als erfolgreich bei 10 (31%) und als nicht zufriedenstellend bei 3 (9%) Patienten.

Alle Patienten hatten eine vollständige funktionelle Genesung und es gab keine größeren chirurgischen Komplikationen. Unsere Daten zeigen, dass es sich bei der LUV von symptomatischen Hämorrhoiden um eine einfache und sichere Methode handelt. Sie kann als effektiver isolierter Eingriff bei symptomatischen Hämorrhoiden durchgeführt werden und als zusätzliche Technik bei der Behandlung komplexer perianaler Pathologien.

Kommentar: Hier wird eine sehr einfache Technik vorgestellt, die doch in den meisten Kliniken schon gelegentlich eingesetzt wird – wohl meist unbewusst. Die Autoren geben einen Hinweis, dass nicht immer aufwendige Technik erforderlich sein muss, um gute Resultate zu erzielen. Allerdings steht eine wissenschaftliche Evaluation noch aus.

8.2 Analfisteln

8.2.1 **Versorgung anorektaler Fisteln mit Kollagen-Plug (Anal Fistula Plug)** (10)

Zum Vergleich von Fibrinkleber mit dem Anal Fistula Plug (AFP) wurde eine prospektive nicht randomisierte Untersuchung durchgeführt. Die Langzeit-verschlussraten anorektaler Fisteln nach Anwendung von Fibrinkleber waren bisher enttäuschend. Nun wurde ein bioprothetischer Plug (Surgisis, Cook Surgical, Inc.) entwickelt, um die Primäröffnung von Fistelgängen zu verschließen. Patienten mit hohen transsphinkteren Fisteln, oder weiter proximal, wurden prospektiv in die Studie aufgenommen. Patienten mit Morbus Crohn oder oberflächlichen Fisteln wurden ausgeschlossen. Alter, Geschlecht, Anzahl und Typ der Fistelgänge sowie frühere Fisteloperationen wurden zwischen den Gruppen verglichen. Unter Allgemeinanästhesie und in abgewinkelter Bauchlage wurde der Gang mit Wasserstoffperoxid gespült. Fistelgänge wurden zum

einen mit Fibrinkleber zum andern durch Verschluss der Primäröffnung unter Verwendung eines Surgisis Anal Fistula Plug behandelt.

25 Patienten wurden prospektiv eingeschlossen. 10 Patienten bekamen einen Fibrinkleberverschluss und bei 15 wurde ein AFP verwendeten. Alter, Geschlecht, Fistelgangcharakteristika der Patienten sowie die Anzahl früherer Verschlussoperationen waren in beiden Gruppen ähnlich. In der Fibrinklebergruppe hatten 6 Patienten (60 Prozent) eine Persistenz von einer oder mehreren Fisteln nach drei Monaten, verglichen mit 2 Patienten (13 Prozent) in der AFP-Gruppe ($p < 0,05$, Fisher Exakt Test).

Das Verschließen der Primäröffnung eines Fistelgangs mit einem biologischen analen Anal Fistula Plug ist eine effektive Behandlungsmethode bei anorektalen Fisteln. Die Methode scheint zuverlässiger zu sein als das Verschließen mit Fibrinkleber. Die größere Wirksamkeit des Anal Fistula Plug kann aus der Möglichkeit resultieren, den AFP in die Primäröffnung einnähen zu können und damit die Primäröffnung effektiver zu verschließen. Weitere prospektive Langzeitstudien sind erforderlich.

Kommentar: Obige Arbeit beurteilt die Versorgung von transsphinkteren Fisteln mit dem Anal Fistula Plug. Das hierzu verwendete Material Surgisis wird andernorts in der Chirurgie bereits seit Jahren eingesetzt und ist daher per se als biokompatibles Medizinprodukt bereits zugelassen. Es handelt sich um ein aus Schweinesubmucosa gewonnenes Material, das durch entsprechende Aufbereitung ein dreidimensionales azelluläres Kollagengerüst darstellt, das im menschlichen Organismus durch Einsprossung von Fibroblasten verankert wird (Remodelling). Es erfolgt keine Einkapselung wie bei sonstigen Fremdgeweben. Nach kompletter Einheilung sind Implantat und Eigengewebe nicht mehr zu unterscheiden.

Verglichen wird dieses Verfahren mit der konservativen Methode der Fibrinklebung. Seit Anfang der 90iger Jahre werden sehr divergierende Erfolgsraten in der Literatur berichtet. Von anfänglichen Heilungsraten über 90 %, finden sich aktuell meist Erfolgsraten unter 20 %. Die AFP-Arbeit untersucht nur 15 Patienten mit hoch transsphinktere Fisteln und Hufeisenfisteln. Die signifikant höhere Erfolgrate (87 %) des AFP in dieser Erstpublikation muss kritisch beurteilt werden: Jede neue Methode zeigt bei der initialen Beurteilung gute Erfolgsraten. Zudem ist der verantwortliche Autor am finanziellen Erfolg beteiligt. Mittlerweile wurden von der gleichen Arbeitsgruppe in 2006 zwei weitere Publikationen zum Thema AFP veröffentlicht. In einer Serie von 20 Patienten mit Fisteln bei M. Crohn wird eine Heilungsrate von 80 % berichtet. Einfache Fisteln heilten zu 100 % und komplexe Fisteln zu 45 %. In der nächsten Publikation wurden dann „Langzeitergebnisse" mit einem Follow up von 12 Monaten präsentiert. Bei 46 Patienten lag die Gesamtheilung bei 83 %. Vermutlich sind in dieser Studie aber Patienten aus der ersten Untersuchung mit aufgenommen.

8.2.2 **Anal Fistula Plug zur Therapie anorektaler Fisteln** (11)

Mit dieser Studie sollte die Wirksamkeit des Surgisis-Fistelplugs (Surgisis® (Anal Fistula Plug™)) bei verschiedenen Patienten in unserer Klinik untersucht sowie die Ergebnisse mit früheren klinischen Erfahrungen verglichen werden. Hier handelt es sich um eine prospektive Analyse aller Patienten, die zwischen April 2006 und Februar 2007 den Fistelplug (Anal Fistula Plug™) zur

Behandlung anorektaler Fisteln erhalten haben. Alle Fisteln wurden mit Peroxid gespült, der Plug in den Trakt eingeführt und an der internen Öffnung mit 2-0-Vicryl und mukösem Advancement Flap gedeckt. Es wurde eine statistische Analyse mit dem Exakttest nach Fisher durchgeführt.

45 Patienten wurden mit dem Fistelplug (Anal Fistula Plug™) behandelt, ein Patient ging im Follow-up verloren. Von den verbleibenden waren 27 Männer und 17 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 44,1 Jahren, die wegen einfacher (n=24) oder komplexer (n=20) Fisteln behandelt wurden. Erste publizierte Ergebnisse legten eine Heilungsrate von 84 Prozent bei 3 bis 8 Wochen postoperativ nahe. Diese verminderte sich stufenweise von 72,7 Prozent bei 8 Wochen auf 62,4 Prozent bei 12 Wochen und 54,6 Prozent bei einem medianen Follow-up von 6,5 (3–13) Monaten. Die Langzeit-Fistelplug-Verschlussrate war signifikant höher bei Patienten mit einfachen als bei denen mit komplexen Fisteln (70,8% vs. 35%; $p < 0,02$) und bei denen ohne Morbus Crohn vs. Morbus-Crohn-Patienten (66,7% vs. 26,6%; $p < 0,02$). Patienten mit zwei sukzessiven Plugplazierungen hatten signifikant niedrigere Verschlussraten als Patienten, die sich nur einer Plugplazierung unterzogen (12,5% vs. 63,9%; $p < 0,02$). Zwischen Patienten mit einem vs. multiple Fisteltrakts wurden keine signifikanten Unterschiede bei den Verschlussraten gefunden. An postoperativen Komplikationen gab es perianale Abszesse bei 5 Patienten (3 mit Morbus Crohn, 2 ohne Morbus Crohn).

Der Fistelplug (Anal Fistula Plug™) ist sehr erfolgreich bei der Behandlung einfacher anorektaler Fisteln, ist aber assoziiert mit einer hohen Fehlerrate bei komplexen Fisteln und insbesondere bei Patienten mit Morbus Crohn. Wiederholte Pluganwendungen sind mit zunehmendem Misserfolg assoziiert. Angesichts der relativ niedrigen mit der Methode assoziierten Morbidität sollte der Fistelplug (Anal Fistula Plug™) als vorrangige Behandlungsoption bei Patienten mit einfachen Fisteln und als Alternative bei ausgewählten Patienten mit komplexen Fisteln in Erwägung gezogen werden.

Kommentar: Unterstellt man die Richtigkeit der bisher publizierten Resultate der Plugversorgung, so fällt eine Diskrepanz der Heilungsraten zwischen 15 und 85% auf. Mit eigenen Zahlen zeigen die Autoren eine weitere mögliche Erklärung hierfür: die Dauer der Nachbeobachtung. So fällt die Erfolgsrate von 73% nach 6 Wochen auf 54% nach 6 Monaten – dann endet die Nachbeobachtungszeit. Eine mögliche weitere Erklärung könnten in der Versorgung unterschiedlicher Ausgangssituationen sein: einfach versus komplex und Crohn versus Nicht-Crohn. Obige Arbeit zeigt hier mit einem akzeptablen Patientengut erstmals deutliche Unterschiede auf. Fasst man nun die bisherigen Erfahrungen der letzten Jahre mit dem Fistelplug zusammen, so muss man vermuten, dass es doch bestimmte Fisteltypen und -konstellationen gibt, die gut geeignet sind und andere die nicht geeignet sind.

8.2.3 **Der Anal-Fistel-Plug: Erste Erfahrungen und Ergebnisse** (12)

Diese Studie wurde zur Analyse der Wirksamkeit des Cook Surgisis AFP Analfistelplugs zur Behandlung komplexer Analfisteln durchgeführt. Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung aller prospektiv in einer Datenbank in der Klinik verzeichneten Patienten, die sich zwischen Juli 2005 und Juli 2006 einer Behandlung wegen komplexer Analfisteln unter Einsatz des Cook Surgisis AFP Analfistelplugs unterzogen hatten. Die demographischen Patientendaten, Ätiologie der Fistel und Erfolgsraten wurden verzeichnet. Der

Plug wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien des Erstbeschreibers platziert. Erfolg wurde definiert als Verschluss aller externen Öffnungen, Verschwinden jeglicher Sekretion ohne weitere Intervention und Ausbleiben von weiterer Abszessbildung.

35 Patienten unterzogen sich 39 Plug-Implantationen (22 Männer; mittl. Alter 46 (15 - 79) Jahre). 3 Patienten gingen im Follow-up verloren, also blieben 36 Ops für die Analyse. Die Ätiologie der Fistel war kryptoglandulär bei 31 (88,6%) Patienten und bei den anderen 4 (11,4%) lag ein Morbus Crohn vor. Es waren 11 Raucher dabei und 3 Patienten mit Diabetes. Die mittlere Follow-up-Dauer betrug 126 Tage. Die Gesamterfolgsrate war 5 von 36 (13,9%). Eine der 4 mit Morbus Crohn assoziierten Fisteln heilte (25%) und 4 von 32 (12,5%) Eingriffen resultierend aus kryptoglandulären Fisteln. Bei 17 Patienten waren weitere Eingriffe notwendig aufgrund eines Versagens der Behandlung mit dem Plug. Die Gründe des Versagens waren Infektionen, die eine Drainage erforderlich machten mit Fadenplatzierung bei 8 Patienten (25,8%), eine Plug-Dislokation bei 3 (9,7%), persistierende Sekretion und Notwendigkeit weiterer Eingriffe bei 20 Patienten (64,5%).

Die Erfolgsrate des Surgisis AFP Analfistelplugs bei der Behandlung komplexer Analfisteln betrug 13,9%, was viel niedriger ist als frühere Studien berichten. Es sind weitere Analysen notwendig um diese signifikanten Unterschiede bei den Ergebnissen zu erklären.

Kommentar: Wie in obigen Kommentaren bereits angedeutet, scheint es extrem unterschiedliche Erfolgsraten bei unterschiedlichen Fisteltypen zu geben. Da jedoch in den meisten Studien keine Untergruppendifferenzierung erfolgte, sind diese Ergebnisse durchaus – zumindest teilweise – zu erklären.

8.2.4 Randomisierter klinischer Vergleich von Analfistelplug und endorektalem Advancementflap in der Behandlung hoher kryptoglandulärer Analfisteln (13)

Ziel dieser randomisierten Studie war der Vergleich der Ergebnisse von Analfistelplug und endorektalem Advancementflap in der Behandlung hoher Analfisteln high kryptoglandulären Ursprungs. Konsekutive Patienten mit hohen transsphinktären Analfisteln mit kryptoglandulärer Ätiologie wurden für eine Behandlung mit entweder einem Analfistelplug oder einem endorektalem Advancementflap randomisiert. Die Patienten stimmten der Teilnahme an einem Follow-up-Programm zu, das Kontrollbesuche nach 2, 4, 8, 12 und 24 Wochen sowie nach 1 Jahr nach der Operation einschloss. Der primäre Endpunkt war der Erfolg der Fistelheilung. Rezidive wurden definiert als das Auftreten eines Abszesses an der gleichen Stelle oder als deutliche Evidenz neuer Fisteln.

Eine große Anzahl von Rezidiven in der Gruppe mit dem Fistelplug führte zur vorzeitigen Beendigung der Studie. Nach 1 Jahr wurden bei 12 von 15 mit einem analen Fistelplug behandelten Patienten Fistelrezidive verzeichnet verglichen mit 2 von 16 Patienten, die mit einem endorektalen Advancementflap (relatives Risiko 6,40 (95% Konfidenzintervall 1,70 bis 23,97); $P < 0,001$) behandelt worden waren.

In Gegensatz zu anderen veröffentlichten Studien war der Analfistelplug mit einer niedrigen Fistelheilungsrate assoziiert, insbesondere bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Fisteloperationen.

Kommentar: Der Abbruch einer randomisierten Studie wegen absoluter Unterlegenheit eines Therapiearms, ist die wohl klarste wissenschaftliche Beurteilung, wenn hierdurch ein Einsatz der Plug-Technik aus ethischen Gründen nicht mehr vertretbar ist. Diese erste RCT zeigt damit aber auch wieder die häufige Beobachtung: der Erstbeschreiber meist auch der Erfinder hat absolut beeindruckende Erfolge, die ersten Nachahmer sind bemüht, aber erreichen diese Erfolgniveau nicht mehr und randomisierte Untersuchungen bringen dann enttäuschend schlechte Resultate. Konnte man in obigen Arbeiten noch eine Bias aufgrund heterogener Patientenkollektive vermuten, so ist diese Phänomen in einer RCT – bei korrekter Studienführung – aber auszuschließen. Verbleiben am Ende möglicherweise doch mehr Enttäuschungen als Erfolgsmeldungen? Eine RCT kann nicht allein entscheidend sein, daher müssen wir weitere Studien abwarten, bevor wir uns eine abschließende Beurteilung machen können. Der erfahrene – vielleicht auch ältere – Proktologe fühlt sich auch etwas an seine primäre Einschätzung erinnert, soll heißen: Evidenzniveau 5 muss nicht zwingend falsch sein.

8.2.5 Wiederholter Advancement-Flap: Wirkung auf die Gesamt-Heilungsrate von hohen transsphinkteren Fisteln und die Stuhlinkontinenz (14)

Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluierung der Erfolgsrate einer wiederholten TAFR (Transanal Advancement Flap Repair) von hoch-transsphinkterischen Fisteln sowie die Bewertung der Auswirkung einer solchen Zweitoperation auf die Gesamt-Heilungsrate und auf die Stuhl-inkontinenz. Die transanale Advancement-Flap-Repair (TAFR) wird als Behandlung der Wahl bei transsphinkterischen Fisteln im oberen oder mittleren Drittel des externen analen Sphinkters empfohlen. Es ist jedoch nicht geklärt, ob sich frühere Reparaturversuche negativ auf die Gesamt-Heilungsrate und die Stuhlkontinenz nach einer zweiten TAFR auswirken.

Zwischen Januar 2001 und Januar 2005 unterzogen sich 87 Patienten (62 männlich; medianes Alter 49 Jahre (27-73)) einer TAFR. Das mediane Follow-up betrug 15 Monate (2–50). Den Patienten, bei denen die primäre Operation fehlschlug, wurden zwei weitere Behandlungsoptionen angeboten: eine zweite Flap-Operation oder eine Langzeit-Faden-Drainage. 26 Patienten (männlich: weiblich Ratio 5:2; medianes Alter 51 Jahre (31–72)) bevorzugten eine erneute Operation. Der Kontinenzstatus wurde unter Anwendung des Rockwood Faecal Incontinence Severity Index (RFISI) vor und nach den Eingriffen evaluiert. Die Heilungsrate nach der ersten TAFR betrug 67 Prozent. Von den 29 Patienten, bei denen die primäre Operation fehlschlug, unterzogen sich 26 einer wiederholten TAFR. Die Heilungsrate nach dieser zweiten Operation betrug 69 Prozent, was in einer Gesamt-Erfolgsrate von 90 Prozent resultierte. Sowohl vor als auch nach dem ersten Versuch von TAFR lag der mediane RFISI bei 7 (0-34). Bei Patienten, die eine zweite TAFR hatten, betrug der mediane RFISI vor und nach diesem Eingriff 9 (0-34) bzw. 8 (0-34). Keine dieser Veränderungen war statistisch signifikant.

Eine Wiederholungs-TAFR lässt die Gesamt-Heilungsrate von hohen trans-sphinkterischen Fisteln von 67 Prozent nach einer Operation auf 90 Prozent

nach einer zweiten Operation ansteigen ohne eine Verschlechterung der Stuhlkontinenz.

Kommentar: Die Flap-Technik gilt derzeit als die Therapie der Wahl bei proximalen transsphinkteren und suprasphinkteren Fisteln krypto-glandulären Ursprungs. Je nach Autor ist eine Heilungsrate von 50 bis 80 % beschrieben. Da somit die Rezidivrate bis zu 50 %, bei rektovaginalen Fisteln sogar noch höher ist, stellt sich dann immer die Frage der Verfahrenswahl für den Wiederholungseingriff.

Obige Arbeit belegt in überzeugender Weise, dass auch beim Rezidiv mit einem erneuten Flap vergleichbar gute Ergebnisse wie bei einer Primär-operation erzielt werden können. Als Nebeneffekt ließ sich so auch zeigen, dass die Gesamtheilungsrate unter Einbeziehung des Rezidiveingriffs auf 90 % gesteigert werden kann. Der zweite wesentliche Aspekt ist aber auch bei Sphinkter schonender Op-Technik die Kontinenzleistung. Anhand des derzeit am besten evaluierten spezifischen Scores haben die Autoren nachgewiesen, dass es hier zu keiner postoperativen Verschlechterung kommt.

Somit haben die Autoren erstmals mit einem großen Patientenkollektiv belegt, dass auch ein erneuter Flap bei einer Rezidivfistel mit Erfolg ausgeführt werden kann.

8.2.6 **Einfluss von Rauchen auf eine Flap-Op komplexer Analfisteln** (15)

Diese Studie wurde zur Evaluation der Ergebnisse beim plastischen Fistel-verschluss (Advancement Flap) von Analfisteln durchgeführt und außerdem, um die mit negativem Erfolg assoziierten Faktoren zu identifizieren.

Von allen wegen Analfisteln zwischen Juni 2000 und Mai 2003 behandelten Patienten wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt. Die gesammelten Daten beinhalteten Alter, Geschlecht, Anatomie der Fisteln sowie außerdem Ätiologie, frühere Fisteloperationen, Begleiterkrankungen, Raucher-Vorge-schichte, durchgeführte Operation und Fistelrezidive. Eingeschlossen waren 95 Patienten (43 Männer und 52 Frauen) mit einem mittleren Alter von 42 Jahren. 51 Patienten hatten transsphinktere Fisteln und von den Frauen hatten 44 rektovaginale Fisteln. Bei 68 Patienten wurde eine plastischer Verschluss mittels Mukosa-Flap durchgeführt und bei 27 Patienten ein plastischer Verschluss mittels Anoderm-Flap. Das mediane Follow-up betrug 10 Monate. Bei 31 Patienten (32,6 %) kam es zu einem Fistelrezidiv. Die Analyse der Untergruppen zeigte eine Assoziation mit vorangegangenen Operationen sowie einer Raucher-Vorgeschichte und einer erhöhten Rezidivrate der Fisteln, aber sie ergab kein erhöhtes Rezidivrisiko für Patienten über 40 Jahre, für solche mit rektovaginalen Fisteln oder für Männer.

Vorangegangene Operationen bei Analfisteln sowie Rauchen in der Vorge-schichte sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko rezidivierender Fisteln.

Kommentar: Wie schon bei anderen Eingriffen zeigt obige Publikation den signifikant negativen Effekt von Rauchen. Betrachtet man den Einfluss anderer Parameter bei Eingriffen in der Proktologie, so wird deutlich, dass Rauchen sicher vielfach mehr Einfluss hat, als Maßnahmen, die mit enormem Aufwand umgesetzt werden müssen (z.B. parenterale Ernährung, präoperative Darm-lavage, perioperative Antibiose etc.). Wie in anderen Fällen auch, fehlt auch

hier noch der wissenschaftliche Beweis aus weiteren RCTs zum gleichen Thema. Wenn aber dieser Beweis erbracht werden könnte, könnte auch der Patient selbst aktiv am Outcome seiner Operation beteiligt werden. (16, 17, 18)

8.2.7 Fistulotomie mit primärer Sphinkter-Rekonstruktion (19)

Ziel dieser Studie war die Überprüfung der Ergebnisse einer Fistulotomie mit unmittelbarer Sphinkterrekonstruktion bei der Behandlung von Rezidiven komplexer Analfisteln im Hinblick auf Rezidive und Kontinenz. Es wurde eine prospektive Studie von 16 Patienten mit einer Fistulotomie mit Sphinkterrekonstruktion wegen Rezidiven komplexer Analfisteln durchgeführt. Die präoperative und postoperative Evaluation beinhaltete eine klinische Untersuchung, anale Sonographie sowie anale Manometrie, mit einem Follow-up von 40 Monaten. Zur Bewertung der analen Kontinenz wurde der Wexner-Kontinenz-Score (0–20) eingesetzt.

Die Fisteln wurden bei 13 Patienten als hochtranssphinktär (81,3 %), bei 2 als suprasphinktär (12,5 %) und bei einem Patienten als extrasphinktär (6,2 %) eingestuft. Vier Patienten (25 %) hatten zwei oder mehr Rezidive. Acht Patienten (50 %) beklagten sich über unterschiedliches Ausmaß vor bestehender Stuhlinkontinenz. Ihr mittlerer Score ging von 8,5 auf 1,875 nach der Operation zurück und der Zustand bei allen Patienten besserte sich, außer bei einem, dessen Score gleich blieb. Bei der analen Manometrie gingen die Unterschiede zwischen vor der Operation kontinenten und inkontinenten Patienten (maximaler Ruhedruck (MRP) 86,3 vs. 57,6 mmHg, maximaler Kneifdruck (MSP) 196,5 vs. 138,6 mmHg) nach dem Eingriff zurück (MRP 81,9 vs. 63,7 mmHg, MSP 179,8 vs. 159,3 mmHg). Bei voll kontinenten Patienten waren sowohl der klinische Score als auch die manometrischen Werte nach der Operation annähernd gleich. Zwei völlig kontinente Patienten (25 %) entwickelten eine gelegentliche Luftinkontinenz und Stuhlschmieren, entsprechend zwei bzw. drei Punkten. Ein Patient (6,25 %) hatte 6 Monate nach dem Eingriff ein Rezidiv.

Eine Fistulotomie mit Sphinkterrekonstruktion scheint eine effektive Möglichkeit bei der Behandlung von Rezidiven komplexer Analfisteln zu sein. Sie verbessert sowohl die anale Kontinenz als auch die manometrischen Werte bei inkontinenten Patienten, ohne diese bei völlig kontinenten Patienten zu beeinflussen.

Kommentar: Obige Arbeit beschreibt eine Operationsmethode zur Therapie komplexer, rezidivierender Analfisteln, die sich bisher in der Literatur nur sehr spärlich findet. In der Therapie der komplexen rezidivierenden Analfistel berichtet die Literatur entweder über eine hohe Rate (> 50 %) an Kontinenzstörungen oder hohe Rezidivraten (> 30 %), je nach dem ob man eine komplette Fistulektomie oder einen plastischen Fistelverschluss durchgeführt hat. Perez konnte belegen, dass die Fistulotomie und primärer Rekonstruktion eine weitere Therapieoption in der Therapie komplexer Fisteln darstellen könnte. Bei ihm sind erhöhte Rezidivraten oder Inkontinenzprobleme nicht aufgetreten. Eine komplette Muskelnahtdehiszenz (sicher die schwerwiegendste Komplikation), die von anderen Autoren beschrieben wird, ist in seiner Serie nicht aufgetreten. Hervorzuheben ist, dass kein Patient ein Stoma hatte. Eine abschließende Beurteilung ist sicher verfrüht, aber diese Idee sollte weiterverfolgt werden. Möglicherweise wird man dann sogar distale Sphinkterspaltungen, die bisher i.d.R. nicht rekonstruiert werden, auch anatomisch

wiederherstellen. Es muss mit weiteren prospektiv randomisierten Studien ein heute notwendiges Evidenzlevel erarbeitet werden.

8.2.8 Behandlung enterokutaner Fisteln bei Morbus Crohn mit Stammzellen aus Fettzellen: ein Vergleich mit und ohne Zellkultivierung (20)

Aus Fettzellen gezüchtete Stammzellen zeigten sich effektiv in der Behandlung von Morbus-Crohn-Patienten mit enterokutanen Fisteln. Es besteht die Möglichkeit, dass nicht gezüchtete Zellen, die der „stromal vascular fraction" (SVF) entsprechen, auch effektiv sein können. Eine Untergruppe von Patienten einer früheren Phase I-Studie mit enterokutanen Fisteln erhielten autologe gezüchtete ASCs. Die gleichen Einschlusskriterien wurden auf Patienten angewandt, die sich einer SVF-Implantation zur Behandlung enterokutaner Fisteln unterzogen. Nach einer Fistelkürettage wurden Zellsuspensionen (entweder SVF-Zellen aus Fettaspirat oder gezüchtete ASCs) in die Fistelwand injiziert und der Fisteltrakt mit Fibrinkleber verschlossen (mit oder ohne Zellen).

Bei den Patienten die ASCs erhielten, konnten 4 Fisteln evaluiert werden und in 3 von 4 Fällen wurde eine Heilung erreicht. Bei den Patienten, die SVF-Zellen erhielten, wurden 4 Fisteln evaluiert und in einem der 4 Fälle eine Heilung erzielt.

Obwohl ein Vergleich von Fallstudien nicht als verlässlicher Nachweis gelten kann, scheint ein Behandlungsprotokoll, das eine Anzüchtung vor der Implantation durchführt, sehr wohl effektiver zu sein als eines, das SVF-Zellen direkt aus einer Fettaspirationsprobe verwendet.

Kommentar: siehe 8.2.9

8.2.9 Aus Fettgewebe gezüchtete Stammzellen zur Behandlung komplexer perianaler Fisteln: eine klinische Phase-II-Studie (21)

Zur weiteren Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von fettstämmigen Stammzellen (adipose-derived stem cells, ASCs) bei der Behandlung komplexer perianaler Fisteln wurde die vorliegende Studie als Phase II einer mulizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie angelegt. **Hintergrund:** In Phase I der klinischen Studie wurde die Machbarkeit und Sicherheit einer stammzellenbasierten Therapie aus Fettgewebe gezüchtete Stammzellen (ASCs) untersucht. Patienten mit komplexen perianalen Fisteln (kryptoglandulärer Ursprung, n = 35; assoziiert mit Morbus Crohn, n = 14) wurden randomisiert und einer intralesional Behandlung mit Fibrinkleber oder Fibrinkleber plus 20 Millionen ASCs zugeteilt. Fistelheilung und Lebensqualität (SF-12 Fragebogen) nach 8 Wochen und 1 Jahr evaluiert. War bei 8 Wochen keine Heilung zu sehen, wurde eine zweite Dosis von Fibrinkleber oder Fibrinkleber plus 40 Millionen ASCs verabreicht.

Bei 17 (71%) von 24 Patienten, die ASCs zusätzlich zum Fibrinkleber erhielten, wurde eine Fistelheilung beobachtet, im Vergleich zu 4 (16%) von 25 Patienten, die ausschließlich mit Fibrinkleber behandelt wurden (relative Odds ratio Heilung 4,43; Konfidenzintervall 1,74-11,27); P < 0,001). Der Patientenanteil mit einer Heilung war bei den Untergruppen mit und ohne Morbus Crohn vergleichbar. ASCs waren ebenfalls effektiver als der ausschließliche Fibrinkleber bei Patienten mit einem suprasphinktären Fistelgang (P = 0,001).

Die Lebensqualitätsscores waren bei den Patienten, die ASCs erhielten, höher als bei denen, die nur Fibrinkleber bekamen. Nach 1 Jahr Follow-up betrug die Rezidivrate bei Patienten die mit ASCs behandelt worden waren 17,6 Prozent. Beide Behandlungsarten wurden gut vertragen.

Die Verabreichung gezüchteten Stammzellen ASCs (20 bis 60 Millionen Zellen) in Kombination mit Fibrinkleber ist eine effektive und sichere Behandlung bei komplexen perianalen Fisteln und scheint höhere Heilungsraten zu erzielen als die ausschließliche Behandlung mit Fibrinkleber.

Kommentar: Eine bestechende Idee – wenn Gewebe fehlt, dann züchten wir eben Neues! Wenn wir aus einer Zelle Schafe klonen können, dann sollte uns dies doch auch gelingen – wenn man den Ergebnissen vertrauen kann. Über 80% Heilung sind mehr als beeindruckend – allerdings waren die ersten Erfolgraten beim Fistelplug noch besser, so dass wir auch hier die weitere Entwicklung abwarten müssen.

Wenn wir allerdings über derartig aufwendige Neuerungen diskutieren, dann muss man in der heutigen Zeit auch wirtschaftliche Überlegungen anstellen: haben wir den Fistelplug mit 700 € schon als teueres Verfahren eingestuft (im Vergleich zum Verbrauchsmaterial bei einem Mukosaflap), so sind Stammzellen noch um den Faktor 20-30 teurer. Es könnte die Vision entstehen, dass wir in Zukunft auch komplexe Fisteln heilen können, aber die Finanzierung zum Problem wird – oder ist das die Zwei-Klassen-Medizin in der Fistelchirurgie?

8.2.10 Risiko zur Entwicklung einer chronischen Analfistel oder rezidivierenden analen Entzündung als Folge eines initialen perianalen Abszesses (22)

Diese Studie wurde zur Ermittlung der Faktoren durchgeführt, die nach einem initialen perianalen Abszess zur Ausbildung chronischer Analfisteln oder rezidivierender Entzündungen beitragen. Es wurde eine retrospektive Studie bei Patienten mit einem erstmals auftretendem perianalen Abszess durchgeführt, die zwischen 1995 und 2007 im Kaiser Permanente Los Angeles behandelt worden waren. Zur Bestimmung prognostischer Risikofaktoren für eine Rezidiverkrankung wurden univariante und multivariable Analysen mit dem proportionalen Risikomodell nach Cox durchgeführt.

148 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien (105 Männer, 43 Frauen; mittl. Alter 43,6 Jahre). Während eines mittleren Follow-up von 38 Monaten lag die kumulative Inzidenz von chronischen Analfisteln oder Rezidiventzündungen bei 36,5 Prozent. Univariante und multivariable Analysen zeigten ein mehr als doppelt erhöhtes Rezidivrisiko bei Patienten <40 Jahre gegenüber denen >/=40 Jahre ($P < 0,01$). Die univariante Analyse zeigte auch, dass bei Nicht-Diabetikern eine mehr als 2,69-fache Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Diabetikern bestand, ein Rezidiv zu entwickeln ($P = 0,04$). Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Rezidivrisiko gefunden bei Männern im Vergleich zu Frauen ($HR = 0,78$; $P = 0,39$), Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern ($HR = 1,17$; $P = 0,58$), Patienten mit perioperativen Antibiotika im Vergleich zu denen ohne Antibiotika ($HR = 1,51$; $P = 0,19$), oder Patienten mit HIV-positivem im Vergleich zu solchen mit HIV-negativem Status ($HR = 0,72$; $P = 0,44$).

Ein Alter jünger als 40 Jahre erhöhte das Risiko chronischer Analfisteln oder rezidivierender analer Entzündungen signifikant nach einem erstmaligen

Auftreten eines perianalen Abszesses. Diabetespatienten können verglichen mit Nichtdiabetikern ein vermindertes Risiko haben. Geschlecht, Rauchen, perioperative antibiotische Therapie und HIV-Status waren keine Risikofaktoren für die Ausbildung chronischer Analfisteln.

Kommentar: In der bisherigen Literatur findet man nur wenig Information zu diesem Thema. Das Risiko einen erneuten Abszess oder eine Fistel zu entwickeln wird zwischen 40 und 80% angegeben, allerdings sind die Studienkollektive meist so heterogen, dass es kaum möglich ist vernünftige Schlüsse zu ziehen. So wird meist nicht differenziert, ob es sich ausschließlich um Analabszesse handelt, oder ob auch cutane Erkrankungen wie z.B. eine Akne inversa einbezogen wurden. Bei letzteren wäre eine Fiselentwicklung per se nicht zu erwarten. Aus obiger Arbeit kann man aber zumindest ableiten, dass ein Heilung nach ausschließlicher Abszessoperation durchaus möglich ist und daher eine Fistelsuche in keinem Fall zu forcieren wäre. Gewisse Zweifel darf man haben, ob tatsächlich ein Diabetiker die bessere Abszessheilung hat – was ja Erfahrungen auf anderen Gebieten widerspricht.

8.2.11 **Analkarzinome auf dem Boden einer perianalen Morbus-Crohn-Erkrankung** (23)

Diese Studie wurde durchgeführt, um die klinischen und pathologischen Befunde, Behandlungen und Ergebnisse bei Patienten mit einem Karzinom zu untersuchen, das auf dem Boden einer vorhandenen perianalen Morbus-Crohn-Erkrankung entstanden ist. Es wurden Krankenakten von Patienten untersucht, die einen dokumentierten perianalen Morbus Crohn sowie eine pathologische Diagnose eines analen Karzinoms hatten.

Bei 14 Patienten (6 Männer; mittl. Alter 49 Jahre) war eine perianale Morbus-Crohn-Erkrankung (Mittel 6,9 (1-20) Jahre) vor ihrer Tumordiagnose bekannt. Die Diagnose wurde häufig verzögert gestellt trotz wachsender Schmerzen, multipler Biopsien und tomografischer Untersuchungen. Bei 10 Patienten wurde die Tumordiagnose präoperativ gestellt. Trotzdem wurde keine der 8 Magnetresonanzuntersuchungen aus diagnostischen Zwecken durchgeführt. Es lagen 11 Adenokarzinome (8 mucinös oder kolloide Subtypen) und 3 Plattenepithelkarzinome vor. Die Behandlung umfasste abdominoperineale Resektionen plus Chemotherapie bei12 sowie Bestrahlung und ein Stoma bei 1 Patient. Von den 12 Patienten mit einer abdominoperinealen Resektion hatten 3 posteriore Vaginektomien und Rectus abdominis-Flap Rekonstruktionen. Beim letzten Follow-up (Mittel 41 (median 22) Monate) waren 5 Patienten am Leben und ohne Erkrankung, 5 waren am Leben mit Rezidiven und 4 waren gestorben.

Ärzte sollten bei Patienten mit einem langwierigen perianalen Morbus Crohn, bei denen ein Symptomwechsel zu beobachten ist, einen hohen Tumorverdacht hegen. In unserer Patientenserie hatten Patienten mit einer präoperativen Tumor-Diagnose und multimodaler Behandlung die besseren Ergebnisse.

Kommentar: Fistelkarzinome sind sehr selten und bei ihrer Diagnosestellung oft schon fortgeschritten. Obige Erfahrungen an einem für diese Erkrankung sehr großen Patientengut geben aber einen wertvollen Hinweis: Vorsicht ist geboten, wenn sich eine Änderung der Beschwerden einstellt.

8.3 Prolapserkrankungen

8.3.1 Operative Behandlung des Beckenboden-Prolaps bei Frauen: Funktionelle Ergebnisse einer kombinierten Behandlung aus Netz-Sakrokolpopexie und Rektopexie (24)

Diese Studie wurde durchgeführt, um das funktionelle Ergebnis einer Patientenserie zu evaluieren, die sich einer offenen Netzsakrokolporektopexie wegen eines kombinierten Vaginal- und Rektumprolaps unterzogen hatten. Ein urogenitaler Prolaps ist relativ häufig verglichen mit dem eher seltenen Auftreten eines Rektumprolaps, die Kombination eines urogenitalen und rektalen Prolaps ist noch seltener.

Zwischen Juni 2000 und Juni 2004 unterzogen sich konsekutive Patienten mit dokumentiertem vaginalem und rektalem Prolaps einer offenen Netzsakrokolporektopexie. Bei allen Patienten wurden präoperativ und 6 Monate postoperativ folgende Fragebögen ausgefüllt: The Cleveland Clinic Short Form-20 Pelvic Floor Distress Inventory questionaire mit Urinary Distress Inventory, Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory und Colorectal-Anal Distress Inventory subscales. Ausgewertet wurden 29 Patienten mit einem medianen Alter von 66 (59-73) Jahren. Das mediane Follow-up betrug 26 (15 -33) Monate. Die medianen globalen Werte der Fragebögen zur Beckenbodenfunktion waren postoperativ im Vergleich zu präoperativ niedriger (96,4 (50,8-149,7) vs. 182,3 (140,6-208,6; p = 0,001)). Alle Werte der drei medianen Einstufungsskalen waren auch postoperativ signifikant niedriger als präoperativ.

Bei Patienten mit gleichzeitigem Vaginal- und Rektumprolaps bietet die offene Netzsakrokolporektopexie eine gute symptomatische Verbesserung bei urologisch-, vaginal- und rektal-bezogenen Symptomen.

Kommentar: Die vorliegende Arbeit ist aus koloproktologischer Sicht aus zwei Blickwinkeln besonders interessant: zum einen wird das Thema Rektumprolaps in Kombination mit anderen Beckenbodenproblemen angesprochen, zum anderen wird die interdisziplinäre Problematik des Beckenbodens insgesamt thematisiert. Wir alle sehen, dass an vielen Kliniken in den letzten Jahren Beckenbodenzentralen etabliert wurden, wir wissen aber auch, dass hier oft mehr Fassade als Inhalt vorhanden ist. In der Arbeit selbst wird mit Hilfe eines standardisierten Scores die Funktion beim kombinierten Beckenbodenprolaps vor und nach operativer Behandlung mittels Kunststoffnetz verglichen. Die vorgestellte transabdominelle Operationsmethode fixiert mit Hilfe des Y-förmigen Netzes die Vagina am Sakrum und am Netz wiederum das mobilisierte gestreckte Rektum. Entgegen der häufig chirurgisch empfohlenen Strategie wird keine Sigmaresektion durchgeführt, wohl auch mit Rücksicht auf das Kunststoffnetz. Das funktionelle Resultat zeigte signifikante Verbesserungen in allen drei Subkategorien für den eingesetzten Beckenbodenscore.

Die Literatur zur speziellen Problematik des kombinierten Vaginal- und Rektumprolaps ist mehr als spärlich. In der Literatur werden eine Vielzahl unterschiedlicher Operationsmethoden mit unterschiedlichen Zugangswegen (transvaginal, transrektal und transabdominal) zur Behandlung der verschiedenen Manifestationen des Beckenbodenprolaps beschrieben. Es ist den Autoren zu danken, dass sie ein Problem thematisieren, das sicher noch eine große Zukunft vor sich hat. (25, 26)

8.3.2 STARR-Operation mit dem Contour-Transtar: eine prospektive multizentrische Studie (27)

Zur Verbesserung der Sicherheit und Effektivität der STARR-Methode wurde kürzlich ein neues Gerät entwickelt, der Contour-Transtar-Stapler. Diese Studie wurde durchgeführt, um diese Prämisse zu bestätigen. Die STARR-Operation (stapled transanal rectal resection) bei Patienten mit Entleerungsstörungen ist durch Form und Kapazität des zirkulären Staplers begrenzt.

Zwischen Januar und Juni 2007 untersuchte eine prospektive europäische multizentrische Studie die neue STARR-Methode bei konsekutiven Patienten mit Entleerungsstörungen verursacht durch inneren Rektumprolaps. Die Beurteilung von perioperativer Morbidität und funktionellem Ergebnis nach 6 Wochen, 3 und 12 Monaten wurde anhand verschiedener Scores dokumentiert.

Bei allen 75 Patienten, das mediane Alter betrug 64 Jahre, wurde die Transtar-Methode mit 9% intraoperativen, 7% postoperativen Komplikationen und keiner Mortalität durchgeführt. Die mittlere Reduzierung des ODS-Score betrug -15,6 (95% -CI: -17,3 bis -13,8, $P < 0,0001$), die mittlere Reduzierung von SSS betrug -12,6 (95% -CI: -14,2 bis -11,2; $P < 0,0001$). 41% gaben eine Verbesserung ihres Kontinenzstatus anhand des CCF-Score an, nur bei 4 Patienten (5%) gab es eine Verschlechterung.

Die Transtar-Methode ist technisch anspruchsvoll und erzielt gute funktionelle Resultate, vergleichbar zu den Ergebnissen beim konventionellen STARR-Eingriff.

Kommentar: Die vorliegende prospektive Multicenter Studie untersucht die Machbarkeit der STARR Operation mit einem neuen Instrumentarium. Hierbei war das primäre Ziel zu überprüfen inwieweit der neue Contour–Transstar technisch einsetzbar ist. Das Instrument wird bisher sowohl beim inneren Prolaps als auch beim externen Prolaps eingesetzt. Bei letzterem muss die Technik dann aber auch nicht nur mit dem STARR, sondern auch mit den konventionellen Resektionstechniken z.B. einer Altemeier-Op verglichen werden. Sind die ersten Machbarkeitsstudien zwar zufriedenstellend, darf aber der hohe Materialeinsatz auch aus Wirtschaftlichkeitsgründen nicht vergessen werden (28, 29).

8.4 Anale Inkontinenz

8.4.1 Biofeedback vs. Elektrostimulation nach Entbindung: Eine randomisierte, klinische Studie (30)

Untersucht wurde die Wirksamkeit von Biofeedback und Elektrostimulation in einer randomisierten, klinischen Studie zur Behandlung von Patientinnen mit analer Inkontinenz nach einer Entbindung.

49 Frauen mit einem drittgradigen oder viertgradigen Dammriss mit einem durchschnittlichen Alter von 36 (22-44) wurden in die Studie eingeschlossen. Die Frauen wurden für eine Behandlung mit Biofeedback oder Elektrostimulation randomisiert. 40 Frauen vervollständigten die Studie: 19 in der Biofeedback- und 21 in der Elektrostimulationsgruppe. Die Biofeedback- oder

Elektrostimulations-Sitzungen wurden 8 Wochen lang zweimal täglich in jeder Gruppe durchgeführt. Vor und nach der Behandlung wurden der Wexner-Inkontinenz-Score, die Lebensqualitäts-Scores bei Stuhlinkontinenz, sowie eine reduzierte Lebensqualität auf der visuellen Analogskala registriert. In beiden Gruppen wurde auch die eigene Patienteneinstufung des Behandlungseffekts registriert. Die primäre Ergebnismessung wurde mit dem Wexner-Inkontinenz-Score durchgeführt.

Es ergab sich kein Unterschied bei den Gruppen in der Wirksamkeit der Behandlung. Beim Vergleich von Vorbehandlungs- und Nachbehandlungsstatus war in keiner Gruppe eine Verbesserung im Wexner-Score, bei der reduzierten Lebensqualität auf der visuellen Analogskala oder bei einem der Lebensqualitäts-Scores bei Stuhlinkontinenz zu sehen. Die subjektive Selbstbeurteilung der Patienten in Bezug auf den Behandlungseffekt zeigte allerdings eine subjektive Verbesserung der Symptome sowohl bei der Biofeedback- wie auch der Elektrostimulationnsgruppe (median 7.vs. 5).

Diese Studie zeigt, dass es keinen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Biofeedback und Elektrostimulation gab. Weder die Biofeedback- noch die Elektrostimulation-Behandlung verbesserte den Wexner-Inkontinenz-Score, den reduzierten Lebensqualitäts-Score oder den Lebensqualitäts-Score bei Stuhlinkontinenz. Beide Behandlungsoptionen resultierten in einer Verbesserung der subjektiven Patientenwahrnehmung der Kontinenzleistung.

Kommentar: In den letzten 20 Jahren galt Biofeedback als die Therapieoption mit den besten konservativen Therapieerfolgen bei analer Inkontinenz, während es für die Elektrostimulation bisher keine wissenschaftlichen Belege für einen Therapieeffekt gab. Die obige Arbeit zeigt in randomisierter prospektiver Planung am Beispiel der postpartalen Inkontinenz keinen besseren Therapieeffekt von Biofeedback im Vergleich mit der Elektrostimulation. Dies kann sicher weitestgehend auf andere Ursachen der Inkontinenz übertragen werden.

Somit können hieraus zwei Schlüsse gezogen werden: 1. Biofeedback wie auch Elektrostimulation in der derzeit applizierten Technik haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die anale Sphinkterfunktion. 2. Allein die Zuwendung und Beschäftigung mit dem Patienten und mit seinem Kontinenzproblem führt zu subjektiver Besserung der Beschwerden. Das Thema spiegelt sehr gut die Realität der täglichen Praxis wider: Sämtliche Trainingsmethoden haben bei analer Inkontinenz nur sehr limitierte Erfolgsraten, aber alleine die Zuwendung und Beschäftigung mit dem Patienten und mit seinem Kontinenzproblem führt zu subjektiver Besserung der Beschwerden (31). Es stellt sich somit global die Frage: Sollen aus medizinischer Sicht alle Patienten aufwändig und umfassend behandelt werden, oder sollte man aus ökonomischer (Krankenkassen-) Sicht hierauf verzichten?

8.4.2 **Alterseinfluss auf Dicke und Durchmesser des Sphinkter ani internus** (32)

Diese Studie vergleicht den Alterseinfluss auf die Dicke und den Durchmesser des Sphinkter ani internus bei jüngeren und älteren Frauen, die nicht geboren und keine Symptome von Stuhlinkontinenz haben, ohne Einsatz einer störenden endoanalen Ultraschall-Sonde.

Aus einer großen Datenbank von Nulliparae wurden Magnetresonanz-aufnahmen herausgesucht, um zwei Gruppen zu bilden: „jüngere" Frauen im Alter von 30 Jahren und jünger (n = 32) und „ältere" Frauen im Alter von 50 Jahren und älter (n = 32). Alle Patienten wurden ohne eine endoanale Spirale untersucht, um eine unverzerrte Messung der Durchmesser der Sphinkter ani interni zu ermöglichen. Von zwei unabhängigen, Patientenalter-geblindeten Untersuchern wurden die inneren und äußeren Durchmesser mit axialen Magnetresonanzbildern gemessen und zur Berechnung der Sphinkterdicke und des mittleren Radius eingesetzt.

Das mittlere Alter in der jüngeren Gruppe betrug 26 +/- 2,8 Jahre, während das der älteren Gruppe bei 61,8 +/- 7,6 Jahren lag. Ältere Frauen hatten einen 33 % dickeren Sphinkter ani internus (jünger vs. älter: 4,5 +/- 0,7 vs. 5,9 +/- 1 mm; $p < 0,001$), einen 20 % größeren inneren Durchmesser (7,1 +/- 1,3 vs. 8,5 +/- 1,8 mm; $p < 0,001$) und einen 27 % größeren äußeren Durchmesser (16 +/- 2,1 vs. 20,3 +/- 3,3 mm; $p = 0,001$) als jüngere Frauen. Weder die Sphinkterdicke noch der innere oder äußere Durchmesser korrelierte mit dem Body-Mass-Index.

Festgestellt wurde eine Zunahme der Sphinkterdicke sowie des inneren und äußeren Durchmessers, das mit dem Alter bei asymptomatischen Frauen, die nicht geboren haben, korreliert.

Kommentar: Im vorliegenden Artikel findet sich in der Gruppe der über 50-jährigen ein um 33 % dickerer innerer Schließmuskel. Die Ursache hierfür (z.B. eine zunehmende Fibrosierung oder auch Verfettung der Muskulatur) wird in der Arbeit nicht erwähnt. Da alle Patientinnen kontinent waren muss man dies als ohne Einfluss auf die Funktion werten. Man sollte also rein morpholgische Messparameter (z.B. Sphinkterdicke) nicht als Funktionsparameter (z.B. Sphinkterkraft) gleichsetzen.

8.4.3 **Stuhlinkontinenz: Spielt das Alter eine Rolle? Charakteristika älterer vs. jüngerer Frauen** (33)

Die Ätiologie einer Stuhlinkontinenz besteht aus vielen Faktoren. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Frauen je nach ihrem Alter, in dem sie als Patientinnen kommen, sehr unterschiedlich sind. Die Studie versucht eine Bestimmung jener Charakteristika bei Stuhlinkontinenz-Patientinnen, die mit jüngerem Alter bei Behandlungsbeginn assoziiert sind.

Die Daten von 399 Frauen mit einer vollständigen Evaluation ihrer Stuhlin-kontinenz im Zeitraum 2001 bis 2006 wurden untersucht, indem insgesamt 246 Patientinnen im Alter von 49 Jahren und jünger bzw. von 65 Jahren oder älter selektiert wurden. Datengrundlage waren persönlichkeitsbezogene Fragebögen zur Häufigkeit der Stuhlinkontinenz und zu assoziierten Symptomen zur Krankengeschichte sowie zu Ergebnissen anorektaler Physiologieuntersuchungen. Es wurden univariante und multivariante Analysen durchgeführt. Das mediane Alter beider Gruppen betrug 42 (23–49) und 72 (65–89) Jahre. Sphinkterdefekte > 90 Grad und frühere Sphinkterplastiken waren mit der jüngeren Altersgruppe assoziiert. Frühere Operationen wegen Hämorrhoiden sowie bilaterale Pudendus-Neuropathien waren mit der älteren Gruppe assoziiert. Jüngere Frauen hatten eine häufigere Inkontinenz für Luft, breiigen und flüssigen Stuhl.

In dieser Untersuchung waren die stuhlinkontinenzbezogenen Symptome und die medizinischen Bedingungen zwischen älteren und jüngeren Patientinnen unterschiedlich. Bei jüngeren Frauen ist eher wahrscheinlich, dass sie sich bei jedem Beschwerdegrad in Behandlung begeben. Die altersbedingt unterschiedlichen Charakteristika von Stuhlinkontinenz sollten bei der Entwicklung einer Behandlungsstrategie in Betracht gezogen werden.

Kommentar: Mit einer mehr oder weniger komplizierten Untersuchungsstrategie zeigt diese Arbeit, dass die Ursachen einer Kontinenzstörung bei jüngeren bzw. älteren Frauen unterschiedlich sind und junge Frauen – wohl auch sozial bedingt – früher einen Arzt aufsuchen. Wissenschaftlich interessant, aber in der Routine eher zu vernachlässigen.

8.4.4 Systematischer Review der Auswirkung einer Sectio auf die anale Kontinenz (34)

Ein elektiver primärer Kaiserschnitt wird größtenteils zur Vermeidung eines mütterlichen Beckentraumas durchgeführt das zur analen Inkontinenz führen kann obwohl der diesbezügliche Nutzen bisher nicht gründlich untersucht worden ist. PubMed wurde im Zeitraum zwischen 1966 und August 2005 durchsucht. Bei fehlenden Daten und Analysen wurden die Autoren kontaktiert. Eingeschlossen wurden sowohl randomisierte als auch nichtrandomisierte Studien. Geeignete Studien beinhalteten Frauen mit vaginaler Entbindung oder Kaiserschnitt, bei denen Stuhl- oder Luftinkontinenz als ein Ergebnis berichtet wurde, und bei denen das Risiko aus den berichteten Daten kalkulierbar war. Es wurden Rohdaten sowie berichtete Odds Ratios und Konfidenzintervalle aus den Studien entnommen. Auch wurden bereinigte Odds Ratios aus den nichtrandomisierten Studien entnommen, sowie zusätzliche von den Autoren erhaltene Daten zum Abgleich der Risiken aus Alter und Entbindungen, falls dies eingangs nicht erfolgt war. Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt unter Verwendung von Qualitätsindikatoren: Angleichungen entsprechend Alter und Entbindungen, Zeit bis zur Kontinenzbeurteilung sowie Art der früheren Entbindungen.

15 Studien wurden als geeignet eingestuft, sie umfassten 3.010 Kaiserschnitte und 11.440 vaginale Entbindungen. Das insgesamte relative Risiko für Stuhlinkontinenz betrug 0,91 (95 % Konfidenzintervall, 0,74–1,14). Für Luftinkontinenz betrug das relative Risiko 0,98 (0,86–1,13). Die erforderliche Anzahl (number needed to treat) derer, bei denen ein Kaiserschnitt nötig war, betrug 167 zur Vermeidung eines einzigen Falles von Stuhlinkontinenz. Fünf Studien wurden als hochqualitativ eingestuft. In diesen Studien betrug das summarische relative Risiko 0,94 (0,72-1,22) und die zu behandelnde Patientenzahl (number needed to treat) betrug 198.

Die höchste Evidenz zur Beurteilung des Nutzens von Kaiserschnitten bei der Prävention von analer Inkontinenz wären in randomisierten Studien von durchschnittlichen Risikoschwangerschaften mit wenigen Crossovers zu finden. Solche Studien fehlen, daher kommen wir basierend auf den Ergebnissen dieses Reviews zu dem Schluss, dass ein Kaiserschnitt eine anale Inkontinenz nicht verhindert. Dies impliziert, dass es sich bei einer Inkontinenz assoziiert mit einer Entbindung mit höherer Wahrscheinlichkeit um eine durch Schwangerschaft verursachte Inkontinenz handelt.

Kommentar: Allgemein akzeptiert wurde immer ein Kaiserschnitt als empfehlenswerter Weg zur Verhinderung einer post partalen Inkontinenz betrachtet. Dies wird von obigen Daten zumindest relativiert. Auch zeigt sich, dass allgemein akzeptierte Empfehlungen noch oft nicht von hoher Evidenz belegt sind. Dem praktisch tätigen Gynäkologen oder Chirurgen ist aber längst klar, dass die Entbindung nur die Endphase einer Schwangerschaft darstellt und somit viele andere Ursachen im Laufe einer Schwangerschaft ursächlich für eine Kontinenzstörung sein können. Sicher ist aber andererseits auch, dass die Risken einer vaginalen Entbindung mit einer Sectio umgangen werden und das Risiko einer direkten Sphinkterläsion reduziert wird. Bleibt derzeit als Resümee: Eine Sectio kann das Risiko einer Inkontinenz nicht beseitigen, aber doch reduzieren!

8.4.5 Prospektive Studie zur Diagnostik von Stuhlinkontinenz und Stuhlschmieren (35)

Diese Studie wurde durchgeführt, um nochmals die verschiedenen Theorien zu untersuchen, die zur Pathophysiologie der männlichen Inkontinenz gehören und auch um abzuklären, ob durch manometrische und durch Ultraschalluntersuchungen klinisch relevante Informationen zu erhalten sind, die die Therapie des Patienten beeinflussen können. Der Stuhlinkontinenz bei Männern (FI) wurde bisher wenig Aufmerksamkeit geschenkt. In den Studien, die speziell männliche Patienten mit FI oder Stuhlschmieren (FL) untersucht haben, wurde keine konsistente pathophysiologische Veränderung gefunden.

Hier handelt es sich um eine prospektive Studie über die männlichen Patienten, die mit Inkontinenz in eine koloproktologische Klinik überwiesen worden waren. Zur Bewertung der Schwere der Symptome wurde der Wexner-Inkontinenzscore eingesetzt. Die spezifischen Untersuchungen umfassten anale Manometrie, Prüfung der rektalen Sensibilität und endo-analen Ultraschall (EAUS). Die Ergebnisse wurden mit einer Gruppe von 20 gesunden männlichen Kontrollpersonen verglichen.

Es wurden insgesamt 59 symptomatische männliche Patienten untersucht (36 FI, 23 FL). Bei FL und der Kontrollgruppe gab es einen ähnlichen maximalen Ruhe- (MRP) und Kneifdruck (MSP). Die Inkontinenzgruppe hatte einen signifikant niedrigeren MRP und MSP verglichen mit der Kontrollgruppe [MRP: FI 58 (42–75,5) mmHg vs. Kontrollgruppe 85 (72–104) mmHg] ($P < 0,0001$), [MSP: FI 167 (125–215) mmHg vs. Kontrollgruppe 248 (192–302) mmHg] ($P < 0,0001$). Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied bei der rektalen Sensibilität und auch der Defäkationsindex war ähnlich. EAUS entdeckte nur 1 externen analen Sphinkterdefekt bei den 23 männlichen Patienten mit FL. Bei den 36 Patienten mit Inkontinenz wurden 1 externer und 3 interne Sphinkterdefekte gefunden. Von diesen 5 Patienten mit Sphinkterdefekten hatten 4 einen früheren anorektalen Eingriff gehabt.

Männliche Patienten mit Stuhlinkontinenz zeigen häufig eine gestörte Sphinkterfunktion, die mit Sphinkterdefekten assoziiert sein kann. Im Gegensatz dazu zeigen die Patienten, die vorwiegend Stuhlschmieren haben, keinerlei morphologische oder physiologische Veränderungen, die ihre Beschwerden erklären würden. Die Untersuchung solcher Patienten mit anorektalen Funktionsuntersuchungen und EAUS ist normalerweise nicht hilfreich und daher auch nicht nötig.

Kommentar: Die vorliegende Studie thematisiert ein häufiges Problem der täglichen Praxis: Der Begriff Inkontinenz wird sowohl als Symptom als auch als Krankheit verwendet. Patienten mit Stuhlschmieren zeigen ein Symptom der Inkontinenz, sie sind aber nicht inkontinent, sondern die Ursache des Stuhlschmierens ist auf andere Läsionen (z.B. flüssiger oder breiiger Stuhl) zurückzuführen. Dies wird umso deutlicher, da die Arbeit nur Männer – mit sehr guter Sphinktermuskulatur – untersucht hat. In diesen Fällen macht eine gute Anamnese aufwändige weiterführende Diagnostik überflüssig – eine klare Feststellung, die den derzeitigen Entwicklungen der hochtechnisierten Apparatediagnostik entgegenläuft, aber die Wichtigkeit einer proktologischen Basisuntersuchung unterstreicht.

8.4.6 **Elektro-Stimulation und Beckenbodentraining mit Biofeedback bei Inkontinenz** (36)

Die Rehabilitation des Beckenbodens ist eine attraktive Behandlung für Patienten mit fäkaler Inkontinenz, aber die berichteten Ergebnisse sind unterschiedlich. Diese Studie wurde durchgeführt, um das Ergebnis von Beckenboden-Training in einer langen Serie konsekutiver Patienten mit fäkaler und von verschiedenen Ätiologien ausgelöster Inkontinenz zu beurteilen. Die Studie umfasst insgesamt 281 Patienten (252 weiblich). Es wurden Daten zur Krankengeschichte, zur analen Manometrie, zur rektalen Kapazität, sowie zur endoanalen Sonographie gesammelt. Auf der Basis von Integrität und Art des analen Sphinkterkomplexes sowie möglichen, zugrundeliegenden Ursachen fäkaler Inkontinenz wurden Patientenuntergruppen gebildet. Anschließend wurden die Patienten zum Beckenboden-Training überwiesen, mit neun Sitzungen für Elektrostimulation und Beckenboden-Muskeltraining mit Biofeedback.

Der Vaizey-Score verbesserte sich vom Ausgangswert bei 143 von 239 Patienten (60 Prozent), blieb unverändert bei 56 Patienten (23 Prozent), und verschlechterte sich bei 40 Patienten (17 Prozent). Der mittlere Vaizey-Score reduzierte sich um 3,2 Punkte ($p < 0,001$). Eine Vaizey-Score-Reduktion von >/= 50 Prozent wurde bei 32 Patienten beobachtet (13 Prozent). Der mittlere Kneifdruck (+5,1 mmHg; $p = 0,04$) sowie das maximal tolerierte Volumen (+11 ml; $p = 0,01$) verbesserte sich wenig vom Ausgangswert. Ruhedruck ($p = 0,22$), Sensibilitätsgrenze ($p = 0,52$), und Dranggefühl ($p = 0,06$) blieben unverändert. Die Untergruppenanalysen zeigten keine wesentlichen Unterschiede in den Auswirkungen des Beckenboden-Trainings zwischen den Untergruppen. Das Beckenboden-Training führt insgesamt zu einer moderaten Verbesserung bezüglich der Schwere der fäkalen Inkontinenz, des Kneifdrucks und des maximal tolerierten Volumens. Nur bei wenigen Patienten wurde eine wesentliche Verbesserung des Ausgangswertes des Vaizey-Score beobachtet. Weitere Studien werden benötigt, um Patienten zu identifizieren, die höchstwahrscheinlich von einer Beckenboden-Rehabilitation profitieren könnten.

Kommentar: Auch wenn die obige Untersuchung methodische Schwächen hat (viele Zentren, wenige Patienten pro Therapeut, limitierte Anzahl von Therapiesitzungen), so spiegelt sie doch sehr gut die Realität der täglichen Praxis wider: Sämtliche Trainingsmethoden haben bei analer Inkontinenz nur sehr limitierte Erfolgsraten, aber alleine die Zuwendung und Beschäftigung mit dem Patienten und mit seinem Kontinenzproblem führt zu subjektiver Besserung der Beschwerden (39). In obiger Untersuchung hatten nur 13 % aller Patienten eine effektive Verbesserung ohne dass irgendein Messparameter sich verbessert hätte. Zudem zeigen sich in verschiedenen Untergruppen keine

Unterscheide hinsichtlich Therapieeffekt, so dass prätherapeutisch keine Patientenselektion möglich ist. Es werden also 87 % „unnötig" mit Trainingsmethoden zusätzlich behandelt.

8.4.7 **Elektrostimulation zur Therapie analer Inkontinenz** (37)

Es wurde untersucht, ob anale Elektrostimulation, die acht Wochen lang täglich zu Hause ohne irgendwelche damit verbundenen Übungen oder Erklärungen angewandt wurde, die Symptome von fäkaler Inkontinenz und analem Sphinkterdruck verglichen mit einer „Schein"-Elektrostimulation verbessern würde. Die Elektrostimulation ist in verschiedenen Fallstudien als effektiv bei fäkaler Inkontinenz beschrieben worden, keine Studie allerdings hat mögliche vorteilhafte Mechanismen beschrieben. 90 Patienten (9 männlich, 81 weiblich), mittleres Alter 55 (30–77) Jahre, wurden randomisiert, 47 zu aktiver analer Stimulation bei 35 Hz und 43 zu einer „Schein"-Stimulation bei 1 Hz. Die Ergebnisparameter beinhalteten ein einwöchiges Stuhl-Tagebuch, einen Beschwerdefragebogen, Manometrie, sowie eine Ergebnisbeurteilung durch den Patienten.

70 Patienten führten die Studie zu Ende. Eine Intention-to-treat-Analyse ergab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei den einzelnen Ergebnisparametern nach 8 Wochen. Bei denen, die die Stimulation zu Ende führten, fühlten 44 (63 Prozent) dass die Stimulation ihre Kontinenz verbessert hatte. Bei Patienten mit intakten analen Sphinktern war die Wahrscheinlichkeit zur positiveren Beurteilung ihres Ergebnisses nicht höher als bei denen mit einem Sphinkterdefekt (p = 0,71). Die mittlere Patientenbeurteilung der Stuhlkontrolle erhöhte sich von 3 von 10 vor der Stimulation auf 5 von 10 nach der Stimulation (p = 0,001).

Eine anale Elektrostimulation von 8 Wochen wurde von den Patienten als Maßnahme gewertet, die ihre Stuhlkontrolle in einem bescheidenen Ausmaß verbesserte. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, was nahelegt, dass 1 Hz genauso effektiv war wie 35 Hz. Dies zeigt die Möglichkeit auf, dass die Hauptwirkung nicht auf der Sphinkterkontraktion beruht sondern auf der Konzentration des Patienten auf den Analbereich, oder einfach auf dem Effekt der Maßnahme per se. Die Elektro-Stimulation zu Hause ist eine relativ preiswerte und im Allgemeinen gut vertragene Therapie in der konservativen Behandlung fäkaler Inkontinenz.

Kommentar: Die obige Arbeit zeigt in randomisierter prospektiver Planung keinen besseren Therapieeffekt der Elektrostimulation im Vergleich mit Placebo. Somit können hieraus zwei Schlüsse gezogen werden: 1. Elektrostimulation in der derzeit applizierten Technik hat keinen Einfluss auf die anale Sphinkterfunktion. 2. Allein die Zuwendung und Beschäftigung mit dem Patienten und mit seinem Kontinenzproblem führt zu subjektiver Besserung der Beschwerden.

8.4.8 **Sakralnervenstimulation im Vergleich zu optimaler konservativer Therapie** (38)

Diese randomisierte Studie wurde zum Vergleich der Wirksamkeit einer Sakralnerven-Neuromodulation mit einer optimalen konservativen Therapie bei Patienten mit schwerer Stuhlinkontinenz durchgeführt. Patienten (Alter 39–86 Jahre) mit schwerer Stuhlinkontinenz wurden für eine Sakralnervenstimulation

(SNS-Gruppe; n=60) oder für eine optimale konsevative Therapie (Kontrollgruppe; n=60) randomisiert, die sich aus Beckenbodengymnastik, Einnahme von Ballaststoffen sowie speziell abgestimmter Ernährung zusammensetzte. Die umfassenden Untersuchungen beinhalteten endoanalen Ultraschall, anorektale Physiologie, ein zweiwöchiges Stuhltagebuch sowie den Abgleich mit dem fecal incontinence quality of life index (FIQL). Die Dauer des Follow-up betrug 12 Monate. Die Ergebnisse der Sakralnervenstimulationsgruppe waren in Bezug auf Geschlecht (weibl.:männl.=11:1 vs. 14:1) und Alter (Durchschnitt 63,9 vs. 63 Jahre) ähnlich wie die der Kontrollgruppe. Die Inzidenz eines Defekts von ≤ 120° des externen Analsphinkters sowie einer Pudendus-Neuropathie war bei beiden Gruppen ähnlich. In der Screeningphase der SNS-Gruppe verbesserten sich die Inkontinenz-Episoden um mehr als 50 Prozent bei 54 Patienten (90 %). Eine Implantation einer Sakralnervenstimulation wurde bei 53 dieser 54 "erfolgreich getesteten" Patienten durchgeführt. Septische Komplikationen kamen nicht vor. Durch die Sakralnervenstimulation gingen die mittleren Inkontinenzepisoden pro Woche von 9,5 auf 3,1 ($p < 0,0001$) zurück und die mittleren Inkontinenztage pro Woche von 3,3 auf 1 ($p < 0,0001$). Bei 25 Patienten (47,2 %) wurde eine perfekte Kontinenzleistung erreicht. Bei der Sakralnervenstimulationsgruppe gab es eine signifikante ($p < 0,0001$) Verbesserung im fecal incontinence quality of life index in allen 4 Testbereichen. Im Gegensatz dazu gab es keine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Stuhlinkontinenz (sowohl Episoden, als auch Tage mit Inkontinenz) und des fecal incontinence quality of life scores in der Kontrollgruppe.

Die Sakralnerven-Stimulation verbesserte signifikant die Ergebnisse bei Patienten mit schwerer Stuhlinkontinenz verglichen mit denen einer Kontrollgruppe mit optimaler konservativer Therapie.

Kommentar: Die obige Arbeit belegt an einem sehr großen Patientengut die außerordentliche Effektivität der Sakralnervenstimulation. Ganz entscheidend ist hierbei die Testphase (Screening) über meist 10 – 14 Tage zu sehen. Nur positive Patienten werden dann dauerhaft implantiert. Auffällig ist in dieser Studie mit fast 100 % die sehr hohe positive Screeningrate, aber auch der sehr niedrige Effekt einer kompetenten konservativen Therapie.

In der eigenen Erfahrung sowie in der Literatur finden sich gegenteilige Erfahrungen: Die positive Screeningrate liegt meist zwischen 50 % und 80 %. Da die große Mehrheit der betroffenen Patienten speziell unter einer Inkontinenz für weich-breiigen Stuhl leidet, dagegen gut geformten Stuhl oft noch akzeptabel einhalten kann, ist die Therapie mit Ballaststoffen und Loperamid nicht so schlecht wie dargestellt. Oft lässt sich sogar mit ausschließlich konservativen Maßnahmen ein subjektiv zufriedenstellendes Resultat erzielen.

8.4.9 Sakralnervenstimulation bei Stuhlinkontinenz verursacht durch Sphinkterverletzung (39)

Diese Studie untersucht die Effektivität der Sakralnervenstimulation als Behandlungsmethode für Patienten mit Inkontinenz nach einer Entbindung. Eine Sphinkterrekonstruktion ist die Standardbehandlung bei Stuhlinkontinenz als Folge externer Sphinkterverletzungen bei einer Entbindung. Allerdings verschlechtern sich die Erfolge durch diese Behandlung im Lauf der Zeit. Die Sakralnervenstimulation ist zu einer etablierten Behandlungsmethode bei Stuhlinkontinenz bei Patienten mit intakten Sphinktermuskeln geworden.

In die Studie eingeschlossen wurden Stuhlinkontinenzpatienten mit Sphinkter-Externus-Defekten, die sich normalerweise einer überlappenden Sphinkterrekonstruktion als primärem oder Wiederholungseingriff unterzogen hätten. 8 konsekutive Frauen (medianes Alter 46 (35–67) Jahre) führten das temporäre Screening zu Ende; alle hatten schließlich eine permanente Implantation. Bei 6 von 8 Patienten hatte sich die Kontinenz bei einem medianen Follow-up von 26,5 (6–40) Monaten verbessert. Die Episoden von Stuhlinkontinenz verbesserten sich von 5,5 (4,5–18) auf 1,5 (0–5,5) Episoden pro Woche (P=0,0078). Das Dranggefühl verbesserte sich bei 5 Patienten, während sich die Fähigkeit zur Verzögerung der Defäkation im Mittel von <1 (0–5) Minuten auf 1 bis 5 (1 bis >15) Minuten (P=0,031, alle 8 Patienten) verbesserte. Es gab keine Veränderung in der analen Manometrie oder der rektalen Sensibilität. Es kam zu einer signifikanten Verbesserung in Lebensgewohnheiten, Problembewältigung/Verhalten, Depression/Selbstwahrnehmung sowie Betroffenheit, wie gemessen durch den American Society of Colon and Rectal Surgery Inkontinenz-Lebensqualitätsscore.

Obwohl es sich hier noch um begrenzte Erfahrungen handelt, ist die Sakralnervenstimulation möglicherweise eine sichere und effektive minimalinvasive Behandlungsmethode bei Stuhlinkontinenz bei Patienten mit de novo Defekten des externen Sphinkters oder Defekten nach nicht erfolgreichen früheren Rekonstruktionen des externen Sphinkters.

Kommentar: Die obige Arbeit zeigt einen Paradigmenwechsel in der Therapie analer Sphinkterdefekte an. Wurde bisher eine direkte Sphinkternaht bei einem definierten Sphinkterdefekt als die einzig sinnvolle Therapieoption angesehen, so deuten diese ersten Erfahrungen doch eine neue Option an. Insbesondere, da man in den letzten Jahren leider erkennen musste, dass die Rekonstruktionen ihren Therapieeffekt sehr schnell verlieren, ist die neue Option mehr als begrüßenswert. Aber .... so manche primär guten Resultate haben sich dann in größeren randomisierten Studien nicht belegen lassen. (40)

8.4.10 Langzeitergebnisse mit antegrader Darmspülung (41)

Diese retrospektive Studie untersuchte Langzeitergebnisse bei einer großen Gruppe Erwachsener, die mit einer antegraden Darmspülung sowie antegrader Darmspülung kombiniert mit einer Kolostomie behandelt worden waren.

Anhand einer retrospektiven Durchsicht von Krankenakten wurden 80 Patienten identifiziert (64 weiblich, mittleres Alter 51), die wegen Stuhlinkontinenz oder Obstipation zwischen 1993 und 2007 operativ behandelt worden waren. Die operativen Eingriffe umfassten 69 Appendikostomien, 13 ileale Neoappendikostomien, 3 Zökal-Katheter sowie 25 Appendikostomien bzw. Neoappendikostomien kombiniert mit einer Kolostomie. Es wurde ein Fragebogen mit 44 Fragen zu Stuhlverhalten, Komplikationen, Darmfunktionen, sozialer Situation und Lebensqualität versandt.

Für das Follow-up (mittleres Follow-up, 75 Monate) waren 69 Patienten verfügbar. Bei 30 Patienten (38 %) traten chirurgische Komplikationen auf. 43 Patienten (62 %) führten noch antegrade Spülungen zum Erhalt der Kontinenz durch und 8 Patienten (12 %) waren diese mittlerweile nicht mehr erforderlich. Demgemäß war die Behandlung bei 51 Patienten (74 %) erfolgreich. Bei 27 Patienten (63 %) gab es Nebenwirkungen. Die Evaluationen von Darmfunktion, sozialer Situation und Lebensqualität zeigten alle eine signifikante

Verbesserung. Die antegrade Spülung zum Erhalt der Kontinenz war erfolgreich bei Patienten mit neurologischen Grunderkrankungen (67 %), anorektalen Verletzungen (53 %), idiopathischer Stuhlinkontinenz (50 %) sowie idiopathischer Obstipation (42 %). Die antegrade Spülung zum Erhalt der Kontinenz war erfolgreich bei Patienten mit Obstipation, Inkontinenz und gemischten Beschwerden. Die Ergebnisse zwischen Appendikostomie, Neoappendikostomie sowie der kombinierten Appendikostomie bzw. Neoappendikostomie und Kolostomie unterschieden sich nicht.

Bei den meisten Patienten, die mit der antegraden antegrade Spülungen zum Erhalt der Kontinenz wegen Stuhlinkontinenz oder Obstipation behandelt worden waren, waren die Langzeitresultate positiv.

Kommentar: Die obige Arbeit aus Dänemark beschreibt eine Technik zur Therapie von fortgeschrittener Inkontinenz (bzw. auch therapierefraktärer Obstipation), die in Deutschland nur wenig verbreitet ist. Hierbei wird über einen möglichst kleinen Zugang (Appendikostomie bzw. Neoappendikostomie oder Katheter-Coecostomie) eine regelmäßige antegrade Darmspülung vorgenommen. Der somit meist leere Darm ist dann i.d.R. „kontinent". In Nordwesteuropa hat man diese Technik seit Jahren auch bei Kindern eingesetzt. Da die Indikation bei Erwachsenen eher selten gestellt wird, gibt es meist nur Berichte über kleine Kollektive. Entsprechend wenig ist daher über die wirkliche Effektivität bzw. über Komplikationen bekannt. Mit 80 Patienten ist die obige Publikation daher erstmals sehr aussagekräftig: Zwar erscheint die Methode mit 38 % Komplikationen auf den ersten Blick als komplikationsträchtig, jedoch zeigt sich im Detail mit 24 % frühpostoperativen, überwiegend kleineren Komplikationen und dann 14 % Spätkomplikationen, die nahezu alle Stenosen (60 % davon nicht operationsbedürftig) waren, ein chirurgisch sehr zufriedenstellendes Ergebnis. 74 % der Patienten waren mit dem funktionellen Ergebnis zufrieden, obwohl 2/3 von ihnen mit kleineren Versorgungsproblemen zu kämpfen hatten.

Somit sollte man in speziellen Fällen die Technik einer antegraden Lavage in Fällen fortgeschrittener Inkontinenz als eine weitere Therapieoption mit berücksichtigen.

8.4.11 Submukose Injektion von stabilisierter Hyaluronsäure mit Dextranomer: Eine neue Behandlungsoption bei Stuhlinkontinenz (42)

NASHA™ Dx Gel wurde bisher extensiv bei urologischen Behandlungen eingesetzt. Diese Studie wurde durchgeführt, um zu evaluieren, inwieweit NASHA™ Dx Gel als injizierbares Analkanal-Implantat zur Behandlung von Stuhlinkontinenz verwendet werden kann. 34 Patienten (5 Männer, 29 Frauen; medianes Alter 61 Jahre; 34 bis 80) wurde 4 x 1 ml of NASHA™ Dx Gel knapp oberhalb der Linea Dentata submukösen injiziert. Primärer Endpunkt war eine Veränderung in der Anzahl der Inkontinenzereignisse. Ein Ansprechen der Behandlung wurde definiert als eine 50%ige Reduzierung im Vergleich zum Status vor der Behandlung. Alle Patienten hatten ein Follow-up nach 3, 6 und 12 Monaten.

Die mediane Anzahl der Inkontinenzereignisse während 4 Wochen betrug 22 (2 bis 77) vor der Behandlung, nach 6 Monaten betrug sie 9 (0 bis 46) und bei 12 Monaten 10 (0 bis 70, P = 0,004). 15 Patienten (44%) sprachen nach 6

Monaten an, verglichen mit 19 (56%) nach 12 Monaten. Es wurden keine Langzeitnebenwirkungen oder schwerwiegende Komplikationen berichtet.

Die submukose Injektion von NASHA™ Dx Gel stellt eine effektive Behandlung bei Stuhlinkontinenz dar. Die Wirkung hält mindestens 12 Monate an. Die Behandlung ist mit niedriger Morbidität assoziiert.

Kommentar: Die Hyaluronsäure mit Dextranomer ist ein Material aus der Gruppe der „Injectables", die in den letzten Jahren zur Therapie analer Inkontinenz eingesetzt wurden. Bisher sind nur kleinere Patientenkollektive behandelt und die Ergebnisse sehr weit differierend. Vorteil aller Techniken ist der meist sehr einfache Einsatz und die geringe Belastung des Patienten, Nachteil sind die hohen Kosten. Wenn man aber eine akzeptable Erfolgsrate erreichen könnte, dann wäre dies sicher eine Option gerade für ältere Erkrankte. Mit 50% Ansprechrate und einer über 50% Reduktion der Inkontinenzereignisse zeigt die obige Arbeit hier zumindest vielversprechende Ansätze (43, 44).

8.5 Analfissur

8.5.1 **Subkutane Fissurotomie: Ein neues Verfahren bei chronischen Analfissuren** (45)

Es wird über ein konstantes Vorkommen eines schmalen subkutanen bzw. subanodermalen Ganges berichtet, der sich caudal über die chronische Analfissuren hinaus erstreckt. Untersucht wurde die Wirksamkeit des operativen Entdeckelns dieses Gangs (subkutane Fissurotomie) ohne simultane Sphinkterotomie.

Mit einer schmalen, hakenförmigen Sonde wurde ein stets vorhandener, medianer subkutaner bzw. subanodermaler Gang identifiziert, der vom caudalen Ende chronischer Analfissuren ausgeht. Diese Gänge liegen, wenn diese vorhanden sind, innerhalb der Vorpostenfalten und erstrecken sich bis zu 1 cm caudal des Fissurrandes in der subkutanen Ebene. Eine subkutane bzw. subanodermale Ausdehnung dieses Ganges nach proximal bis an die Linea dentata reichend wurde ebenfalls beobachtet. Die Spaltung dieses Gangs (subkutane Fissurotomie) resultierte in einer signifikanten Erweiterung des distalen Analkanals, was eine interne Sphinkterotomie erübrigte. Es wurde eine 32-monatige prospektive Evaluierung dieser neuen Methode durchgeführt. Die Einschlusskriterien umfassten Patienten mit chronischen Analfissuren, bei denen die konservative Therapie versagt hatte, einschließlich der topischen Behandlung. In allen Fällen wurde dieser Gang identifiziert und in seiner ganzen Länge gespalten. Bei keinem Patient wurde eine interne Sphinkterotomie durchgeführt. Nach der Operation wurden die Patienten instruiert, topisch 10 %ige Metronizadol-Salbe dreimal täglich aufzutragen. Die Notwendigkeit einer Revision und/oder einer späteren internen Sphinkterotomie wurde dokumentiert.

Während des Studienzeitraums wurden insgesamt 109 Patienten untersucht. Das mediane Follow-up betrug 12 Monate. Während des Studienzeitraums wurde bei 2 Patienten (1,8 %) ein Rezidiveingriff wegen persistierender Symptome nach 3 und 12 Monaten erforderlich. Bei keinem Patienten wurden Veränderungen der Kontinenzleistung festgestellt.

Das Offenlegen des subkutanen bzw. subanodermalen Gangs hat eine sehr hohe Erfolgsrate und eine niedrige Inzidenz von erforderlichen Rezidiveingriffen. Dieses Ergebnis eröffnet eine neue Debatte hinsichtlich der Ätiologie von Analfissuren und macht die routinemäßige interne Sphinkerotomie unnötig.

Kommentar: Obige Arbeit präsentiert eine subkutane Fissurotomie als neue Behandlungsmethode – wenn man nur englische Literatur liest. Der deutsche Operateur wird aber hier sofort die bei uns i.d.R. durchgeführte Fissurektomie (erstbeschrieben von Gabriel) erkennen. Insofern ist es begrüßenswert, dass man auch in USA – wenn auch auf Umwegen – von der Fissurektomie Kenntnis erlangt und so auf die Sphinkterotomie sogar verzichtet. Allerdings wäre es wissenschaftlich korrekter gewesen, man hätte auch hierzulande randomisierte Studien durchgeführt. Andererseits zeigt sich, dass auch die tägliche Erfahrung in der Routine – ohne hohe Evidenz – zu sinnvollen Entwicklungen führen kann.

8.5.2 Vergleichende Pilotstudie über Fissurektomie/Diltiazemsalbe und Fissurektomie/Botulinum Toxin bei der Behandlung chronischer Analfissuren (46)

Es werden die Kurzzeitresultate einer Pilotstudie zum Vergleich von Fissurektomie mit Botox A (BTA) und Fissurektomie mit Diltiazemsalbe (DTC) bei der Behandlung chronischer Analfissuren (CAF) berichtet. Die Behandlung einer CAF mit Fissurektomie und BTA-Injektion resultiert in einer Heilungsrate, die höher ist als 90%. Die BTA-Injektion kann jedoch Inkontinenz und eine perianale Entzündung hervorrufen. Der Rückgang des Sphinkterdrucks nach der lokalen Behandlung mit 2%iger DTC ist vergleichbar zu dem nach einer BTA-Injektion, jedoch mit potentiell weniger Komplikationen und mit geringerem Kostenaufwand.

Die aufgezeichneten Ergebnisse bei chronischen Analfissuren nach der Behandlung mit den beiden Methoden wurden retrospektiv analysiert. Die Patienten unterzogen sich entweder einer Fissurektomie gefolgt von einer Injektion von 40 U BTA in den internen Sphinkter (Gruppe A) oder einer Fissurektomie gefolgt von einer perianalen Applikation von DTC zweimal täglich für 8 Wochen (Gruppe B). Rückgang der Symptome und Nebenwirkungen der Behandlung wurden am ersten Follow up verglichen. Demografische Daten, Fissur-Charakteristika sowie die Anzahl der Geburten waren bei beiden Gruppen vergleichbar. Bei einem medianen Follow-up von 12 Wochen (8–20 Wochen) waren die Raten eines vollständigen Symptomrückgangs bei beiden Gruppen vergleichbar (Gruppe A 25/28, 89,3%; Gruppe B 19/23, 82,6%; $p = 0,7739$), mit geringen Nebenwirkungen.

In dieser kleinen Pilotstudie resultierte eine Fissurektomie in Kombination mit einer chemischen Sphinkterotomie in hohen Kurzzeit-Fissurheilungsraten. Die Studie legt auch nahe, dass eine Fissurektomie gefolgt von einer 8-wöchigen Behandlung mit lokalem DTC in der Behandlung von CAF genauso gut sein kann wie eine Fissurektomie mit BTA-Injektion. Hierzu ist eine prospektive Studie mit adäquater Auslegung zur Beurteilung der Signifikanz von Unterschieden notwendig.

Kommentar: Obige Publikation zeigt 2 wichtige Hinweise: Diltiazem ist mit Botox gleichwertig – sogar überlegen (und billiger) – und die Fissurektomie zeigt eine Heilungsrate, die der Sphinkterotomie ebenbürtig ist, aber sicher weniger Nebenwirkungen hat. Eine weiterer Hinweis könnte die Verbesserung

der Fissurektomie-Heilungsrate durch zusätzliche postoperative lokale therapie mit GTN, ISDN oder Calciumantagonisten sein (45, 46).

8.5.3 Geblindete, randomisierte klinische Studie über Botulinum Toxin im Vergleich zu Isosorbid-Dinitrat-Salbe zur Behandlung von Analfissuren (47)

Gaben von Stickoxid-Spendern wie Isosorbid-Dinitrat (ISDN) werden als erste Wahl der Behandlung von Analfissuren angesehen. Nach Berichten über erfolgreiche Behandlungen solcher Fissuren mit Botulinum Toxin vergleicht diese randomisierte, geblindete Studie den Einsatz von Botox mit ISDN zur Behandlung chronischer Analfissuren.

Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder eine Botox-Injektion in den internen analen Sphinkter und eine Placebo-Salbe, oder aber eine Placebo-Injektion und ISDN-Salbe. Primärer Endpunkt war die makroskopische Abheilung der Fissur nach 4 Monaten. Nach 4 Monaten wurde bei 14 von 37 Patienten in der Botoxgruppe und 21 von 36 in der ISDN-Gruppe eine makroskopische Heilung der Fissuren verzeichnet. Bei den Patienten mit ISDN-Salbe waren die Schmerzscores niedriger, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Nebenwirkungen waren bei beiden Gruppen ähnlich.

Im Gegensatz zu früheren Berichten über Botox als therapeutisches Agens bei Analfissuren fand diese Studie keinen Vorteil gegenüber der Behandlung mit einer Stickoxidgabe im Hinblick auf das Abheilen der Fissuren und den fissurbezogenen Schmerz.

Kommentar: Botox und GTN sind die am besten untersuchten Substanzen in der konservativen Therapie der chronischen Analfissur. In den letzten Jahren hat die Therapie mit Glycerintrinitrat (0,2 %) eine wesentliche Verbesserung der konservativen Möglichkeiten bei chronischen Fissuren erreicht. Anfängliche Erfolgraten bis zu 80 % wurden in randomisierten Studien nicht erreicht. Mit ~50 % liegen sie aber signifikant über der Placebowirkung. Die Verwendung von Botulinus-Toxin zeigt mit 70-80 % gute Therapieergebnisse, ist jedoch eine noch sehr teuere Alternative. Somit kann mit gutem Evidenzlevel die Therapie mit GTN oder Botox als Therapie erster Wahl bei chronischen Analfissuren empfohlen werden. Obige Arbeit gibt aber den Hinweis, dass auch ISDN – also das Dinitrat im Vergleich zum sonst genutzten Trinitrat – einsetzbar ist. Zu beachten ist hier aber der Einsatz von 1%-Salben (bei Trinitrat 02-0,4%).

8.6 Entleerungsstörungen

8.6.1 Ergebnisse, Ergebnisprädiktoren und Komplikationen nach einer Stapled Transanal Rectal Resection (STARR) bei obstipativer Defäkation (48)

Diese Studie wurde zur Evaluation der Ergebnisse der Stapled Transanal Rectal Resection (STARR), der Ergebnisprädiktoren sowie der Art der auftretenden Komplikationen durchgeführt. Eine obstipative Defäkation kann mit einer STARR-Operation behandelt werden, jedoch wurden Rezidivraten und unterschiedliche Komplikationen berichtet. Es wurden klinische und

funktionelle Daten von 123 Patienten retrospektiv analysiert. Alle Patienten hatten obstipative Defäkationsbeschwerden vor der Operation und eine Rektozele und/oder Intussuszeption. Von diesen wurden 85 von den Autoren operiert, 38 waren überwiesen worden nachdem andernorts eine STARR-Operation durchgeführt worden war.

Bei einem medianen Follow-up von 17 (3–44) Monaten gab es bei 65 % der von den Autoren operierten Patienten eine subjektive Verbesserung. Bei 29 % der Patienten trat eine rezidivierende Rektozele und bei 28 % eine rezidivierende Intussuszeption auf. Bei der univarianten Analyse waren die Ergebnisse schlechter bei den Patienten mit einer präoperativen digitalen Manipulation ($p < 0,01$), einer puborektalen Dyssynergie ($p < 0,05$), einer Enterozele ($p < 0,05$), einer größeren Rektozele ($p < 0,05$), einer niedrigeren Stuhlfrequenz ($p < 0,05$) sowie einem Gefühl unvollständiger Entleerung ($p < 0,05$). Blutungen waren die am häufigsten vorkommenden perioperativen Komplikationen in 12 % der Fälle. Bei 16 Patienten waren Nachoperationen erforderlich (19 %): 9 wegen Rezidiverkrankungen. Bei den 38 Patienten, die nach einer STARR-Operation überwiesen worden waren, waren die häufigsten Probleme perineale Schmerzen (53 %), Obstipation mit rezidivierender Rektozele und/oder Intussuszeption (50 %) sowie Inkontinenz (28 %). Von diesen Patienten hatten 14 (37 %) eine Nachoperation: 7 wegen eines Rezidivs. 3 Patienten kamen mit einer rektovaginalen Fistel. Ein anderer Patient verstarb an einer nekrotisierenden Becken-Fasziitis.

Die STARR-Operation erzielte akzeptable Ergebnisse um den Preis einer hohen Nachoperationsrate. Bei Patienten mit einer puborektalen Dyssynergie und niedrigerer Stuhlfrequenz können die Ergebnisse schlechter sein, weil die Operation nicht die Ursachen ihrer Obstipation angeht. Bei Patienten mit größeren Rektozelen, Enterozelen, digitaler Manipulation und einem Gefühl der unvollständigen Entleerung kann eine fortgeschrittenere Beckenbodenerkrankung vorliegen für die eine STARR-Operation, die einfach nur überflüssiges Gewebe entfernt, nicht adäquat sein mag. Dies, zusammen mit den bei den Patienten beobachteten Komplikationen, die nach einer STARR-Operation überwiesen wurden, legt nahe, dass diese Methode von kolorektalen Chirurgen und bei sorgfältig ausgewählten Patienten durchgeführt werden muss.

Kommentar: Seit wenigen Jahren wird die STARR-Operation in Deutschland eingesetzt, obwohl es bisher nur wenige Publikationen zu diesem Thema gibt insbesondere bisher keine Publikationen mit hohem Evidenzlevel. Bisher werden in meist retrospektiven kleineren Serien Erfolgsraten von über 90 % berichtet. Obige Arbeit berichtet ebenfalls retrospektiv über ein sehr großes Krankengut mit weniger guten, aber noch zufriedenstellenden Ergebnissen. Sehr gut wird herausgearbeitet welche Faktoren mit schlechterem Outcome verbunden sind. Hier fällt auf, dass die eigentlich typischen Symptome einer Entleerungsstörung (digitale Manipulation, große Rektozele, unvollständige Entleerung) als negative Prädiktoren wenig von einer STARR-Op profitieren. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Patientenselektion: bei der STARR-Op scheint nicht die technische Durchführung, sondern die Indikationsstellung von entscheidender Bedeutung zu sein.

8.6.2 **Klinik und Morphologie nach STARR** (49)

Das klinische und morphologische Ergebnis bei Patienten mit obstipativem Defäkations-Syndrom nach einer stapled transanal rectal resection (STARR)

wurde prospektiv untersucht. 24 konsekutive Patienten (22 Frauen; medianes Alter 61 (36–74) Jahre), die an obstipativem Defäkations-Syndrom litten und in der MR-Defäkographie ein „überschüssiges" Rektum zeigten, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Obstipation wurde anhand des Cleveland Klinik Obstipations-Score beurteilt. Die morphologischen Veränderungen wurden mit einer Magnetresonanz-Defäkographie vor und nach der STARR-Operation bestimmt.

Nach einem medianen Follow-up von 18 (6–36) Monaten, verringerte sich der Cleveland Klinik Obstipations-Score signifikant von 11 (1–23) präoperativ auf 5 (1–15) postoperativ (p =0,02). Bei 15 von 20 Patienten war eine vorbestehende Intussuszeption in der Magnetresonanz-Defäkographie nicht länger sichtbar. Anteriore Rektozelen waren in der Tiefe signifikant reduziert, von 30 mm auf 23 mm (p = 0,01), während sich die Anzahl von vorhandenen Rektozelen nicht signifikant veränderte. Bei 6 der 24 Patienten gab es Komplikationen; allerdings waren davon nur 2 schwer (1 Blutung und 1 persistierender Schmerz), die eine Nachoperation nötig machten.

Die klinische Verbesserung beim obstipativen Defäkations-Syndrom nach einer STARR-Operation korreliert mit einer morphologischen Korrektur des „überschüssigen" Rektums, während die Korrektur der Intussuszeption von besonderer Bedeutung bei Patienten mit obstipativem Defäkations-Syndrom zu sein scheint.

Kommentar: Diese Arbeit hat sehr differenziert prä- und postoperative Untersuchungen bei STARR-Ops vorgenommen. Die mitunter doch nur geringen Verbesserungen (Größe der Rektozele sinkt von 30mm auf 23mm, der Obstipationsscore von 11 auf 5 bei 30(!) maximal möglichen Punkten) sind zwar statistisch signifikant, aber man muss sich fragen, ob dies wirklich klinisch relevant sein kann oder man hier mit Surrogatparametern arbeitet, zudem der Obstipationsscore nicht wissenschaftlich evaluiert ist. War man bisher meist der Meinung, dass als wesentliche Ursache der Beschwerden eine Rektozele ist, so kommt obige Arbeit zum Schluss, dass die Intussuszeption besser mit den Symptomen korreliert und so eher als Ursache der Entleerungsstörung anzusehen sei.

Da man derzeit noch nicht über ausreichend wissenschaftliche Kenntnis verfügt, sind sowohl zur Pathophysiologie als auch zur Indikationsstellung weitere Studien erforderlich.

8.6.3 STARR-Operation wegen obstruktivem Defäkations-Syndrom: Einjahres-Ergebnis des europäischen STARR-Registers (50)

Die STARR-Operation wird für die Behandlung des obstruktiven Defäkations-Syndroms empfohlen. Die Nachweise für seine Sicherheit und Wirksamkeit stehen noch aus. Zu diesem Zweck wurde im Januar 2006 das European Stapled Transanal Rectal Resection Register eingerichtet. Am 17. Mai 2008 wurden Daten zur Durchführung einer Analyse von 12-Monats-Ergebnissen aus dem Stapled Transanal Resection Register heruntergeladen. Diese Daten waren prospektiv gesammelt worden im Hinblick auf Wirksamkeit (Symptomschwere und obstruktive Defäkations-Scores), Lebensqualität, Inkontinenz und Sicherheitsprofil vor Therapie, nach 6 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten.

Insgesamt 2 838 Patienten wurden in das Register aufgenommen, davon hatten 2 224 ein 12-Monats-Follow-up erreicht. Das mittlere Alter betrug 54,7 Jahre. Insgesamt 2 363 Patienten (83,3%) waren weiblich. Eine signifikante Verbesserung wurde beim obstruktiven Defäkations- und beim Symptomschwere-Score sowie der Lebensqualität zwischen Therapiebeginn und nach 12 Monaten gefunden (obstruktiver Defäkations-Score: 15,8 bzw. 5,8, $P < 0,001$; Symptomschwere-Score: 15,1 bzw. 3,6, $P < 0,001$). Bei 36,0% wurden Komplikationen berichtet, diese beinhalteten imperativen Stuhldrang (20,0%), Blutungen (5,0%), Entzündungen (4,4%), Staplernahtkomplikationen (3,5%) sowie Inkontinenz (1,8%). Es wurden 1 Fall einer rektalen Nekrose und 1 Fall einer rektovaginalen Fistel berichtet.

Bei dem 12-Monats-Follow-up wurde festgestellt, dass die STARR-Operation eine verbesserte Funktion und bessere Lebensqualität bei Patienten mit obstruktiver Defäkation erreicht. Weitere Untersuchungen werden benötigt, um die Patientselektion zu optimieren und die potentiellen Komplikationen wie postoperativer imperativer Stuhldrang und Schmerz zu reduzieren.

Kommentar: Obige Arbeit berichtet über die größte Studiengruppe mit über 2800 eingeschlossenen Patienten. Dies darf aber nicht darüber hinweg täuschen, dass dieses Register über ein selektiertes Patientengut berichtet und wesentliche Beurteilungkriterien (z.B. ODS-Score) nicht evaluiert bzw. validiert sind. Während technische Komplikationen eher selten berichtet werden, ist die Komplikationsrate mit 36% aller Patienten und sogar 56% absolut unter Berücksichtigung einer Follow-up-Quote von 78% ungewöhnlich hoch (eine theoretische Komplikationsrate von 58% kann man nicht als zufriedenstellend bezeichnen – zumal bei benigner Erkrankung). Kritisch sollte man beachten, dass der durchschnittliche ODS-Score, der die Op indizierte, nur 15,8 von 40 möglichen Punkten war. Dass sich bei derart großer Gruppe eine Symptomveränderung als signifikant errechnet, ist allein statistisch zu erklären. Damit ist aber nicht hinreichend belegt, dass diese Veränderung auch für den einzelnen Patienten relevant ist. Man muss sich fragen, wie schwer das Entleerungsproblem wirklich war.

Somit muss man zusammenfassend - auch unter Berücksichtigung von 8.6.1 und 8.6.2 – unverändert zu großer Vorsicht und insbesondere Ausschöpfung aller diagnostischen Möglichkeiten bei der Indikationsstellung raten.

8.6.4 Rektozele oder Stuhlqualität: Was hat mehr Bedeutung für die Symptome von Entleerungsstörungen? (51)

Eine Rektozele ist ein häufiger Befund bei Patienten, die mit Symptomen von Entleerungsstörungen vorstellig werden. In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wird der jeweils relative Einfluss von Rektozele und Qualität des Stuhls im Hinblick auf solche Symptome untersucht.

242 Frauen wurden innerhalb dieser prospektiven Beobachtungsstudie in einer urogynäkologischen Abteilung untersucht. Die Aufnahme der Krankengeschichte beinhaltete Fragen bezüglich chronischer Obstipation, unvollständiger Darmentleerung, Anspannung beim Stuhlgang und vaginale digitale Manipulation wie auch Prolapssymptome. Die Stuhlqualität wurde unter Verwendung der Bristol Stool Form Scale untersucht. Rektozelen wurden mit translabialem Ultraschall diagnostiziert und definiert als eine Ausstülpung der anterioren Vaginalwand von 10 mm oder mehr Tiefe.

Das mittlere Alter betrug 53 (17–85) Jahre. Die Patienten berichteten häufige übermäßiges Pressen beim Stuhlgang (30%), chronische Obstipation (20%), vaginale Digitation (15%) und unvollständige Darmentleerung (35%). Die mediane Stuhlqualität betrug 4 (1–7). Bei 97 Frauen (40%) wurde beim Ultraschall eine echte Rektozele festgestellt. Vaginale Digitation war das einzige Symptom, das signifikant assoziiert mit einer echten Rektozele war. Andere Symptome von Entleerungsstörungen waren eher mit der Qualität des Stuhls als mit einer Rektozele assoziiert. Bei der Regressionsanalyse zeigte die Stuhlqualität keine Beziehung zwischen einer echten Rektozele und den Symptomen.

Die Qualität des Stuhls scheint in der Ätiologie von Symptomen bei Entleerungsstörungen von größerer Relevanz zu sein als das Vorhandensein einer Rektozele. Dies erwies sich sogar beim Einsatz von Bildaufnahmekriterien für eine echte Rektozele als wahr, nicht nur aufgrund der klinischen Oberflächenanatomie.

Kommentar: Betrachtet man die Zahl an Publikationen und die Diskussion über die „beste" Operationstechnik bei Entleerungsstörungen, dann kann man allen Operateuren obige Arbeit nur als Pflichtlektüre empfehlen: Diese Arbeit zeigt in überzeugender Art, dass die Stuhlkonsistenz wesentlich stärker die Problematik der Entleerungsstörung beeinflusst als es die morphologischen Veränderungen z.B. die Rektozele tut. Sieht man zudem, dass die Symptome einer Entleerungsstörung keinerlei Korrelation mit einer Rektozele haben, so sind Zweifel am nicht validierten ODS-Score naheliegend und damit indirekt am wirklichen Effekt der STARR-Operation. Für die tägliche Routine kann dies nur bedeuten, dass vor jeder Op die Stuhlkonsistenz zu beurteilen und falls erforderlich zu optimieren ist.

8.7 Sinus pilonidalis

8.7.1 **Operation beim asymptomatischen Sinus pilonidalis** (52)

Ziel dieser Studie war eine Untersuchung, ob ein asymptomatischer Sinus pilonidalis (PSD), obwohl klinisch asymptomatisch, schon eine Entzündung aufweist, oder einen „jungfräulichen" Sinus darstellt. Eine zufällig entdeckter asymptomatischer Sinus pilonidalis (PSD), wird als Vorstufe einer symptomatischen Erkrankung gesehen, die dadurch charakterisiert ist, dass intradermale Haare eine entzündliche Reaktion auslösen.

1731 Krankenakten von Patienten mit primärer PSD, die eine Operation hatten, wurden analysiert, um aus dieser Gruppe Patienten mit operativ resezierter zufällig entdeckter PSD zu identifizieren. Bei 514 von 1731 Patienten war eine akute eitrige Pilonidal-Erkrankung zu sehen. Die chronische fistulierende Pilonidal-Erkrankung war die häufigste Diagnosegruppe mit 1019 von 1731 (58,9 %) Patienten. 143 von 1731 (8,3 %) Patienten hatten einen früheren chronisch-rezidivierenden pilonidalen Sinus. Insgesamt 55 (3,2 %) Patienten mit klinisch asymptomatischem PSD wurden identifiziert. Die histologische Aufarbeitung dokumentierte Haare bei 64,6 % (1119/1731), mit vergleichbaren Raten zwischen 68 % und 71 % bei chronischer Fistelerkrankung, chronisch-rezidivierender Erkrankung und zufälliger PSD (p = 0,80). Eine Entzündung wurde bei 53 von 55 (96,4 %) Präparaten von asymptomatischer PSD

gefunden, bei zwei Dritteln (37 von 55) eine chronische entzündliche Veränderungen und einem Drittel (16 von 55) eine Kombination von akuter und chronischer Entzündung.

Unsere Ergebnisse stützen die Annahme, dass es sich bei der asymptomatischen PSD um einen subklinisch entzündeten pilonidalen Sinus handelt, mit Haaren und chronischer Infektion. Allerdings legen die Daten nahe, dass eine prophylaktische Operation wegen asymptomatischer PSD für den Patienten keinen Nutzen bringt, verglichen mit einer Operation wegen chronischer PSD; daher ist eine Beobachtung höchstwahrscheinlich bei asymptomatischer PSD ausreichend.

Kommentar: Es wird zwar in den meisten Lehrbüchern beim asymptomatischen Sinus pilonidalis keine Operation empfohlen, aber dies ist bisher kaum mit wissenschaftlichen Daten belegt. Die Basis der vorliegenden Publikation ist ein enorm großes Krankengut, so dass es hier auch erstmals möglich ist, eine große Zahl an asymptomatischen Sinus zu untersuchen. Hier zeigt sich in erster Linie, dass sich in fast allen Fällen von klinischer Beschwerdefreiheit doch histologisch eine eindeutige Entzündung nachweisen ließ. So ist doch zu vermuten, dass diese Fälle irgendwann in der Zukunft symptomatisch werden könnten oder sollten. Hierüber sind aber außer anekdotischen Berichten keine Daten in der Literatur bekannt.

Eine prophylaktische Op könnte daher diskutiert werden, da möglicherweise eine kleinere Wunde mit höherer Rate an direktem Wundverschluss und niedriger Infektionsrate zu erwarten wäre – auch hier sind der Wissenschaft keine Daten bekannt. Die Empfehlung der Autoren einen asymptomatischen Sinus nicht primär zu operieren basiert auf der Datenlage, dass die Op-Resultate nicht besser als im Stadium der akuten oder chronischen Entzündung sind, man daher eine Op aufschieben kann und es ja durchaus Patienten geben sollte, die dann überhaupt nicht operiert zu werden brauchen.

Somit kann man mit guten Argumenten die zurückhaltende Indikationsstellung zur Op aufrecht erhalten, aber man hätte durchaus auch Argumente eine primäre Op zu empfehlen. Eine Klärung ist somit auch hier weiteren Studien vorbehalten.

8.7.2 Langzeitwirkung der postoperativen Epilation beim Sinus pilonidalis (53)

Zur Evaluation des möglichen Nutzens postoperativer Epilation nach einer Sinus pilonidalis-Operation wurde die Langzeitwirkung der Haarentfernung bei einem Pilonidalis-Rezidiv untersucht. Insgesamt 1 960 Patienten wurden für die Studie eingeschlossen, die von 1980 bis 1996 in 3 Kliniken der Deutschen Bundeswehr wegen Sinus pilonidalis chirurgisch behandelt worden waren. Die regelmäßige Haarentfernung mit einem Rasierer wurde für alle Patienten nach der Operation empfohlen. Eine willkürlich ausgewählte Gruppe von 504 Patienten wurde für ein telefonisches Follow-up-Interview kontaktiert.

Die mittlere Follow-up-Zeit betrug 11,3 (Standardabweichung 6,4) Jahre. Insgesamt hatten 111 (22%) der 504 Patienten ein Sinus pilonidalis-Rezidiv. Insgesamt 113 Patienten folgten der Empfehlung zur Epilation (mittl. Dauer 7,5 Monate) und 391 Patienten taten dies nicht. Rezidive wurden beobachtet bei 30,1 Prozent (34/113) der Patienten, die die postoperative Epilation

durchführten und bei 19,7 Prozent (77/391) der Patienten, die dies nicht taten (P = 0,01).

Die Haarentfernung mit einem Rasierer erhöht die Rate der Langzeitrezidive nach einer Operation wegen Sinus pilonidalis und sollte daher nicht empfohlen werden. Dennoch ist die prinzipielle Überlegung einer Haarentfernung bei der Sinus-Pilonidalis-Erkrankung zu diskutieren. In geeigneten Studien sollten daher andere Epilationstechniken wie etwa die Haarentfernung mittels Laser untersucht werden.

Kommentar: Der Proktologe ist überrascht – dann erstaunt: Hat man doch bisher immer geglaubt wie wichtig eine Rasur sei – ohne dafür jedoch wissenschaftliche Ergebnisse zu haben – wird man jetzt mit der Erfahrung des größten bisher beschriebenen Patientenkollektivs eines besseren belehrt.

8.8 Sonstiges

8.8.1 Ergebnisse bei HIV und Analkarzinomen: Erfahrungen in einer einzelnen Klinik (54)

Ziel dieser Studie war es herauszufinden, inwieweit sich der HIV-Status auf die Behandlungsergebnisse bei einem Plattenepithelkarzinom des Analkanals auswirkt. Eine retrospektive Untersuchung wurde bei allen Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Analkanals durchgeführt, die an einer einzelnen Universitätsklinik zwischen Januar 1996 und Dezember 2006 behandelt worden waren.

Unsere Suche ergab 87 (21 HIV-positive) Patienten mit einem invasiven Plattenepithelkarzinom. Das mediane Follow-up betrug 38 Monate. 85 Prozent der HIV-negativen und 81 Prozent der HIV-positiven Patienten sprachen nach 6 Wochen nach Abschluss einer kombinierten Therapiemethode vollständig auf die Behandlung an. 8 Prozent der HIV-negativen und 29 Prozent der HIV-positiven Patienten entwickelten ein Rezidiv nach 6 Monaten (P = 0,0009). Das Gesamtüberleben bei HIV-negativen und HIV-positiven Patienten betrug 71 bzw. 73 Prozent.

HIV-positive Patienten sprechen gleichermaßen auf eine kombinierte Therapiemethode an, entwickeln aber häufiger als HIV-negative Patienten ein Rezidiv. Das Gesamtüberleben bei diesen beiden Gruppen ist äquivalent.

Kommentar: Eine interessante Studie für ein eher kleines Kollektiv, das aber die Fortschritte in der HIV-Therapie der letzten Jahre reflektiert. HIV-Patienten haben beim Analkarzinom die gleiche Überlebensrate wie ein Patient ohne HIV.

8.9 Literatur

1. **Tjandra J, Chan M. Systematic Review on the Procedure for Prolapse and Hemorrhoids (Stapled Hemorrhoidopexy). Dis Colon Rectum 2007; 50: 878–892.**
2. Jayaraman S, Colquhoun P, Malthaner R. Stapled Hemorrhoidopexy Is Associated with a Higher Long-Term Recurrence Rate of Internal Hemorrhoids Compared with Conventional Excisional Hemorrhoid Surgery. Dis Colon Rectum 2007; 50: 1297–1305.
3. Lan P, Wu X, Zhou X, Wang J, Zhang L: The safety and efficacy of stapled hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids: a systematic review and meta-analysis of ten randomized control trials. Int J Colorect Dis 21, 172-178, 2006
4. Shao W-J, Li G-CH, Zhang Z H-K et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing stapled haemorrhoidopexy with conventional haemorrhoidectomy. British Journal of Surgery 2008; 95: 147–160.
5. Burch J, Epstein D, Baba-Akbari Sari A et al. Stapled haemorrhoidopexy for the treatment of haemorrhoids: a systematic review. Colorectal Disease 2009; 11: 233–244.
6. Ceci F, Picchio M, Palimento D et al. Long-term Outcome of Stapled Hemorrhoidopexy for Grade III and Grade IV Hemorrhoids. Dis Colon Rectum 2008;51:1107-1112.
7. Greenberg R, Karin E, Avital S: First 100 Cases With Doppler-Guided Hemorrhoidal Artery Ligation. Dis Colon Rectum 2006; 49: 485–489.
8. Jongen J, Peleikis HG. Doppler-Guided Hemorrhoidal Artery Ligation: An Alternative to Hemorrhoidectomy. Dis Colon Rectum 2006;49:1082
9. **Bronstein M, Issa N, Gutman M et al. Ligation under vision of haemorrhoidal cushions for therapy of bleeding haemorrhoids. Tech Coloproctocol 2008;12:119-122.**
10. Johnson E, Janette U, Gaw J, Armstrong DN: Efficacy of Anal fistula plug vs. fibrin glue in closure of anorectal fistulas. Dis Colon Rectum 2006; 49: 371-376
11. Ky A; Sylla; P, Steinhagen R et al.: Collagen Fistula Plug for the Treatment of Anal Fistulas. Dis Colon Rectum 2008;51:838-843.
12. Safar B, Jobanputra S, Sands D, Wexner SD et al. Anal Fistula Plug: Initial Experience and Outcomes. Dis Colon Rectum 2009; 52: 248-252.
13. **Ortiz H, Marzo J, Ciga F et al. Randomized clinical trial of anal fistula plug versus endorectal advancement flap for the treatment of high cryptoglandular fistula in ano. British Journal of Surgery 2009; 96: 608–612.**
14. Mitalas L, Gosselink M, Zimmerman D et al. Repeat Transanal Advancement Flap Repair: Impact on the Overall Healing Rate of High Transsphincteric Fistulas and on Fecal Continence. Dis Colon Rectum 2007; 50: 1508–1511.
15. Ellis CN, Clark S. Effect of Tobacco Smoking on Advancement Flap Repair of Complex Anal Fistulas. Dis Colon Rectum 2007; 50: 459–463.
16. Mahid,S.S.; Minor,K.S.; Stromberg,A.J.; Galandiuk,S. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease Inflamm.Bowel.Dis. 2006, 13, 431-438
17. Buc,E.; Kwiatkowski,F.; Alves,A.; Panis,Y.; Mantion,G.; Slim,K. Tobacco smoking: a factor of early onset of colorectal cancer Dis.Colon Rectum 2006, 49, 1893-1896
18. Zimmerman,D.D.; Gosselink,M.P.; Mitalas,L.E.; Delemarre,J.B.; Hop,W.J.; Briel,J.W.; Schouten,W.R. Smoking impairs rectal mucosal bloodflow--a pilot study: possible implications for transanal advancement flap repair Dis.Colon Rectum 2005, 48, 1228-1232
19. **Perez F, Arroyo A, Serrano P, Candela F, Perez MT, Calpena R: Prospective clinical and manometric study of fistulotomy with primary sphincter reconstruction in the management of recurrent complex fistula-in-ano. Colorectal Dis 2006; 21: 522–526.**
20. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual M et al. Treatment of enterocutaneous fistula in Crohn's Disease with adipose-derived stem cells: a comparison of protocols with and without cell expansion. Int J Colorectal Dis 2009; 24:27–30.
21. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I et al. Expanded Adipose-Derived Stem Cells for the Treatment of Complex Perianal Fistula: a Phase II Clinical Trial. Dis Colon Rectum 2009; 52: 79-86.
22. Hamadani A, Haigh P, Liu I.-L. et al. Who is at Risk for Developing Chronic Anal Fistula or Recurrent Anal Sepsis After Initial Perianal Abscess? Dis Colon Rectum 2009; 52: 217-221.
23. Devon K, Brown C, Burnstein M et al. Cancer of the Anus Complicating Perianal Crohn's Disease. Dis Colon Rectum 2009; 52: 211-216.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

24. Lim M, Sagar P, Gonsalves S et al. Surgical Management of Pelvic Organ Prolapse in Females: Functional Outcome of Mesh Sacrocolpopexy and Rectopexy as a Combined Procedure. Dis Colon Rectum 2007; 50: 1412–1421.

25. Jelovsek JE, Maher C, Barber MD: Pelvic organ prolapse. Lancet. 2007 Mar 24; 369 (9566): 1027-38.

26. Maher C, Baessler K, Glazener CM, Adams EJ, Hagen S: Surgical management of pelvic organ prolapse in women: A short version Cochrane review. Neurourol Urodyn. 2008 Jan; 27 (1): 3-12.

27. Lenisa L, Schwandner O, Stuto A et al. STARR with Contour-Transtar: prospective multicentre European study. Colorectal Dis 2009; 11: 821-830.

28. Steele SR, Goetz LH, Minami S, Madoff RD, Mellgren AF, Parker SC: Management of Recurrent Rectal Prolapse: Surgical Approach Influences Outcome. Dis Colon Rectum 2006; 49: 440–445.

29. Raftopoulos Y, Senagore AJ, Di Giuro G, Bergamaschi R. Rectal Prolapse Recurrence Study Group. Recurrence rates after abdominal surgery for complete rectal prolapse : a multicenter pooled analysis of 643 individual patient data. Dis Colon Rectum 2005; 48: 1200-6.

30. Naimy N, Thomassen Lindam A, Bakka A et al. Biofeedback vs. Electrostimulation in the Treatment of Postdelivery Anal Incontinence: A Randomized, Clinical Trial. Dis Colon Rectum 2007; 50: 2040–2046.

31. Dobben AC, Terra MP, Berghmans B, Deutekom M, Boeckxstaens GE. Functional changes after physiotherapy in fecal incontinence. Int J Colorectal Dis 2006 21: 515–521

32. Huebner M, Margulies R, Fenner D et al. Age Effects on Internal Anal Sphincter Thickness and Diameter in Nulliparous Females. Dis Colon Rectum 2007; 50: 1405–1411.

33. Wang J, Patterson T, Hart S et al. Fecal Incontinence: Does Age Matter? Characteristics of Older vs. Younger Women Presenting for Treatment of Fecal Incontinence. Dis Colon Rectum 2008;51:426–431.

34. Nelson R, Westercamp M, Furner S. A Systematic Review of the Efficacy of Cesarean Section in the Preservation of Anal Continence. Colorectal Dis 2005;7:214-17.

35. Titi M, Jenkins J, Urie A et al. Prospective study of the diagnostic evaluation of faecal incontinence and leakage in male patients. Colorectal Dis 2007;9:647–652.

36. Terra M, Dobben A, Berghmans B, Deutekom M, Baeten CG et al.: Electrical Stimulation and Pelvic Floor Muscle Training With Biofeedback in Patients With Fecal Incontinence: A Cohort Study of 281 Patients. Dis Colon Rectum 2006; 49: 1149–1159.

37. Norton C, Cody JD, Hosker G. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. Cochrane Database of Systematic Review 2006, Issue 3. Art.No. CD00211. DOI:10.1002/14651858.

38. Tjandra J, Chan M, Yeh C et al. Sacral Nerve Stimulation is more Effective than Optimal Medical Therapy for Severe Fecal Incontinence: A Randomized, Controlled Study. Dis Colon Rectum 2008; 51: 494–502.

39. Jarrett M, Dudding T, Nicholls R et al. Sacral Nerve Stimulation for Fecal Incontinence Related to Obstetric Anal Sphincter Damage. Dis Colon Rectum 2008; 51: 531-537.

40. Chan M, Tjandra J: Sacral Nerve Stimulation for Fecal Incontinence: External Anal Sphincter Defect vs. Intact Anal Sphincter. Dis Colon Rectum 2008; 51: 1015-1025.

41. Worsoe J, Krogh K, Buntzen S, Laurberg S. Long-Term Results of Antegrade Colonic Enema in Adult Patients: Assessment of Functional Results. Dis Colon Rectum 2008; 51: 1523-1528.

42. Danielson J, Karlbom U, Sonesson A.-C. et al. Submucosal Injection of Stabilized Nonanimal Hyaluronic Acid With Dextranomer: A New Treatment Option for Fecal Incontinence. Dis Colon Rectum 2009; 52: 1101-1106.

43. Tjandra JJ, Chan M, Yeh H: Injectable silicone biomaterial (PTQTM) is more effective than carbon-coated beads (DurasphereÒ) in treating passive faecal incontinence – a randomized trial. Colorectal Disease, 2009; 11: 382–38942.

44. Aigner F, Conrad F, Margreiter R, Oberwalder M: Anal Submucosal Carbon Bead Injection for Treatment of Idiopathic Fecal Incontinence: A Preliminary Report. Dis Colon Rectum 2009; 52: 293Y298

45. Pelta A, Davis K, Armstrong D. Subcutaneous Fissurotomy: A Novel Procedure for Chronic Fissure-in-ano. A Review of 109 Cases. Dis Colon Rectum 2007; 50: 1662–1667.

46. Arthur J, Makin C, El-Sayed T et al. A pilot comparative study of fissurectomy/diltiazem and fissurectomy/botulinum toxin in the treatment of chronic anal fissure. Tech Coloproctol 2008; 12: 331–336.

47. **Festen S, Gisbertz S, van Schaagen F et al. Blinded randomized clinical trial of botulinum toxin versus isosorbide dinitrate ointment for treatment of anal fissure. British Journal of Surgery 2009; 96: 1393–1399.**

48. Gagliardi G, Pescatori M, Altomare D et al. Results, Outcome Predictors, and Complications after Stapled Transanal Rectal Resection for Obstructed Defecation. Dis Colon Rectum 2008; 51: 186–195.

49. Dindo D, Lehmann K, Clavien P-A. Clinical and Morpholologic Correlation After Stapled Transanal Rectal Resection for Obstructed Defecation Syndrome. Dis Colon Rectum 2008;51: 214-17.

50. Jayne, DG, Schwandner O, Stuto A. Stapled Transanal Rectal Resection for Obstructed Defecation Syndrome: One-Year Results of the European STARR Registry. Dis Colon Rectum 2009; 52: 1205–1214.

51. **Dietz H. Rectocele or Stool Quality: What Matters More for Symptoms of Obstructed Defecation? Tech Coloproctol 2009; 13: 265–268.**

52. Doll D, Friederichs J, Düsel W et al. Surgery for asymptomatic pilonidal sinus disease. Int J Colorectal Dis 2008;23: 839-844.

53. **Petersen S, Wietelmann K, Evers T et al. Long-Term Effects of Postoperative Razor Epilation in Pilonidal Sinus Disease. Dis Colon Rectum 2009; 52: 131-134.**

54. Hogg M, Popowich D, Wang E et al. HIV and Anal Cancer Outcomes: A Single Institution's Experience. Dis Colon Rectum 2009; 52: 891-897.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

Prof. Dr. Peter Layer



Medizinische Klinik
Israelitisches Krankenhaus

Orchideenstieg 14
22297 Hamburg

layer@ik-h.de
Tel.: +49 (40) 5112550-01
Fax: +49 (40) 5112550-09

Motilität

- Motilitätsstörungen der Speiseröhre
- Gastroparese
- Funktionelle Dyspepsie
- Intestinale Motilitätsstörungen
- Reizdarm-Syndrom
- Obstipation und anorektale Funktion

9 MOTILITÄT

9.1 Ösophagus
9.1.1 Ösophagus-Manometrie
9.1.2 Achalasie

9.2 Magen
9.2.1 Regulation der Magenentleerung
9.2.2 Messung der Magenentleerung
9.2.3 Gastroparese
9.2.4 Dumping-Syndrom

9.3 Dünndarm
9.3.1 Chronische intestinale Pseudoobstruktion (CIPO)
9.3.2 Enterische Dysmotilität (ED)
9.3.3 Bakterielle Fehlbesiedlung (SIBO)

9.4 Funktionelle Dyspepsie
9.4.1 Klinik, Symptomatik
9.4.2 Diagnostik und Differentialdiagnose
9.4.3 Therapie

9.5 Reizdarmsyndrom
9.5.1 Definition und Klinik
9.5.2 Das postinfektiöse Reizdarmsyndrom
9.5.3 Diagnostik und Differentialdiagnose
9.5.4 Pathogenese des Reizdarmsyndroms
9.5.5 Therapie
9.5.5.1 Ernährung
9.5.5.2 Spasmolytika
9.5.5.3 Antidepressiva und Psychotherapie
9.5.5.4 Serotonin-Modulatoren
9.5.5.5 Probiotika
9.5.5.6 Akupunktur
9.5.5.7 US-Amerikanische Leitlinien

9.6 Neue Entwicklungen auf dem Feld der gastrointestinalen Motilität
9.6.1 Oberer Verdauungstrakt
9.6.2 Unterer Verdauungstrakt

9.7 Literatur

9.1 Ösophagus

9.1.1 Ösophagus-Manometrie

Deutsche Leitlinien (1*)

Die deutschen Leitlinien zur Durchführung und Interpretation der Ösophagus-Manometrie fassen die gemeinsamen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaften für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM), Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Allgemeine und Viszerale Chirurgie (DGAV) übersichtlich und und auch praktisch brauchbar zusammen.

9.1.2 Achalasie

Pulmonale Komplikationen der Achalasie (2*)

Diese Serie beschreibt an 30 Patienten mit Achalasie (mittleres Alter: 33±11 Jahre; Dauer der Erkrankung: 28±27 Monate) eine wichtige Komplikation dieser Erkrankung: Gastroenterologen haben die pulmonalen Komplikationen der Achalasie, die in Folge der wiederholten Mikroaspiration entstehen können, oft nicht ausreichend im Blick. Die Patienten wiesen in 73% Regurgitationen auf und litten in der Mehrzahl unter respiratorischen Symptomen (trockener Husten 57%, Brustschmerzen 60%). 53% der Patienten hatten sichtbare anatomische Veränderungen im Thorax-CT und/oder eine eingeschränkte Lungenfunktion, wobei restriktive Störungen häufiger waren als obstruktive Störungen.

Kommentar: Wichtige Studie: Mehr als die Hälfte der Patienten mit Achalasie hat relevante strukturelle und/oder funktionelle bronchopulmonale Folgeerkrankungen.

Therapie der Achalasie: Metaanalysen und Langzeitergebnisse (3,4)

Eine Metaanalyse an 105 Publikationen mit nahezu 8.000 Patienten bestätigte die Folgerungen aus den in den letzten Jahren beim Gastro Update präsentierten Originalarbeiten: Die endoskopische Ballondilatation ist der endoskopischen Botulinustoxin-Injektion signifikant überlegen (Symptombesserung 68 vs. 41%; P=0,02), entsprechend ist der Bedarf für zusätzliche Therapien kleiner (25 vs. 47%; P=0,04). Bei den chirurgischen Verfahren ist die laparoskopische Myotomie hoch effektiv (90%) und wahrscheinlich allen endoskopischen und anderen chirurgischen Verfahren überlegen; es ist allerdings zwingend, sie zur Verhinderung eines postoperativen Refluxes mit einer Fundoplikatio zu kombinieren (postoperativer Reflux mit Fundoplikatio 9%, ohne Fundoplikatio 32%; P=0,003) (3).

In einer Einzelserie an 46 Patienten, die mit laparoskopischer Heller'scher Myotomie in Kombination mit einer Toupet'schen Fundoplikatio behandelt worden waren, zeigte sich nach einem mittleren Follow-up von 6,4 Jahren, dass 80% rezidivfrei blieben. Die auftretenden Rezidive manifestierten sich nach einem Median von 21 (0,5 – 77) Monaten (4).

Kommentar: Als Fazit ergibt sich, dass bei der endoskopischen Behandlung unverändert die Ballondilatation die initiale Standardtherapie der Wahl darstellt. Botox-Injektion ist eine individuell zu wählende Reservemethode bzw. Alternative. Die besten Langzeitergebnisse hingegen bietet offenbar die laparoskopi-

sche Myotomie in Kombination mit einer Antirefluxplastik; daher ist ein (primär) chirurgisches Management neben refraktären insbesondere auch bei jungen Patienten schon früh in Erwägung zu ziehen.

9.2 Magen

9.2.1 Regulation der Magenentleerung

Auch Slow Waves lösen mechanische Antworten aus (5)

Diese Arbeit erschüttert ein jahrzehntealtes Basis-Paradigma der gastrointestinalen Physiologie: Der Verdauungstrakt wird kontinuierlich von regelmäßigen elektrischen Aktivitätswellen (den sog. slow waves) durchwandert, die ihrerseits aber nur dann mechanische Aktivität (und damit die Motilität) auslösen, wenn sich zusätzliche Spike-Aktionspotentiale aufpfropfen. Letztere determinieren nach klassischer Vorstellung somit exklusiv die Motorik des Magen-Darm-Traktes. Dieses Dogma wurde mit einer neu entwickelten hochauflösenden dreidimensionalen magnetischen Detektormethode widerlegt: auch jede slow wave wird ebenfalls von einer (diskreten) mechanischen Antwort des Magens gefolgt.

Kommentar: Wichtige Grundlagenarbeit, die unser Verständnis der Physiologie des Verdauungstraktes verbessert.

Regulation der Magenmotilität im menstruellen Zyklus (6)

Wie komplex die Magenmotilität beeinflusst und reguliert wird, zeigt auch eine Studie an gesunden Frauen, bei denen signifikante Änderungen der Magenmotorik parallel zu den sie regulierenden Mediatoren beobachtet wurden. So war z. B. die Magenentleerung während der follikulären Phase des Zyklus signifikant langsamer ($P<0,05$) als während der Lutealphase.

Kommentar: Diese Befunde könnten zyklusabhängige Beschwerden bei besonders disponierten Frauen erklären.

9.2.2 Messung der Magenentleerung

Wie gut ist der 13C-Oktansäure-Atemtest? (7,8)

Zwei methodologische Arbeiten analysierten die Genauigkeit, die Fehlerquellen und die Limitationen des nicht-invasiven 13C-Oktansäure-Atemtests, der in den letzten Jahren quasi zur Standardmethode der Magenentleerungsmessung avanciert war.

Kommentar: Diese Daten verbessern die Basis für eine weitere Verbesserung der Präzision, insbesondere aber auch für eine Methoden-Standardisierung.

9.2.3 Gastroparese

Häufigkeit und Verlauf der Gastroparese (9*)

In einer großen Feldstudie im Rahmen des Rochester Epidemiology Projects wurden Individuen mit potentieller Gastroparese identifiziert. Nur 83 Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien für eine definitive Gastroparese (verzögerte Magenentleerung und typische Symptome für >3 Monate). Hieraus errechnete sich eine Inzidenz (pro 100.000 Personenjahre) von 2,4 für Männer und 9,8 für Frauen. Die altersadjustierte Prävalenz (pro 100.000 Einwohner) betrug 10 für Männer und 38 für Frauen. Bemerkenswert war das Ergebnis, dass das korrigierte Gesamtüberleben signifikant niedriger lag als bei der Allgemeinbevölkerung (P<0,05).

Kommentar: Es bestätigen sich die bereits in den letzten Jahren (auch im Gastro Update vorgestellten) Befunde: Die Gastroparese ist eine nicht ganz seltene Erkrankung von großer klinischer Relevanz. Betroffen sind in 80% Frauen. Die präzise Diagnosestellung ist insbesondere auch zur Abgrenzung der Vielzahl symptomatisch verwandter Störungen (insbesondere der Dyspepsie) von großer Notwendigkeit.

Magenentleerungsstörungen bei Entzündungen des Kolons (10)

Viele Patienten mit akuten oder chronischen Darmentzündungen klagen auch über Symptome des oberen Verdauungstrakts. Es ist allerdings unklar, ob hierbei auch die motorische Magenfunktion beeinträchtigt ist. Diese Hypothese wurde in einer Studie an Patienten mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Divertikulitis bestätigt. Hierbei waren insbesondere die Patienten mit Morbus Crohn besonders ausgeprägt betroffen; am wenigsten beeinträchtigt waren die Patienten mit akuter Divertikulitis. Bemerkenswerterweise war die Verzögerung der Magenentleerung, die teilweise sehr ausgeprägt war, eng korreliert mit einer exzessiven CCK-Freisetzung, dem hauptsächlichen humoralen Regulator der Magenentleerungsgeschwindigkeit.

Kommentar: Assoziierte Motilitätsstörungen sind wahrscheinlich bei Patienten mit Morbus Crohn und anderen Darmentzündungen an der Entstehung von Begleitsymptomen, insbesondere Inappetenz und Übelkeit, beteiligt.

9.2.4 Dumping-Syndrom (11)

In einer Studie an 30 konsekutiven Patienten mit lang anhaltendem postoperativen Dumping-Syndrom wurde die Wirksamkeit des lang wirksamen Somatostatin-Analogons Octreotid LAR auf die Symptomatik untersucht. Vorgeschaltet war eine dreitägige Akutphase mit einfachem Octreotid (3x50 µg mg/d, s.c.). Die Schwere der Dumping-Syndrome nahm durch beide Präparate signifikant ab (von 22±2 auf 11±1 bzw. 14±2; P<0,05). Entsprechend nahmen auch die objektiven Befunde ab (Herzfrequenz, Hämatokrit-Anstieg, Hypoglykämie). Lebensqualität wurde signifikant verbessert (von 52% auf 83%; P=0,01). 4 Patienten entwickelten eine Cholelithiasis.

Kommentar: LAR-Octreotid bessert sowohl die subjektiven Beschwerden wie auch die objektiven Störungen beim refraktären postoperativen Dumping-Syndrom. Praktisch wichtige Therapieoption für die oft sehr schwer zu behandelnde Gruppe von Patienten mit chronischem, schwerem Krankheitsbild.

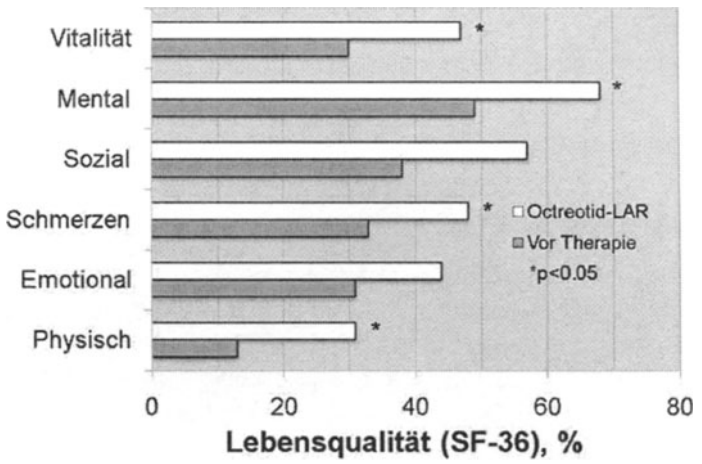


Abb. 1: Wirkung von Octreotid-LAR auf die Lebensqualität beim schweren Dumping-Syndrom (nach 12 Wochen Behandlung) (11) - Arts J et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:432-7

9.3 Dünndarm

9.3.1 Chronische intestinale Pseudoobstruktion (CIPO)

Mitochondropathien bei Patienten mit CIPO (12)

Mitochondropathien sind in vielen Fällen mit schweren systemischen Störungen assoziiert. Eine typische Manifestation betrifft auch den Dünndarm. In einer retrospektiven Studie an 80 Patienten mit CIPO über eine 25-Jahresperiode fanden sich bei 15 dieser Patienten (ab 19%) mitochondriale Erkrankungen (d.h. Mutationen der mitochondrialen DNA oder t-RNA). Alle Patienten hatten auch ausgeprägte extra-digestive Symptome und wiesen eine generell sehr viel schwerere Symptomatik sowie eine deutlich schlechtere Prognose auf.

Kommentar: Vor allem bei jungen Patienten mit Pseudoobstruktion sollte an die differential-ätiologische Möglichkeit einer zugrunde liegenden Mitochondropathie gedacht werden, insbesondere beim gleichzeitigen Vorliegen extraintestinaler Symptome und/oder einer schweren Manifestation.

Langzeitverlauf bei erwachsenen CIPO-Patienten unter dauer-parenteraler Heimernährung (13)

51 erwachsene CIPO-Patienten, die unter dauer-parenteraler Heimernährung standen, zeigten, dass die Prognose von der Etablierung einer funktionierenden Heimernährung abhängt: die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 78, die 10-Jahres-Überlebensrate 75%. Besonders gefährdet sind Patienten mit zugrunde liegender systemischer Sklerose (HR 10,4; P=0,01).

Kommentar: Die ausgeprägte CIPO benötigt bei schweren Verläufen in der Regel eine dauer-parenterale Heimernährung, deren Qualität die weitere Prog-

nose mitentscheidend bestimmt. Dies ist wichtig, weil die Ergebnisse der dann noch bleibenden Dünndarm-Transplantation zwar allmählich besser werden, aber immer noch nicht gut sind.

9.3.2 Enterische Dysmotilität (ED)

Abgrenzung zwischen Pseudoobstruktion und Dysmotilität (14*,15*)

Das Krankheitsbild der enterischen Dysmotilität wurde kürzlich eingeführt, um Erkrankungen zu bezeichnen, bei denen die intestinale Motilität gestört und schwere Symptome vorhanden sind, bei denen aber keine radiologischen Zeichen der (Pseudo)Obstruktion bestehen. In 2 retrospektiven Studien wurden diese beiden Gruppen klinisch (**14***) und immuno-histochemisch (**15***) verglichen. Es zeigten sich signifikante Unterschiede: Die Mortalität war bei CIPO signifikant höher als bei ED (35 vs. 13%; P<0,05). Der Anteil mit dauerparenteraler Heimernährung lag bei CIPO bei 49%, bei ED nur bei 14%. Die Befunde der Dünndarmmanometrie waren in beiden Gruppen ähnlich; diskriminierend für CIPO war allerdings das Fehlen der postprandialen motorischen Antwort (in ca. einem Drittel), bei der ED nie (P<0,001).

Unterschiedlich waren auch die histologischen Bilder der Patienten, bei denen transmurale Darmbiopsien gewonnen wurden: die Läsionen der CIPO waren insgesamt ausgeprägter und oft mit viszeraler Myopathie und Neuromyopathie vereinbar, während die typischen Veränderungen der ED neuropathische, entzündlich infiltrierte Läsionen waren.

Kommentar: Unser Verständnis dieser Krankheiten wird immer solider. Beide Arbeiten bestätigen: nicht jede Dünndarmmotilitätsstörung sollte mit dem ominösen Label CIPO bezeichnet werden; letztere sollte für die Patienten mit akuten pseudoobstruktiven Attacken reserviert bleiben. Neu ist, dass dies auch eine offenbar andere schwerere Krankheit mit schlechterer Prognose bedeutet.

9.3.3 Bakterielle Fehlbesiedlung (SIBO)

Die bakterielle Überwucherung des Dünndarms (small intestinal bacterial overgrowth; SIBO) gerät zunehmend ins Bewusstsein einerseits als ernstzunehmende Komplikation intestinaler Motilitätsstörungen (nahezu obligat bei CIPO und anderen Motilitätsstörungen des Dünndarms; s. oben), aber auch als Differentialdiagnose des Reizdarmsyndroms (s. unten). Die Studien leiden aber alle darunter, dass es bisher keine etablierten Nachweismethoden für die Störung gibt, wie in der unten stehenden systematischen Übersicht bestätigt wurde.

Übersicht SIBO-Diagnostik (16*)

Eine systematische Übersicht der Literatur seit 1966 ergab 71 auswertbare Arbeiten. Das Ergebnis ist erschütternd: Es gibt keine validierten, insbesondere keine nicht-invasiven Testmethoden. Nicht einmal die traditionelle Definition bei Dünndarmsaftaspiration und -kultur ist gesichert.

Kommentar: Diese wichtige Arbeit ist im Hinterkopf zu behalten bei der Bewertung aller Studien, die sich mit pathogenetischen, diagnostischen und insbesondere auch mit therapeutischen Fragestellungen beschäftigen (s.u.)

SIBO und Reizdarmsyndrom (17)

Entsprechend diffuse und konfuse Ergebnisse liefert auch eine systematische Übersicht und Metaanalyse des Zusammenhangs zwischen SIBO und Reizdarmsyndrom: zwar lag die gepoolte Odds Ratio für irgendeinen positiven SIBO-Test bei Reizdarmpatienten zwischen 3,5 und 4,7. Da die Testverfahren selbst aber nur schwach (prädiktiver Wert um 30%) mit der tatsächlichen Fehlbesiedlung korrelieren, helfen auch diese Daten nicht weiter.

Kommentar: Dieser resignierten Bewertung ist nichts hinzuzufügen. Ein genaueres Testverfahren wird dringend benötigt.

Topische antibiotische Therapie (18,19)

Bei 115 Patienten mit erfüllten Kriterien für das Reizdarmsyndrom (Rom II) wurde bei positivem Lactulose-Atemtest ein Rifaximin-Versuch (1.200 mg/Tag für 7 Tage) durchgeführt. Dieses war dann auch signifikant wirksam.

Kommentar: Derartige Studien werden hier nur erwähnt, um vor voreiligen Folgerungen zu warnen: Der Lactulose-Atemtest ist nach allen Daten der schlechteste Test zum Nachweis bzw. Ausschluss einer SIBO. Auf ihn gestützte Ergebnisse bzw. Empfehlungen sollten bis zum Vorliegen seriöser Studien schlicht ignoriert werden. Dasselbe gilt auch für die notorisch unbalancierten Thesen und Übersichten bestimmter Arbeitsgruppen (19). Dies bedeutet aber nicht, dass nicht eine bakterielle Fehlbesiedlung ein Reizdarmsyndrom imitieren und bei entsprechenden Konstellationen auch ein Therapieversuch mit Rifaximin indiziert, sinnvoll und auch erfolgreich sein kann.

Warum bakterielle Fehlbesiedlung? (20*)

Eine naheliegende These: Die immer wieder vermeintlich beobachtete höhere Prävalenz von SIBO bei Reizdarmpatienten könnte ganz einfach zu erklären sein: 1.) Reizdarmpatienten – häufig ja auch Dyspeptiker; s.u. – erhalten erfahrungsgemäß mehr PPI als Gesunde; 2.) PPI fördern die Entstehung von SIBO durch die Beseitigung der säurevermittelten Infektionsschranke des Magens; 3.) keine bisher existierende Studie hat PPI-Therapie als Co-Variable berücksichtigt.

Kommentar: Möglicherweise handelt es sich bei den höheren SIBO-Raten bei Reizdarmpatienten um ein statistisches Artefakt und einen vielleicht meist harmlosen Nebenbefund ohne pathophysiologische, klinische oder therapeutische Konsequenzen.

9.4 Funktionelle Dyspepsie

9.4.1 Klinik, Symptomatik

Gastrointestinale Funktionsstörungen und Lebensqualität bei Dyspepsie (21)

Es ist ein unerklärtes Phänomen, dass bei verschiedenen gastrointestinalen Funktionsstörungen das Ausmaß der messbaren Veränderungen und die

subjektive Einstellung der Lebensqualität nur gering korrelieren, so z. B. bei der Refluxkrankheit oder bei der Gastroparese. In einer Untersuchung an 300 Patienten mit refraktärer funktioneller Dyspepsie und einer Kontrollgruppe von 450 gesunden Blutspendern wurden die Einschränkungen der gastralen motorischen und sensorischen Funktionen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Einschränkung der Lebensqualität bei den Patienten mit Dyspepsie. Das Ausmaß dieser Einschränkung war aber nicht mit dem Ausmaß der messbaren Funktionsstörungen korreliert.

Kommentar: Auch bei der Dyspepsie fällt die fehlende Beziehung zwischen der Stärke der Symptome und der Stärke der Störungen auf. Dieser fehlende Zusammenhang ist ein Grund für die schlechte therapeutische Beeinflussung dieser Störungen.

Darmsymptome bei Dyspepsie (22)

In einer systematischen Übersicht und Metaanalyse an 239 Publikationen zur Dyspepsie wurden 19 Arbeiten gefunden, die über die Prävalenz der Dyspepsie und den Anteil der Patienten mit gleichzeitig erfüllten Kriterien für das Reizdarmsyndrom an insgesamt mehr als 18.000 Patienten berichteten. Die Prävalenz des Reizdarmsyndroms bei Patienten mit Dyspepsie lag hierbei bei 37% im Vergleich mit nur 7% bei Individuen ohne Dyspepsie. Die Odds Ratio für Reizdarm bei Dyspeptikern lag bei 8 (6 – 11).

Kommentar: Diese Metaanalyse bestätigt frühere, ungenauere Vorstellungen: ca. ein Drittel der Patienten mit Dyspepsie leidet gleichzeitig unter dem Vollbild eines Reizdarmsyndroms. Dies bedeutet, dass Patienten mit Dyspepsie gegenüber der Vergleichsbevölkerung ein 8-fach gesteigertes Risiko für das Reizdarmsyndrom aufweisen. Die Vergesellschaftung der beiden Syndrome lässt einerseits auf verwandte Pathomechanismen schließen, hat aber andererseits auch Konsequenzen für die Evaluation und das Management der beiden Krankheitsbilder.

9.4.2 Diagnostik und Differentialdiagnose

Zöliakie/Sprue als Differentialdiagnose bei Dyspepsie? (23*,24*)

Eine Metaanalyse an 15 Arbeiten demonstriert eine 2 – 3-fache höhere Prävalenz der Sprue im Vergleich mit Nicht-Dyspektikern. Die Prävalenz für positive serologische Sprue-Tests lag bei knapp 8% (vs. 4%), für den bioptischen Nachweis bei 3,2% (vs. 1,3%). Diese Unterschiede verfehlten allerdings jeweils knapp das Signifikanzniveau. Wurde die Duodenalbiopsie als Erstliniendiagnostik durchgeführt, lag die Prävalenz bei 1% (10 Studien) (**23***).

An 726 konsekutiven Patienten mit chronischer Dyspepsie wurden Duodenalbiopsien als Erstliniendiagnostik gewonnen und nach den Marsh-Oberhuber-Kriterien evaluiert. Eine Sprue wurde in 2,1% nachgewiesen (**24***).

Kommentar: Beide Studien stimmen im Wesentlichen überein: ca. jeder 50. Patient mit dyspeptischen Symptomen hat eine Sprue. Dies bedeutet, dass zur endoskopischen Abklärung dyspeptischer Symptome auch die routinemäßige Duodenalbiopsie zählen sollte.

9.4.3 Therapie

Antazida, H2-Blocker, PPI: was ist die richtige Reihenfolge? (25)

Während in unserem System die endoskopische Abklärung einer *chronischen* Dyspepsie Standard ist, ist ein primär symptomatisches Management bei Patienten mit *neu aufgetretenen* dyspeptischen Symptomen ohne Alarmzeichen üblich und auch gut vertretbar. In einer randomisierten doppelblind kontrollierten niederländischen Studie wurden 664 Patienten mit einer säuremodulierenden Step-up-Therapie (Reihenfolge: Antazida, H2-Blocker, Protonenpumpenblocker; Steigerung nur bei Therapieversagen) oder in umgekehrter Reihenfolge (Step-down-Therapie) behandelt. Jede Stufe wurde für 4 Wochen getestet; der Outcome wurde nach 6 Monaten analysiert. In beiden Gruppen wurden hiermit ca. 70% erfolgreich behandelt. Die durchschnittlichen Medikamentenkosten waren allerdings – nicht überraschend – etwas niedriger bei Patienten in der Step-up-Truppe als in der Step-down-Gruppe (€ 228,- vs. € 245,-; P=0,0008).

Kommentar: Milde, akut aufgetretene dyspeptische Beschwerden ohne Alarmzeichen können offenbar in zwei Dritteln mit säuremodulierenden Medikamenten behandelt werden. Der primäre Einsatz z. B. von Antazida ist hierbei gerechtfertigt.

Dies darf aber nicht damit verwechselt werden, dass alle diese Medikamente bei der typischen chronischen Dyspepsie ohne Säuresymptome (d. h. also Patienten mit Völlegefühl, Übelkeit, nicht-saurem Aufstoßen und Oberbauchdruck) nur wenig effektiv sind.

Wie wirkt STW 5 (Iberogast) bei der Dyspepsie? (26)

Die Wirksamkeit von STW 5 (Iberogast) bei der Dyspepsie wurde in mehreren Studien überzeugend gezeigt. Darüber hinaus gibt es Daten, die einen Motilitäts-modulierenden Effekt dieser Kräuterextrakt-Mischung demonstriert haben. In einer prospektiven randomisierten Untersuchung an 103 Patienten mit funktioneller Dyspepsie (STW 5 vs. Placebo; Therapiedauer 28 Tage) wurde gezeigt, dass die Magenentleerung in beiden Gruppen nur in etwa der Hälfte der Fälle signifikant verändert wurde. Insgesamt kam es nur zu einer geringgradigen Beschleunigung der Magenentleerung in beiden Gruppen (P>0,5). Demgegenüber nahmen unter STW 5 die Beschwerden stärker ab als unter Placebo.

Kommentar: Die symptomatische Besserung bei Patienten mit Dyspepsie nach STW 5 ist nicht durch eine Veränderung der messbaren Magenentleerungsgeschwindigkeit erklärt und davon unabhängig.

Behandlung der funktionellen Dyspepsie mit Enzymen? (27)

Patienten mit funktioneller Dyspepsie, die auf eine vorgeschaltete Placebo-Behandlung nicht angesprochen hatten (N=151) wurden in einer doppelblind Placebo-kontrollierten Crossover-Studie jeweils 2 Wochen mit Combizym (ein Gemisch aus Pankreasenzymen sowie Aspergillus-Enzymen einschließlich Zellulase) oder Placebo behandelt. Im Vergleich mit Placebo nahmen die dyspeptischen Symptome unter Combizym signifikant ab (Verum: 28±2 auf 10±1 vs. 24±1 auf 22±1; P<0,01). Die Ansprechraten von Combizym lagen bei

89,6%, bei Placebo bei 21,9% (P<0,01). Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Kommentar: Hypothetisch könnte eine bereits intragastral induzierte Andauung günstig auf dyspeptische Symptome wirken – entsprechende Daten liegen vor (vgl. Gastro Updates der letzten Jahre). Die o.g. Effekte sind aber derart dramatisch, dass eine Bestätigungs-Studie erforderlich scheint, bevor Enzyme als therapeutische Alternative empfohlen werden können.

Placeboeffekt bei Dyspepsie (28)

Eine Re-Analyse des Placeboarms (N=157) einer Dyspepsie-Studie ergab eine Ansprechrate von 22%. Bemerkenswerterweise sagten die Prädiktoren für das Placebo-Ansprechen (z. B. Nichtrauchen, gesteigerter BMI) nicht das Ansprechen auf das Verum voraus, sodass es sich hier offensichtlich um unterschiedliche, wahrscheinlich sowohl Verhaltens- wie auch biologische Mechanismen handeln dürfte.

Kommentar: Es bestätigt sich auch hier, was wir in den vergangenen Jahren über den Reizdarm gelernt haben: Patienten mit funktionellen Beschwerden sprechen keineswegs besser auf Placebo an als Patienten mit „organischen" Erkrankungen – eher schlechter. Bemerkenswert: das Placebo-Ansprechen hat offenbar mit dem Ansprechen auf „echte" Medikamente nichts zu tun!

9.5 Reizdarmsyndrom

9.5.1 Definition und Klinik

Reizdarmsyndrom: mehr als Leibschmerzen und Stuhlgangsstörung? (29*)

Zur klassischen Definition des Reizdarmsyndroms gehört die Kombination aus Leibschmerzen und veränderten Stuhlgangsgewohnheiten. In der Realität trifft diese obligate Koppelung aber längst nicht für alle Patienten zu. In einer realitätsnahen prospektiven Studie an 213 Patienten, welche wiederum die zwei Kriterien erfüllten, wurden alle Daten aus Beschwerdetagebüchern für 4 Wochen aufgezeichnet und nach einem Intervall von 4 Wochen wiederholt. Insgesamt wurden 11 Symptome und ein Intensitätsscore analysiert. Es zeigte sich, dass Symptome wie unspezifisches abdominales Unwohlsein, insbesondere aber Blähungen und/oder Flatulenz und die unvollständige Stuhlentleerung viel enger mit der Intensität der Erkrankung korrelierten als Verstopfung und/oder Diarrhoe.

Kommentar: Das Reizdarmsyndrom besteht keineswegs immer aus Schmerzen und begleitenden Stuhlgangsveränderungen: insbesondere Blähungsbeschwerden stehen für viele Patienten weit im Vordergrund. Diese wichtige, der Realität Rechnung tragende Studie sollte jene dogmatische und noch vielerorts verbreitete Vorstellung begraben helfen.

Diese Erfahrung hat auch die neue deutsche Leitlinie in ihrer Neu-Definition des Syndroms berücksichtigt.

Leitsymptom Blähungen: Rolle und Pathomechanismen (30*,31*,32*,33*)

Das vorstehend beschriebene Phänomen findet sich auch in einer aktuellen Studie zur Prävalenz von Blähungen bei Reizdarmpatienten: von 337 Patienten berichteten 83% über Blähungen als wesentliches Symptom. Es handelt sich hierbei neben Bauchkrämpfen um das schwerwiegendste Symptom und stellte den drittwichtigsten Grund dar, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Die Blähungssymptome korrelierten mit einer eingeschränkten Lebensqualität (**30***).

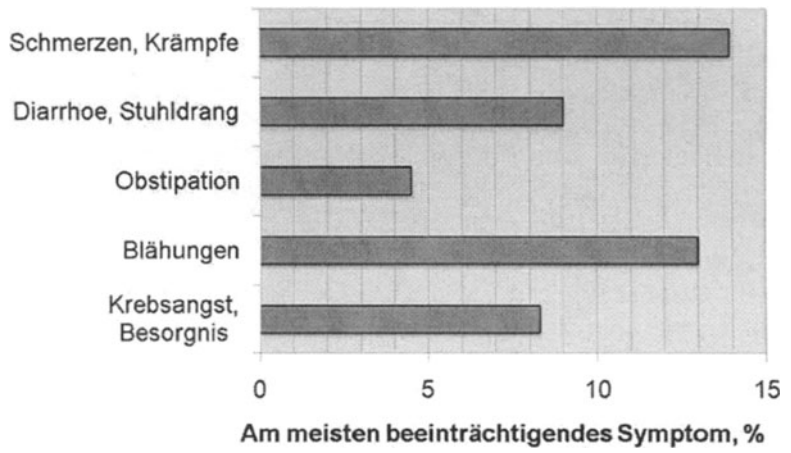


Abb. 2: Blähungsbeschwerden zählen zu den Symptomen, welche die Lebensqualität von Patienten mit Reizdarmsyndrom am meisten beeinträchtigen (**30**) - Ringel Y et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:68-72

Beim Verständnis der Pathogenese gibt es ebenfalls bedeutsame Fortschritte zu verzeichnen: In einer CT-volumetrischen Studie an 96 Patienten mit Blähungen als prädominantes Symptom wurde gezeigt, dass das intraabdominale Volumen nur unwesentlich im Rahmen von Blähungen zunimmt (auf 0,3±0,1L), sondern dass es zu einer Kombination aus einer anterioren Bauchwandprotrusion (um 14±2 mm; P<0,001 vs. Ausgangswert) in Verbindung mit einem tiefertretenden Zwerchfell (12±3 mm; P<0,001) kommt. Hierdurch hat der Patient den fälschlichen Eindruck eines vermehrten abdominalen Volumens. Im Gegensatz dazu kam es bei einer Vergleichsgruppe mit ähnlichen Beschwerden, aber manometrischem Nachweis einer intestinalen Motilitätsstörung (s. Kapitel 9.3 Dünndarm), zu einer ebenfalls ausgeprägten anterioren Bauchwandprotusion (23±4 mm; P<0,001), die allerdings mit einer starken Zunahme des gesamten intraabdominalen Volumens vergesellschaftet war (+1,4±0, 3L; P=0,002); im Unterschied kam es hier zu einer kranialen Verschiebung des Zwerchfells (**31***).

Eine weitere Studie zeigte, dass sich hierbei die Bauchwand offenbar an ihren Inhalt in Abhängigkeit von der Körperposition anpasst. Hierbei spielen die Antworten der Bauchvorderwand und des Zwerchfells auf intraabdominelle Veränderungen eine wichtige Rolle (**32***).

Kommentar: Allmählich beginnen wir auch die Blähungen besser zu verstehen und in ihrer Entstehung besser einzuschätzen (**33***): es handelt sich um eines der lästigsten, am meisten beeinträchtigenden Symptome der funktionellen Erkrankungen. Hierbei spielen nicht nur die bereits etablierten Gasbildungs- und -transitstörungen, sondern offensichtlich auch die Reaktion der umgeben-

den Bauchwand- und Zwerchfellmuskulatur eine zentrale Rolle. Diese Befunde erklären auch, warum körperliche Aktivität, insbesondere Atemübungen und Muskeltraining der Bauchwand, von bisher noch unterschätztem therapeutischen Nutzen sein dürfte.

9.5.2 Das postinfektiöse Reizdarmsyndrom

Es ist gut etabliert, dass nach bakteriellen intestinalen Infektionen ein chronisches Reizdarmsyndrom persistieren kann. Dies trifft aber auch für andere Infektionen zu:

Reizdarmsyndrom nach Lamblien-Infektion (34)

82 Patienten erhielten strukturierte Interviews und Fragebögen bis 30 Monate nach dem Beginn einer Lamblien-Infektion, mindestens 6 Monate nach deren Beseitigung. Andere Ursachen für die Beschwerden waren ausgeschlossen worden. 81% dieser Patienten erfüllten die Rom II-Kriterien für das Reizdarmsyndrom, 24% den Katalog für die funktionelle Dyspepsie. Diarrhoe-Prädominanz lag bei 47% vor Obstipation-Prädominanz bei 8%, der Rest klagte über alternierende Stuhlgewohnheiten. Die Reihenfolge der schwersten Symptome lautete: Blähungen, Diarrhoe, Bauchkrämpfe.

Kommentar: Eine ausgeheilte Lamblien-Infektion kann das Vollbild eines postinfektiösen Reizdarmsyndroms, vor allem dominiert durch Blähungen, Durchfälle und Krämpfe, auslösen.

Der natürliche Verlauf des postinfektiösen Reizdarmsyndroms (35*)

In einer Follow-up-Studie an 59 Individuen, die im Rahmen eines Shigellen-Ausbruchs erkrankt gewesen waren, sowie an einer nicht erkrankten Kontrollgruppe (N=60) wurde gezeigt, dass Patienten nach einem Verlauf von 5 Jahren in 64% ihren Reizdarm verloren hatten; entsprechend litten noch 36% unter den Symptomen. Bestanden allerdings vor der Shigellen-Infektion bereits funktionelle Beschwerden, lag die Prävalenz nach 5 Jahren noch bei 64%.

Kommentar: Die Langzeitprognose des postinfektiösen Reizdarmsyndroms ist bei den Patienten günstig, die vor der Trigger-Infektion keine gastrointestinalen Beschwerden aufwiesen: Etwa zwei Drittel werden ihren Reizdarm in einem 5-Jahreszeitraum verlieren. Demgegenüber sind Patienten, die schon immer an (unterschwelligen) gastrointestinalen Beschwerden leiden, nur zu einem Drittel nach 5 Jahren beschwerdefrei. Diese Daten können beim Management und bei der Führung der Patienten hilfreich sein.

9.5.3 Diagnostik und Differentialdiagnose

Sind Symptom-basierte Kriterien treffsicher für die Diagnose? (36*)

In einer Analyse von 25 primär diagnostischen Studien schnitten Symptom-basierte Kriterien zum Ausschluss organischer „Ursachen" sehr variabel ab. Insgesamt hatten Patienten, welche Reizdarmkriterien komplett erfüllten, ein geringeres Risiko einer „organischen" Erkrankung als die, welche auch diese Kriterien nicht erfüllten (kein überraschender Befund).

Kommentar: Die Autoren schließen (und wir mit ihnen), dass Symptom-basierte Reizdarmkriterien alleine ungeeignet sind, eine „organische" Erkrankung auszuschließen. Dieser rein Symptom-basierte diagnostische Ansatz wird nur deswegen immer wieder propagiert, weil in diesen Studien eine primär geringe Prä-Test-Wahrscheinlichkeit für „organische" Erkrankungen eine Pseudo-Genauigkeit suggeriert und eine lediglich statistisch trügerische Sicherheit insinuiert.

Positive Diagnose mit Biomarkern in Serum und/oder in der Schleimhaut? (37,38)

Ein diagnostischer Serumtest wurde entwickelt und validiert, um das Reizdarmsyndrom gleichsam „positiv" zu diagnostizieren. Aus einem Spektrum von 140 potenziellen Serum-Biomarkern wurden 10 ausgewählt, dann ein prädiktives Modell entwickelt und in unterschiedlichen Kohorten (gesunde Kontrollen, Patienten mit Reizdarmsyndrom und anderen gastrointestinalen Symptomen) getestet. Sensitivität und Spezifität dieses 10-Biomarker-Algorithmus für die Differentialdiagnose Reizdarm vs. Nicht-Reizdarm waren 50% bzw. 88%, mit einem positiven prädiktiven Wert von 81% und einem negativen prädiktiven Wert von 64%. Die Gesamtgenauigkeit lag bei 70% (37).

In einer Zufalls-Stichprobe aus der schwedischen Bevölkerung, in der 1.001 Patienten gastroskopiert und duodenalbiopsiert wurden, fanden sich 51 Patienten mit funktioneller Dyspepsie und 41 Patienten mit Reizdarmsyndrom, deren Befunde mit 48 zufällig ausgewählten Kontrollen verglichen wurden. Die Fälle und die Kontrollen unterschieden sich demographisch nicht. Im Vergleich mit den Kontrollen waren die intraepithelialen Lymphozyten bei Reizdarmpatienten mit Obstipation signifikant vermehrt (P=0,005). Die Mastzellen in der Duodenalschleimhaut waren beim Reizdarm ebenfalls signifikant vermehrt (P<0,001). Patienten mit Dyspepsie hatten eine höhere Eosinophilen-Dichte (P<0,001) (38).

Kommentar: Der Cocktail aus 10 Serum-Biomarkern (bei denen es sich im Wesentlichen um Entzündungs- und Malignitätsmarker handelt) schneidet erwartungsgemäß enttäuschend ab, auch wenn die Autoren das in ihrer Diskussion ganz anders, nämlich geradezu euphorisch, sehen: eine Treffsicherheit von gerade einmal 70% ist vollständig ungenügend und praktisch wertlos.

Demgegenüber bestätigt der Befund, dass Reizdarmpatienten eine erhöhte Mastzell- und teilweise auch intraepitheliale Lymphozyten-Dichte auch im Dünndarm aufweisen, frühere Berichte. Dies könnte bei systematischer Analyse zu einem diagnostisch wertvollen Ansatz (z. B. bei der endoskopischen Abklärung von Patienten mit unklaren Beschwerden) führen.

Differentialdiagnose: Bakterielle Fehlbesiedlung (SIBO)

Hier verweise ich auf das Kapitel 9.3.3, wo die relevanten Aspekte auch im Hinblick auf das Reizdarmsyndrom besprochen wurden.

• Bakterielle Fehlbesiedlung (SIBO)	16 - 20
• Sprue / Zöliakie	39, 40
• Idiopath. Gallensäurenverlustsyndrom	41, 42
• Ischämische Colitis	43
• Ovarialkarzinom	44
• Medikamenten-NW	45

Abb. 3: Wichtige Differentialdiagnosen des RDS. NB: keine vollständige Aufzählung! Es werden lediglich entsprechende relevante Publikationen aus dem Jahr 2009 genannt. Die Nummern beziehen sich auf die Quellen im Literaturverzeichnis.

Differentialdiagnose: Sprue (**39***,40)

Die unerkannte Sprue, die in weniger als 20% der Fälle ein typisches Malabsorptionssyndrom auslöst, manifestiert sich oft mit unspezifischen Beschwerden, die häufig als Reizdarm erscheinen. Eine systematische Übersicht und Metaanalyse der Studien (N=14) ergab 2.278 Patienten, welche die klassischen diagnostischen Kriterien des Reizdarmsyndroms erfüllten. 4,1% dieser Patienten hatten eine Biopsie-gesicherte Sprue. Dies bedeutet eine 4,3-fach (1,8x–10,6x) gesteigerte Wahrscheinlichkeit für die Sprue bei Reizdarmpatienten (**39***).

Kommentar: Die Sprue bleibt eine wichtige Differentialdiagnose bei Patienten mit typischen Reizdarmbeschwerden. In ca. 4% dieser Fälle wird eine Sprue gefunden.

Verwirrend ist allerdings der Befund, dass viele Patienten mit Reizdarmbeschwerden oft sowohl Einzelaspekte der Sprue (einschließlich intraepithelialer Lymphozyten etc.; s. oben), zudem aber auch ein symptomatisches Ansprechen auf eine glutenfreie Diät aufweisen. Dies ist ein weiterhin unverstandenes Phänomen und es wird die Hypothese diskutiert, dass es zwischen dem Vollbild einer Sprue und dem reinen Reizdarmsyndrom ein „Niemandsland der Glutensensitivität", also ein Überlappungs- bzw. ein Übergangssyndrom geben könnte (40).

Differentialdiagnose: Idiopathische Gallensäure-Malabsorption (**41***,42)

In einer systematischen Übersicht zur Prävalenz der idiopathischen Gallensäure-Malabsorption bei Patienten mit Diarrhoe-prädominantem Reizdarmsyndrom konnten 15 prospektive Studien mit 1.223 Patienten identifiziert werden. Der Gallensäureverlust wurde in all diesen Studien mit dem SeHCAT-Test quantifiziert. Die Gallensäure-Malabsorption wurde eingeteilt in schwer (SeHCAT-Retention nach 1 Woche: <5%), mäßig (<5 – 10%) und mild (<15%). Die Daten zeigen, dass 26% der Patienten eine milde, bis zu 32% eine milde bis mäßige und ca. 10% eine schwere Gallensäure-Malabsorption aufwiesen. Das Ausmaß der Malabsorption korrelierte mit dem Ansprechen auf Cholestyramin: die Patienten mit schwerer Malabsorption sprachen in 96%, die mit mäßiger in 80% und die mit milder in 70% der Fälle an.

Kommentar: Die idiopathische Gallensäure-Malabsorption ist häufiger als gemeinhin angenommen. Da der SeHCAT-Test nur noch wenig durchgeführt wird, kann das Phänomen oft nur durch ex juvantibus durch Gabe von Cholestyramin diagnostiziert werden. Allerdings wurde aktuell ein neuer Testansatz vorgestellt, der möglicherweise einen direkten Nachweis ermöglichen könnte (42). Bei Diarrhoe-prädominantem Reizdarmsyndrom ist ein ex juvantibus-Therapieversuch mit Cholestyramin in vielen Fällen sinnvoll und auch effektiv.

Differentialdiagnose: Ischämische Colitis (43*)

Eine Fall-Kontroll-Studie an 113 Patienten mit hospitalisierter ischämischer Colitis und 113 Kontrollen zeigte, dass das Reizdarmsyndrom bei 17% der Patienten, aber nur bei 2% der Kontrollen vorhanden war. Das Risiko eines Reizdarms war um den Faktor 11 im Vergleich mit den Kontrollen gesteigert (P<0,001).

Kommentar: Diese Studie bestätigt frühere indirekte Berichte nun auch in einer direkten Fall-Kontroll-Studie: Jeder 5. Patient mit ischämischer Colitis weist einen Reizdarm auf. Unklar ist, ob es sich hierbei um eine differentialdiagnostisch relevante Manifestation der Ischämie und/oder aber um eine mögliche Komplikation des Reizdarmsyndroms im Rahmen der Funktionsstörung handelt – auch für die letztere Hypothese gibt es ja sehr starke Argumente (vgl. Gastro Updates der letzten Jahre).

Differentialdiagnose: Ovarialkarzinom (44*)

Eine Reihe von größeren Studien zeigt, dass die Mehrzahl der Patientinnen mit Ovarialkarzinom als primäre Manifestation bzw. Leitsymptom zunächst das Vollbild eines Reizdarmsyndroms entwickeln. In einer englischen Fall-Kontroll-Studie an 112 Patientinnen mit Ovarialkarzinom und 1.060 altersgematchten Kontrollen zeigte sich, dass typische „Reizdarmsymptome" deutlich gehäuft beklagt werden und zwar von mehr als 85% der Patientinnen vor der Krebsdiagnose. Hierzu zählen z. B. eine starke Häufung von abdominaler Distension und Blähungen (OR 250!) und abdominalen Krämpfen oder Schmerzen (OR 12) sowie dyspeptischer Symptome (OR 17). Distension und Bauchschmerzen waren sogar mehr als 180 Tage vor Diagnosestellung bereits signifikant häufiger.

Kommentar: Frauen mit Ovarialkarzinom berichten in der Mehrzahl der Fälle über erste abdominale Beschwerden, die an ein Reizdarmsyndrom denken lassen. Diese Symptome bestehen oft schon mehr als ein halbes Jahr vor Manifestation des Karzinoms. Die Autoren appellieren mit Recht für die Einbeziehung dieser Befunde in Leitlinien.

Differentialdiagnose: Medikamenten-induzierte Beschwerden (45)

In einer Studie an 5.400 Patienten, die einem strukturierten Interview unterzogen wurden, fanden sich 488 Patienten (9%) mit chronischer Diarrhoe. Bei multi-varianter Analyse ließ sich hierbei als Risikofaktor der Gebrauch von Antibiotika (OR 4,6), von PPI (OR 3,0), Allopurinol (OR 2,2), Psycholeptika (OR 1,8), SSRI (OR 1,7) und AT-II-Rezeptorblocker (OR 1,5) ausmachen.

Kommentar: Bei chronischer Diarrhoe ist auch eine sorgfältige Medikamenten-Anamnese zwingend, insbesondere bei älteren und/oder mit mehreren Medikamenten behandelten Patienten.

9.5.4 Pathogenese des Reizdarmsyndroms

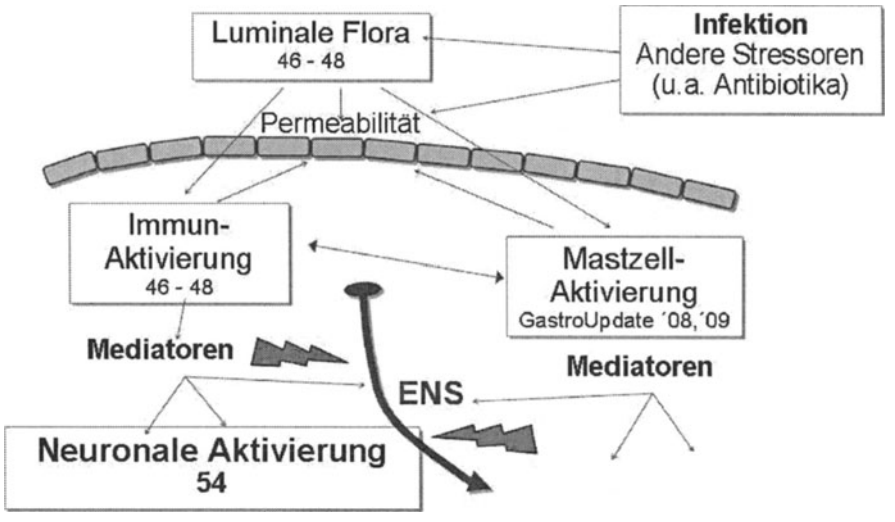


Abb. 4: Pathogenetisches Modell des Reizdarmsyndroms (aus den Publikationen 46 – 54 sowie aus Arbeiten der letzten beiden Jahre)

Bedeutung der Darmflora (46,47,48)

Mehrere Arbeiten und Übersichten sowie Editorials weisen auf die wachsend erkannte Bedeutung und das allmählich bessere Verständnis der Darmflora für die Funktion des Verdauungstraktes hin. Eine kurze Zusammenfassung bewertet die Bedeutung der Flora im Hinblick auf ihre protektive Funktion im Verdauungstrakt (46).

Entsprechend ist auch die Veränderung der Darmflora (z. B. durch abgelaufene Darminfekte, aber auch Antibiotika, veränderte Ernährung und Stressoren) von pathogenetischer Bedeutung für die Entwicklung von Funktionsverlust und Symptomen. Umgekehrt bietet dies auch die Möglichkeit der therapeutischen gezielten Intervention (47).

Es kristallisiert sich immer weiter heraus, dass hierbei die Bifidobakterien-Spezies eine wichtige Rolle spielt und dass ein Mangel dieser Organismen oft mit Symptomen einhergeht – umgekehrt sind Bifidobakterien-Präparate ja in mehreren Studien auch therapeutisch wirksam (48).

Kommentar: Die Entschlüsselung der physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung des mikrobiellen „Meta-Genoms", das ja nahezu 100 mal mehr Organismen repräsentiert als wir Körperzellen besitzen, wird eine der spannenderen Entwicklungen in der Medizin der nächsten Jahre darstellen.

Darmwandintegrität und -permeabilität (49,50)

Es mehren sich die Hinweise, dass Patienten mit Reizdarmsyndrom eine gesteigerte intestinale Permeabilität aufweisen. Dies wurde in einer aktuellen Studie bestätigt. Darüber hinaus konnten entsprechende Pathomechanismen auf zellulärer Ebene aufgedeckt werden (49).

Kommentar: Reizdarmpatienten weisen eine gestörte Darmfunktion auf, die wir in den letzten Jahren Schritt für Schritt besser verstehen. Hierzu zählt auch die Entdeckung, dass der Darm eine gesteigerte Permeabilität, am ehesten als Ausdruck einer unterschwelligen Entzündung, in Interaktion mit einer gestörten Darmflora und intramuralen Alterationen aufweist (50).

Immunologische Mechanismen (51,52,53)

Auch in diesem Jahr wurden wieder Befunde präsentiert, nach denen Reizdarmpatienten ein aktiviertes enterisches oder auch systemisches Immunsystem aufweisen. In der aktuellen Studie fand sich eine signifikante T-Zell-Aktivierung in Blutproben ebenso wie in Kolonbiopsie-Präparaten in vitro. Bemerkenswerterweise korrelierten diese Veränderungen eng mit der Schwere der Reizdarmsymptome (51).

Eine weitere Studie an 48 Patienten sowie an unterschiedlichen Kontrollpatienten bestätigte im Wesentlichen diese Befunde (53).

Die Analyse von Schleimhautproben bei Reizdarmpatienten zeigte auch eine Vermehrung der Beta-Defensin-2-Spiegel als Hinweis auf eine Aktivierung des Abwehrsystems des Darms bei diesen Patienten (52).

Neuronale Mechanismen (54*)

Werden Kolonbiopsien von Reizdarmpatienten in einem Medium inkubiert, so lösen die gewonnenen Überstände eine überschießende neuronale Aktivität des enterischen Nervensystems in vitro aus. Diese Aktivität korrelierte mit den gemessenen Serotonin-, Histamin- und Tryptasekonzentrationen. Umgekehrt konnte die Aktivierung durch Histamin-Rezeptor-Antagonisten sowie Serotonin-3-Rezeptor-Antagonisten, aber auch Proteaseninhibitoren geblockt werden.

Kommentar: Diese bemerkenswerte Untersuchung zeigt, dass die weiter oben beschriebenen Veränderungen in der Schleimhaut schwerwiegende Veränderungen auch des regulativen enterischen Nervensystems nach sich ziehen, was dann erst zu den bekannten motorischen und sensorischen Veränderungen dieser Patienten führen dürfte. Diese Arbeit schließt experimentell eine wichtige Verständnislücke.

9.5.5 Therapie

9.5.5.1 Ernährung

Low Carb Diet: auch für den Reizdarm gut? (55)

17 Patienten mit mäßig bis schwerem Diarrhoe-prädominantem Reizdarmsyndrom wurden einer speziellen Diät mit weitgehendem Verzicht auf Kohlenhydrate (very low carbohydrate diet; VLCD; 20 g Kohlenhydrate pro Tag) für einen 4-Wochenzeitraum nach einer vorgeschalteten 2-wöchigen Standardkost unterzogen. 13 Patienten vollendeten die Studie. Alle Patienten sprachen auf die Therapie an, 77% berichteten über eine adäquate Besserung in allen 4 VLCD-Wochen. Die Stuhlfrequenz nahm von 2,6±0,8 auf 1,4±0,6 pro Tag ab ($P<0,001$). Die Stuhlkonsistenz verbesserte sich von diarrhoisch zu normal geformt (Bristol Stool Score: 5,3±0,7 auf 3,8±1,2; $P <0,001$). Auch die Schmerz-Scores und die Lebensqualitäts-Scores verbesserten sich signifikant.

Diese Ergebnisse waren unabhängig von dem parallel aufgetretenen Gewichtsverlust.

Kommentar: Verzicht auf Kohlenhydrate (einschließlich Zucker) wird ja durch Heilpraktiker und Alternativmediziner schon öfter mit wechselndem Erfolg propagiert. Die vorliegende Studie, die allerdings durch eine sehr kleine Fallzahl in ihrer Aussage limitiert ist, bietet immerhin einen möglicherweise ermutigenden Hinweis auf ein neues Therapiekonzept, das sicherlich systematisch untersucht werden muss. Insbesondere ist zu bemängeln, dass die Frage des Rezidivs der Symptome nach Wiederaufnahme einer normalen Diät nicht dokumentiert ist. Dies ist deswegen von Bedeutung, weil eine derartige Diät auf Dauer nicht durchgehalten werden kann.

Faserreiche Kost für den Reizdarm? (56)

In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie wurden 250 Patienten mit Reizdarmsyndrom entweder mit jeweils 10 g von Psyllium (lösliche Ballaststoffe; N=85), Kleie (unlösliche Ballaststoffe; N=97) oder Reismehl (Placebo; N=93) behandelt. Der primäre Endpunkt war adäquate Symptombesserung für mindestens 2 Wochen nach jeweils 1,2 und 3 Monaten der Therapie. Kleie unterschied sich nur unwesentlich von Placebo. Demgegenüber schnitt die Psyllium-Gruppe signifikant besser ab. Die Symptomschwere war um 90 Punkte niedriger mit Psyllium, der Rückgang bei Kleie und Placebo betrug 58 bzw. 49 Punkte (P=0,03 im Vergleich mit Psyllium).

Kommentar: Der Zusatz von Ballaststoffen beim Reizdarmsyndrom ist nicht unproblematisch (vgl. Gastro Updates der letzten Jahre). Immerhin bieten lösliche Ballaststoffe (wie auch die in Deutschland verbreiteten Flohsamen-Präparate) die am ehesten vertretbare Alternative.

9.5.5.2 Spasmolytika

Pfefferminzöl (57)

In einer randomisierten doppelblind Placebo-kontrollierten Studie an 90 ambulanten Patienten mit Reizdarmsyndrom wurde der Effekt einer enterisch verkapselten, delayed-release-Pfefferminzöl-Präparation (Colpermin) mit Placebo über einen 8-Wochenzeitraum verglichen. Placebo führte bei 6, Colpermin bei 14 der Patienten zu einer kompletten Beschwerdebefreiung (P<0,001). Insgesamt war auch die Schwere der Schmerzen in den Patienten mit residualen Symptomen in der Colpermin-Gruppe signifikant geringer als unter Placebo. Gleichzeitig war die Lebensqualität signifikant verbessert. Signifikante Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Kommentar: Pfefferminzöl, ein direktes Muskel-Relaxanz, ist etwa ähnlich effektiv wie andere Spasmolytika.

9.5.5.3 Antidepressiva und Psychotherapie

Citalopram ist ineffektiv bei nicht-depressiven Reizdarm-Patienten (58*)

Die Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva beim Reizdarmsyndrom ebenso wie die Metaanalyse liefern widersprüchliche Daten. Ein Grundproblem praktisch aller dieser Studien (und damit auch der Metaanalysen) war, dass die

begleitende Komorbidität (die ja umgekehrt auch Reizdarmsyndrome nach sich ziehen kann) nicht berücksichtigt wurde, sodass die antidepressive Wirkung dieser Substanzen mit einem Effekt auf die Darmsymptomatik verwechselt werden konnte. Dieser „Geburtsfehler" aller dieser Studien wurde in der vorliegenden Arbeit durch den vorherigen Ausschluss aller depressiven Patienten vermieden. Die Teilnehmer erhielten entweder Citalopram, einen SSRI (20 mg für 4 Wochen, dann 40 mg für weitere 4 Wochen) oder Placebo in doppelblinder Form. Die Symptome wurden wöchentlich gemessen. Parallel wurden rektale Barostatmessungen am Anfang und am Ende durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass unter Citalopram die Patienten keine höhere Rate an Symptombefreiung hatten als unter Placebo; im Gegenteil war die Odds Ratio mit 0,8 (0,61 – 0,04) sogar grenzwertig signifikant schlechter als bei Placebo. Keines der spezifischen Symptome, die Lebensqualität oder die Compliance wurde durch Citalopram beeinflusst.

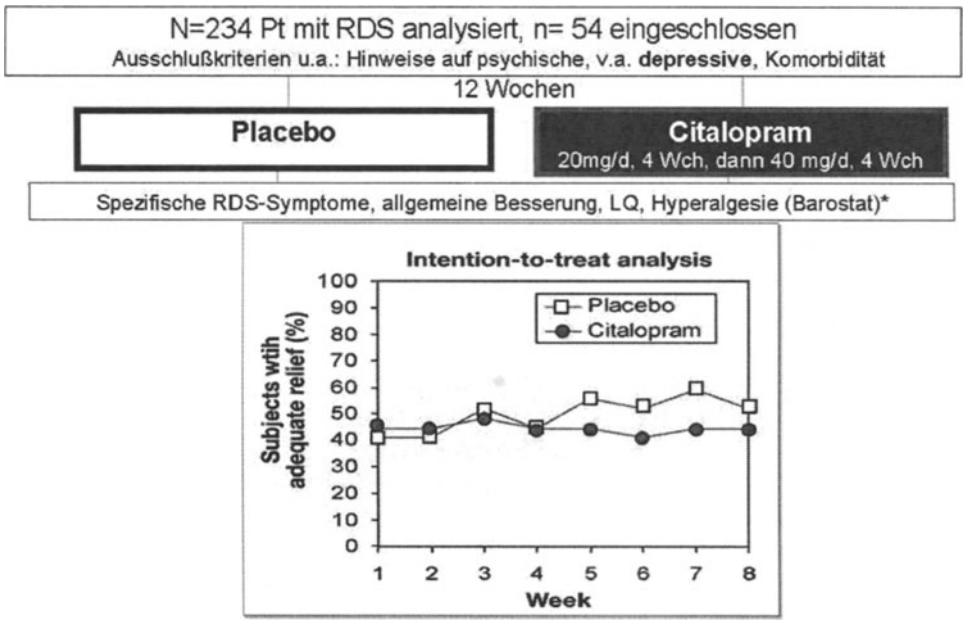


Abb. 5: Citalopram ist ineffektiv bei nicht-depressiven Reizdarm-Patienten. Kein Parameter wurde verbessert. Die OR für eine adäquate Symptombesserung betrug 0.80 [0.6-1.0] (58) - Ladabaum U et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:42–48

Kommentar: Diese bedeutende Studie schließt eine wichtige Argumentationslücke: Antidepressiva vom SSRI-Typ sind bei nicht-depressiven Patienten mit Reizdarmsyndrom vollständig wirkungslos (wenn man die allfälligen Nebenwirkungen, die ja ein erheblicher Anteil der Patienten erfahren, außer Acht lässt).

Antidepressiva vom SSRI-Typ steigern das Risiko einer oberen gastrointestinalen Blutung (59)

Ein weiteres Argument für den vorsichtigen Umgang mit diesen Substanzen ist die Beobachtung aus einer großen Studie an Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung, dass diese signifikant mit dem vorherigen Gebrauch von SSRI assoziiert ist (OR 1,43; 1,09 – 1,89).

Kommentar: SSRI führen zu einer leichten Steigerung des Risikos einer oberen gastrointestinalen Blutung, und zwar unabhängig vom Gebrauch von NSAR. Diese potenzielle Komplikation sollte bei einer Therapieentscheidung bei Reizdarmpatienten in Erwägung gezogen werden.

Johanniskraut fürs Reizdarmsyndrom? (60*)

Johanniskraut wird eingesetzt zur Behandlung der leichten bis mäßig schweren Depression. In einer prospektiven doppelblind Placebo-kontrollierten Studie wurde Johanniskraut bei 70 Patienten mit Reizdarmsyndrom untersucht. Der Symptom-Subtyp war in beiden Behandlungsarmen balanciert. In dieser Studie schnitt Johanniskraut signifikant schlechter ab als Placebo (P=0,03).

Kommentar: Es verdichtet sich immer mehr: Unabhängig davon, welches Antidepressivum benutzt wird, ist dieser Ansatz schlecht bis gar nicht wirksam beim Reizdarmsyndrom, in vielen Fällen sogar schlechter als Placebo. Dies gilt offensichtlich auch für das allseits beliebte Johanniskraut.

Metaanalyse: Wirksamkeit von Antidepressiva und Psychotherapie beim Reizdarmsyndrom (61,62)

Ungeachtet der Jahr um Jahr und auch oben wieder publizierten Studien zur schlechten bzw. fehlenden Wirksamkeit von Antidepressiva beim Reizdarmsyndrom, die auch von einer aktuellen Cochrane-Studie in Arizona bestätigt wird, findet eine vorliegende Metaanalyse aus der Gruppe von Talley et al. einen positiven Effekt von Antidepressiva im Vergleich mit Placebo bei 12 ausgewählten Studien (OR 0,66; 0,57 – 0,78). Bemerkenswerterweise waren (im Widerspruch zu den meisten Originalarbeiten der letzten Jahre) die Effekte für trizyklische Antidepressiva und SSRI identisch. Auch die Analyse von 19 Psychotherapie-Studien ergab einen signifikanten Benefit (OR 0,67; 0,57 – 0,79) (61).

Kommentar: Die Ergebnisse dieser Metaanalyse sind nur von eingeschränktem Wert, weil sie, wie oben dargelegt, auf Studien beruhen, bei denen die depressiven Patienten nicht separat von den nicht-depressiven Patienten analysiert wurden. Der Effekt der Antidepressiva bei nicht-depressiven Patienten auf die Reizdarmsymptome kann hieraus also nicht abgeleitet werden. Dasselbe gilt auch für eine aktuelle randomisierte Studie mit positivem Ergebnis für Imipramin (62).

Cochrane-Metaanalyse: Psychotherapie und Reizdarmsyndrom (63*)

Eine große Metaanalyse an 25 (also um fast die Hälfte mehr Studien als in der o. g. Metaanalyse) erbrachte einen nahezu fehlenden Effekt der Psychotherapie bei Reizdarmpatienten. Marginale Effekte im Vergleich zum Platzieren der Patienten auf die Warteliste waren von klinischer Irrelevanz. Mit Ausnahme einer einzigen Studie waren alle diese Therapien der Placebo-Maßnahme nicht überlegen.

Kommentar: Während Psychotherapie bei entsprechend komorbiden Patienten von Wert sein dürfte, ist ihr genereller therapeutischer Stellenwert bei den meisten Patienten mit Reizdarmsyndrom fraglich.

9.5.5.4 Serotonin-Modulatoren

Prucaloprid (64*)

Eine weitere Phase-III-Studie an 713 Patienten demonstrierte die große Effizienz von Prucaloprid (2 mg oder 4 mg pro Tag) im Vergleich mit Placebo: die Ansprechrate bei Patienten mit schwerer chronischer Obstipation und fehlendem Ansprechen auf übliche Laxantien lag bei 20 bzw. 24% für die beiden Dosierungen, bei Placebo bei unter 10% (P<0,001). Das mühsame Pressen war ebenfalls signifikant reduziert (P<0,05).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Diarrhoe. Schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

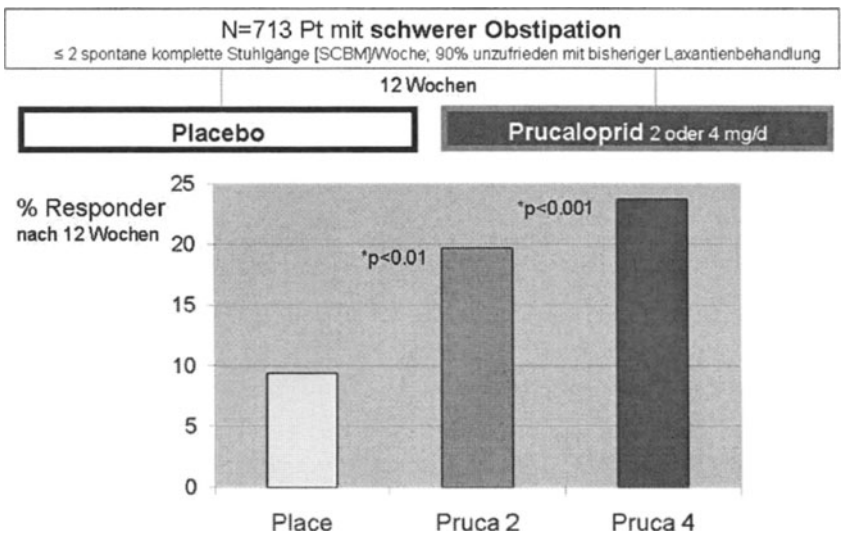


Abb. 6: Der Serotonin-4-Agonist Prucaloprid ist hocheffektiv bei der Behandlung der schweren chronischen Obstipation insbesondere bei Patienten, die mit ihrer bisherigen Laxantientherapie unzufrieden waren (64) - Tack J et al, Gut 2009;58:357-65

Kommentar: Prucaloprid, dessen Markteinführung unter dem Namen Resolor für das Jahr 2010 auch in Deutschland erwartet wird, dürfte eine wertvolle Erweiterung unseres therapeutischen Spektrums bei Patienten mit Obstipationsproblemen bedeuten.

Metaanalyse zu Serotonin-Modulatoren beim Reizdarmsyndrom (65)

Es bestätigen sich die Ergebnisse der bereits in den vergangenen Jahren vorgestellten Metaanalysen auch hier: die Serotonin-3-Rezeptor-Antagonisten Alosetron und Cilansetron sind hoch wirksam beim Diarrhoe-prädominanten Reizdarmsyndrom, der 5-HT(4)-Rezeptor-Agonist Tegaserod beim Obstipations-prädominanten Reizdarmsyndrom.

Kommentar: Keine neuen Erkenntnisse. Tegaserod und Cilansetron sind derzeit ohnehin nicht verfügbar, während Alosetron immerhin zumindest in den USA wieder verstärkt vermarktet wird und auch hier über diesen Weg erhältlich ist (Option bei Patienten mit schwerster, anderweitig intraktablem Diarrhoe-prädominantem Reizdarmsyndrom).

9.5.5.5 Probiotika

Fermentierte Milchprodukte (Lactobazillen und Bifidobakterien) (66)

Eine randomisierte Studie an 74 Reizdarmpatienten mit fermentierten Milchprodukten (Joghurtbakterien sowie Lactobazillen und Bifidobakterien) erbrachte keinen signifikanten Effekt im Vergleich zu Placebo in der Kontrollgruppe.

Kommentar: Derartige Studien waren bisher stets enttäuschend, wohl aufgrund der unzureichenden Bakterienmenge.

Effekt eines Präbiotikums zur Steigerung der Bifidobakterien-Anzahl (67)

Interessant ist eine Beobachtung, bei der 44 Patienten mit Reizdarmsyndrom über 12 Wochen ein Galaktooligosaccharid-Präbiotikum zur gezielten Förderung des Bifidobakterien-Gehalts im Darm verabreicht wurde. Dieser Effekt wurde auch erzielt: die Bifidobakterienzahlen stiegen bei beiden Dosierungen dosisabhängig an ($P<0,001$). Parallel kam es zu einer Beeinflussung der Stuhlkonsistenz ($P<0,05$) und einer Verbesserung von Flatulenz und Blähungen (jeweils $P<0,05$) sowie der Gesamtsymptomatik ($P<0,05$).

Kommentar: Möglicherweise ist das gezielte präbiotische Targeting zur Förderung bestimmter Keime ein vielversprechender und mittlerweile intelligenterer Ansatz als das Verabreichen der Bakterien selbst.

Escherichia coli (DSM17252) (68)

Das E. coli-Produkt Symbioflor 2 erwies sich in einer deutschen Studie an 298 Patienten mit Reizdarmsyndrom dem Placebo signifikant überlegen: Die Ansprechrate betrug 18% vs. 5% ($P<0,001$). Eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik fand sich bei 19% vs. 7% ($P=0,001$).

Kommentar: Möglicherweise stellt auch dieses Präparat eine Ergänzung unserer therapeutischen Möglichkeiten dar.

Wirksamkeit von Probiotika beim Reizdarmsyndrom: Übersichten (69,70)

In zwei Übersichten werden die Probiotika-Studien beim Reizdarmsyndrom zusammengefasst, analysiert und interpretiert. Unvermeidlich werden auch die immer noch eklatanten Verständnislücken und Unklarheiten dargelegt.

9.5.5.6 Akupunktur

Ist Akupunktur wirksam beim Reizdarmsyndrom? (71)

In einer randomisierten Studie an 230 Reizdarmpatienten fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Akupunktur und Scheinakupunktur. Allerdings entwickelten sich beide Gruppen signifikant günstiger als die dritte Kontrollgruppe auf der Warteliste ($P=0,001$), was offenbar dem bekannten Placebo-Effekt durch derartige Intervention entsprechen dürfte (s. auch Gastro Update 2009).

Kommentar: Die intensive Beschäftigung mit einem Patienten, nicht aber die Akupunktur selbst, ist eine günstige adjuvante Therapie beim Reizdarmsyndrom.

9.5.5.7 US-Amerikanische Leitlinien

Die amerikanischen Leitlinien des American College of Gastroenterology wurden publiziert. Sie fassen viele Erkenntnisse zusammen, bleiben aber in einer Reihe von Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie infolge der Unterschiede in den Gesundheitssystemen, aber auch in der Bewertung von zugrundeliegender Evidenz für uns nur von eingeschränktem Wert (72).

Ein weiteres Manko von Leitlinien entsteht nämlich aus den Schwächen der zugrundeliegenden Befunde, vor allem, weil sie sich in letzter Zeit zunehmend auf Metaanalysen verlassen, die ihrerseits oft einfach schlecht und schlampig recherchiert und interpretiert sind. Somit unterliegen auch diese, wie oben bereits mehrfach angedeutet, systematischen Fehlern, was in einer Metaanalyse von Metaanalysen noch einmal herausgearbeitet wurde (73).

9.6 Neue Entwicklungen auf dem Feld der gastrointestinalen Motilität

9.6.1 Oberer Verdauungstrakt

Ghrelin (74,75,76)

Ghrelin ist ein Peptid-Hormon, das ganz besondere Eigenschaften im Hinblick auf seine Rezeptorbindung und seine Wirkungen aufweist. Es ist wahrscheinlich ein immer noch unterschätzter Regulator vieler Funktionen mit einem komplexen Angriffsspektrum im Bereich der Magen- und Dünndarmmotilität, der exokrinen Sekretion, endokriner Funktionen und zentralnervöser Regulationsmechanismen. Seine Wirkungen werden in einer knappen, sehr lesenswerten Übersicht zusammengefasst (74) und in zwei Originalarbeiten bei dyspeptischen Patienten (75,76) illustriert.

9.6.2 Unterer Verdauungstrakt

Mesalazin beim Reizdarmsyndrom (77)

In einer randomisierten doppelblind Placebo-kontrollierten Studie an 20 Patienten mit Reizdarmsyndrom erhielten die Probanden entweder Placebo oder 800 mg Mesalazin 3 x täglich. Der Endpunkt war die Zahl der gesamten kolonischen Immunzellen in Biopsaten am Ende der Behandlung. Sekundäre Endpunkte beinhalteten Inflammationsmarker sowie die Symptome. Mesalazin reduzierte die Immunzellen im Vergleich mit Placebo signifikant (P=0,01). Dieser Effekt war insbesondere korreliert mit der Hemmung der Mastzelldichte (P=0,001). Mesalazin war mit einem verbesserten Allgemeinbefinden korreliert (P=0,04), hatte aber keinen Effekt auf die abdominalen Schmerzen, Blähungen oder Stuhlgewohnheiten.

Kommentar: Mesalazin war zwar nicht überzeugend symptomatisch wirksam, vermochte aber immerhin die mit dem Syndrom assoziierten messbaren Veränderungen in der Schleimhaut zu reduzieren. Unklar ist hierbei allerdings ja weiterhin, ob diese Veränderungen Henne oder Ei des Syndroms darstellen und ob der Therapieansatz überhaupt von therapeutischem Interesse werden kann. Wir werden diese Entwicklung gespannt beobachten.

Linaclotid bei schwerer Verstopfung (78*)

Der Guanylat-Zyklase-C-Rezeptor-Agonist Linaclotid ist hochwirksam bei Patienten mit schwerer Obstipation. Die vorliegende randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie bestätigte diese Ergebnisse bei 42 Patienten mit chronischer Obstipation im Vergleich mit Placebo. Die wöchentliche Stuhlfrequenz stieg signifikant an (die Zunahme lag zwischen 2,2, und 3,2; unter Placebo maximal 1,3). Gleichzeitig wurden die Stühle signifikant weicher (die Abnahme der Stuhlkonsistenz im Bristol Score erreichte zwischen 1,1 und 2,6 (Placebo maximal 0,4). Auch die Notwendigkeit des mühsamen Pressens nahm signifikant ab (alle $p < 0,05$).

Kommentar: Linaclotid, dessen Zulassung in der absehbaren Zukunft erwartet wird, könnte bei schwerer Obstipation eine effektive und gut verträgliche Alternative darstellen.

9.7 Literatur

1. **Keller J, van der Voort I, Pehl C, et al. (Performance and interpretation of esophageal manometry: recommendations of the German societies for neurogastroenterology and motility (DGNM), for digestive and metabolic diseases (DGVS) and for general and visceral surgery (DGAV)). Zeitschrift fur Gastroenterologie 2009;47:830-45.**
2. **Makharia GK, Seith A, Sharma SK, et al. Structural and functional abnormalities in lungs in patients with achalasia. Neurogastroenterol Motil 2009;21:603-8, e20.**
3. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2009;249:45-57.
4. Kilic A, Schuchert MJ, Pennathur A, et al. Long-term outcomes of laparoscopic Heller myotomy for achalasia. Surgery 2009;146:826-31; discussion 31-3.
5. Hocke M, Schone U, Richert H, et al. Every slow-wave impulse is associated with motor activity of the human stomach. American journal of physiology 2009;296:G709-16.
6. Brennan IM, Feltrin KL, Nair NS, et al. Effects of the phases of the menstrual cycle on gastric emptying, glycemia, plasma GLP-1 and insulin, and energy intake in healthy lean women. American journal of physiology 2009;297:G602-10.
7. Keller J, Andresen V, Wolter J, et al. Influence of clinical parameters on the results of 13C-octanoic acid breath tests: examination of different mathematical models in a large patient cohort. Neurogastroenterol Motil 2009;21:1039-e83.
8. Odunsi ST, Camilleri M, Szarka LA, et al. Optimizing analysis of stable isotope breath tests to estimate gastric emptying of solids. Neurogastroenterol Motil 2009;21:706-e38.
9. **Jung HK, Choung RS, Locke GR, 3rd, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. Gastroenterology 2009;136:1225-33.**
10. Keller J, Beglinger C, Holst JJ, et al. Mechanisms of Gastric Emptying Disturbances in Chronic and Acute Inflammation of the Distal Gastrointestinal Tract. American journal of physiology 2009.
11. Arts J, Caenepeel P, Bisschops R, et al. Efficacy of the long-acting repeatable formulation of the somatostatin analogue octreotide in postoperative dumping. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:432-7.
12. Amiot A, Tchikviladze M, Joly F, et al. Frequency of mitochondrial defects in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. Gastroenterology 2009;137:101-9.
13. Amiot A, Joly F, Alves A, et al. Long-term outcome of chronic intestinal pseudo-obstruction adult patients requiring home parenteral nutrition. The American journal of gastroenterology 2009;104:1262-70.
14. **Lindberg G, Iwarzon M, Tornblom H. Clinical features and long-term survival in chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. Scand J Gastroenterol 2009;44:692-9.**
15. **Lindberg G, Tornblom H, Iwarzon M, et al. Full-thickness biopsy findings in chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. Gut 2009;58:1084-90.**
16. **Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. Digestive diseases and sciences 2008;53:1443-54.**
17. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009.
18. Peralta S, Cottone C, Doveri T, et al. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximin. World J Gastroenterol 2009;15:2628-31.
19. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. Expert opinion on investigational drugs 2009;18:349-58.
20. **Spiegel BM, Chey WD, Chang L. Bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: unifying hypothesis or a spurious consequence of proton pump inhibitors? The American journal of gastroenterology 2008;103:2972-6.**
21. Haag S, Senf W, Tagay S, et al. Is there any association between disturbed gastrointestinal visceromotor and sensory function and impaired quality of life in functional dyspepsia? Neurogastroenterol Motil 2009.
22. Ford AC, Marwaha A, Lim A, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Individuals With Dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol 2009.
23. **Ford AC, Ching E, Moayyedi P. Meta-analysis: yield of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia. Alimentary pharmacology & therapeutics 2009;30:28-36.**

24. **Giangreco E, D'Agate C, Barbera C, et al. Prevalence of celiac disease in adult patients with refractory functional dyspepsia: value of routine duodenal biopsy. World J Gastroenterol 2008;14:6948-53.**

25. van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransen GA, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H2-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. Lancet 2009;373:215-25.

26. Braden B, Caspary W, Borner N, et al. Clinical effects of STW 5 (Iberogast) are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. Neurogastroenterol Motil 2009;21:632-8, e25.

27. Ran ZH, Yuan YZ, Li ZS, et al. The efficacy of Combizym in the treatment of Chinese patients with dyspepsia: a multicenter, randomized, placebo-controlled and cross-over study: Shanghai Combizym Clinical Cooperative Group. Journal of digestive diseases 2009;10:41-8.

28. Enck P, Vinson B, Malfertheiner P, et al. The placebo response in functional dyspepsia--reanalysis of trial data. Neurogastroenterol Motil 2009;21:370-7.

29. **Bond B, Quinlan J, Dukes GE, et al. Irritable bowel syndrome: more than abdominal pain and bowel habit abnormalities. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:73-9.**

30. **Ringel Y, Williams RE, Kalilani L, et al. Prevalence, characteristics, and impact of bloating symptoms in patients with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:68-72; quiz 3.**

31. **Accarino A, Perez F, Azpiroz F, et al. Abdominal distention results from caudo-ventral redistribution of contents. Gastroenterology 2009;136:1544-51.**

32. **Villoria A, Azpiroz F, Soldevilla A, et al. Abdominal accommodation: a coordinated adaptation of the abdominal wall to its content. The American journal of gastroenterology 2008;103:2807-15.**

33. **Simren M. Bloating and abdominal distention: not so poorly understood anymore! Gastroenterology 2009;136:1487-90.**

34. Hanevik K, Dizdar V, Langeland N, et al. Development of functional gastrointestinal disorders after Giardia lamblia infection. BMC gastroenterology 2009;9:27.

35. **Jung IS, Kim HS, Park H, et al. The clinical course of postinfectious irritable bowel syndrome: a five-year follow-up study. J Clin Gastroenterol 2009;43:534-40.**

36. **Jellema P, van der Windt DA, Schellevis FG, et al. Systematic review: accuracy of symptom-based criteria for diagnosis of irritable bowel syndrome in primary care. Alimentary pharmacology & therapeutics 2009;30:695-706.**

37. Lembo AJ, Neri B, Tolley J, et al. Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome. Alimentary pharmacology & therapeutics 2009;29:834-42.

38. Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M, et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Alimentary pharmacology & therapeutics 2009;29:765-73.

39. **Ford AC, Chey WD, Talley NJ, et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Archives of internal medicine 2009;169:651-8.**

40. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. The American journal of gastroenterology 2009;104:1587-94.

41. **Wedlake L, A'Hern R, Russell D, et al. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Alimentary pharmacology & therapeutics 2009;30:707-17.**

42. Camilleri M, Nadeau A, Tremaine WJ, et al. Measurement of serum 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one (or 7alphaC4), a surrogate test for bile acid malabsorption in health, ileal disease and irritable bowel syndrome using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Neurogastroenterol Motil 2009;21:734-e43.

43. **Herve S, Beaugerie L, Bouhnik Y, et al. Irritable bowel syndrome is more frequent in patients hospitalized for ischaemic colitis: results of a case-control study. Neurogastroenterol Motil 2009;21:1170-e102.**

44. **Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, et al. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. BMJ (Clinical research ed 2009;339:b2998.**

45. Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, et al. The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicenter study. The American journal of gastroenterology 2008;103:2816-23.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text markiert (*) und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

46. Damman CJ, Surawicz CM. The gut microbiota: a microbial arsenal protecting us from infectious and radiation-induced diarrhea. Gastroenterology 2009;136:722-4.

47. Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. Gastroenterology 2009;136:2015-31.

48. Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME, et al. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. World J Gastroenterol 2009;15:2887-92.

49. Piche T, Barbara G, Aubert P, et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. Gut 2009;58:196-201.

50. Quigley E. Gut permeability in irritable bowel syndrome: more leaks add to slightly inflamed bowel syndrome conspiracy theory. Gastroenterology 2009;137:728-30.

51. Ohman L, Isaksson S, Lindmark AC, et al. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. The American journal of gastroenterology 2009;104:1205-12.

52. Langhorst J, Junge A, Rueffer A, et al. Elevated human beta-defensin-2 levels indicate an activation of the innate immune system in patients with irritable bowel syndrome. The American journal of gastroenterology 2009;104:404-10.

53. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. The American journal of gastroenterology 2009;104:392-400.

54. Buhner S, Li Q, Vignali S, et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2009;137:1425-34.

55. Austin GL, Dalton CB, Hu Y, et al. A very low-carbohydrate diet improves symptoms and quality of life in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:706-8 e1.

56. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. BMJ (Clinical research ed 2009;339:b3154.

57. Merat S, Khalili S, Mostajabi P, et al. The Effect of Enteric-Coated, Delayed-Release Peppermint Oil on Irritable Bowel Syndrome. Digestive diseases and sciences 2009.

58. Ladabaum U, Sharabidze A, Levin TR, et al. Citalopram Is Not Effective Therapy for Nondepressed Patients With Irritable Bowel Syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2009.

59. Targownik LE, Bolton JM, Metge CJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. The American journal of gastroenterology 2009;104:1475-82.

60. Saito YA, Rey E, Almazar-Elder AE, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of St John's Wort for Treating Irritable Bowel Syndrome. The American journal of gastroenterology 2009.

61. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Gut 2009;58:367-78.

62. Abdul-Baki H, El H, II, Elzahabi L, et al. A randomized controlled trial of imipramine in patients with irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2009;15:3636-42.

63. Zijdenbos IL, de Wit NJ, van der Heijden GJ, et al. Psychological treatments for the management of irritable bowel syndrome. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2009:CD006442.

64. Tack J, van Outryve M, Beyens G, et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. Gut 2009;58:357-65.

65. Ford AC, Brandt LJ, Young C, et al. Efficacy of 5-HT3 antagonists and 5-HT4 agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. The American journal of gastroenterology 2009;104:1831-43; quiz 44.

66. Simren M, Ohman L, Olsson J, et al. Clinical trial: the effect of a fermented milk containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome (IBS) - a randomized, double-blind, controlled study. Alimentary pharmacology & therapeutics 2009.

67. Silk DB, Davis A, Vulevic J, et al. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. Alimentary pharmacology & therapeutics 2009;29:508-18.

68. Enck P, Zimmermann K, Menke G, et al. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic E.-coli preparation (DSM17252) compared to placebo. Zeitschrift fur Gastroenterologie 2009;47:209-14.

69. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systematic review. Gut 2008.

70. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, et al. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. The American journal of gastroenterology 2009;104:1033-49; quiz 50.

71. Lembo AJ, Conboy L, Kelley JM, et al. A treatment trial of acupuncture in IBS patients. The American journal of gastroenterology 2009;104:1489-97.

72. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. The American journal of gastroenterology 2009;104 Suppl 1:S1-35.

73. Ford AC, Guyatt GH, Talley NJ, et al. Errors in the Conduct of Systematic Reviews of Pharmacological Interventions for Irritable Bowel Syndrome. The American journal of gastroenterology 2009.

74. Camilleri M, Papathanasopoulos A, Odunsi ST. Actions and therapeutic pathways of ghrelin for gastrointestinal disorders. Nature reviews 2009;6:343-52.

75. Lee KJ, Cha DY, Cheon SJ, et al. Plasma ghrelin levels and their relationship with gastric emptying in patients with dysmotility-like functional dyspepsia. Digestion 2009;80:58-63.

76. Shindo T, Futagami S, Hiratsuka T, et al. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. Digestion 2009;79:65-72.

77. Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. Alimentary pharmacology & therapeutics 2009;30:245-52.

78. **Johnston JM, Kurtz CB, Drossman DA, et al. Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation. The American journal of gastroenterology 2009;104:125-32.**

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text markiert (*) und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

Prof. Dr. Volker Groß



Medizinische Klinik II
Klinikum St. Marien Amberg

Mariahilfbergweg 5–7
92224 Amberg

gross.volker@klinikum-amberg.de
Tel.: +49 (9621) 38-1279
Fax: +49 (9621) 38-1615

Dickdarm

- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)
  - Epidemiologie, Genetik, Klinik
  - Standard- und experimentelle Therapie
- Mikroskopische Colitis
- Infektionserkrankungen
- Gastrointestinale Blutungen (UGI)
- Divertikulose/Divertikulitis
- Anorektale Erkrankungen

10 DICKDARM

10.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
10.1.1 Pathophysiologie
10.1.2 Klinischer Verlauf
10.1.3 Therapie
10.1.3.1 Morbus Crohn
10.1.3.1.1 Akuter Schub
10.1.3.1.2 Komplizierter Verlauf
10.1.3.1.3 Remissionerhaltung
10.1.3.2 Colitis ulcerosa
10.1.3.2.1 Akuter Schub
10.1.3.2.2 Komplizierter Verlauf
10.1.3.2.3 Remissionserhaltung
10.1.3.3 Medikamentensicherheit

10.2 Mikroskopische Colitis

10.3 Morbus Behçet

10.4 Infektionen

10.5 Divertikulose/Divertikulitis

10.6 Kolonischämie

10.7 Literatur

10.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

10.1.1 Pathophysiologie

Einfluss von Suszeptibilitätsgenen auf Erkrankungsrisiko und Erkrankungsschwere des Morbus Crohn (1-3)

Eine holländische Gruppe bestätigte bei 1.684 Patienten mit Morbus Crohn, 1.120 Patienten mit Colitis ulcerosa sowie 1.350 Kontrollpersonen die Assoziation zwischen Morbus Crohn und den folgenden Suszeptibilitätsgenen: NOD2, IBD5, DLG5, ATG16L1 und IL23R. Eine zunehmende Anzahl von Risikoallelen war 1) mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Morbus Crohn assoziiert und 2) mit einer zunehmenden Schwere der Erkrankung (früheres Erkrankungsalter, höhere Operationsfrequenz) (1). Die Untersuchung der NOD2/CARD15-Genvarianten bei 250 Patienten mit Morbus Crohn und perianalen Fisteln zeigte, dass Patienten mit NOD2/CARD15-Varianten schlechter auf eine Antibiotika-Therapie mit Ciprofloxacin oder Metronidazol ansprechen (komplettes Ansprechen 0 % versus 33 %, p = 0,02) (2). Die Untersuchung des Einflusses von 50 Suszeptibilitätsloci auf den Erkrankungsverlauf von 875 Patienten mit Morbus Crohn zeigte eine Assoziation zwischen verschiedenen Gen-Polymorphismen und einem strikturierenden Verlauf sowie der Entwicklung perianaler Fisteln (3).

Kommentar: Aktuelle genetische Untersuchungen bestätigen die bekannten Suszeptibilitätsgene für den Morbus Crohn. Es gelingt zunehmend, Risikoprofile für schwere Verlaufsformen des Morbus Crohn herauszuarbeiten. Bisher haben diese Erkenntnisse jedoch noch keinen Eingang in die klinische Praxis gefunden, zum Beispiel bei der Entscheidung für eine frühe immunsuppressive Therapie.

Suszeptibilitätsgene für die Colitis ulcerosa (4,5)

Für die Colitis ulcerosa gibt es bisher weniger genetische Untersuchungen als für den Morbus Crohn. Eine multizentrische Studie aus Großbritannien (4) untersuchte 29 Suszeptibilitätsloci des Morbus Crohn bei 2.527 Patienten mit Colitis ulcerosa und 4.070 Kontrollpersonen. 9 der getesteten Regionen zeigten auch eine Assoziation mit der Colitis ulcerosa, 20 allerdings nicht.

Eine multinationale Gruppe untersuchte die Assoziation zwischen genetischen Varianten in der Region des IL2/IL21 Locus und der Colitis ulcerosa (5). Dieser Locus auf Chromosom 4q27 ist mit verschiedenen entzündlichen Erkrankungen wie Zöliakie, Typ 1-Diabetes, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes und Psoriasis assoziiert. Die jetzt berichtete Untersuchung zeigt auch eine starke Assoziation dieses Locus mit der Colitis ulcerosa.

Kommentar: Die beiden Untersuchungen belegen eine genetische Verwandtschaft zwischen verschiedenen immunologisch vermittelten Erkrankungen. Die Studie aus Großbritannien zeigt jedoch auch, dass deutliche genetische Unterschiede zwischen dem Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa bestehen.

10.1.2 Klinischer Verlauf

Klinischer Verlauf der Colitis ulcerosa (6)

Die „IBSEN"-Studie ist eine populationsbasierte Kohortenstudie, die unselektierte Patienten mit neu diagnostizierter chronisch entzündlicher Darmerkrankung in Südost-Norwegen erfasste. In einer aktuellen Publikation werden die Daten zum klinischen Verlauf von 423 Patienten mit Colitis ulcerosa während der ersten 10 Erkrankungsjahre publiziert (**6**). Das Mortalitätsrisiko der Patienten war im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht erhöht. Die kumulative Kolektomierate betrug nach 10 Jahren 9,8 % (95 % CI, 7,4 – 12,4 %). Eine ausgedehnte Colitis bei Erstdiagnose sowie eine erhöhte BSG (≥ 30 mm/Stunde) war mit einem erhöhten Kolektomierisiko assoziiert (RR 3,57, 95 % CI, 1,6 – 8,0). Insgesamt zeigten 55 % der Patienten einen Verlauf, der durch eine Remission oder eine geringe Erkrankungsaktivität nach initial hoher Erkrankungsaktivität charakterisiert war; 1 % zeigten eine Zunahme der Erkrankungsaktivität nach initial geringer Aktivität; 6 % zeigten eine chronische Erkrankungsaktivität und 37 % entwickelten einen chronisch intermittierenden Verlauf mit rezidivierenden Schüben. Ein Fünftel der Patienten mit Proctitis oder linksseitiger Colitis entwickelte eine ausgedehnte Colitis. Insgesamt traten bei 83 % der Patienten Erkrankungsrezidive auf; 48 % der Patienten waren jedoch während der letzten 5 Nachbeobachtungsjahre rezidivfrei.

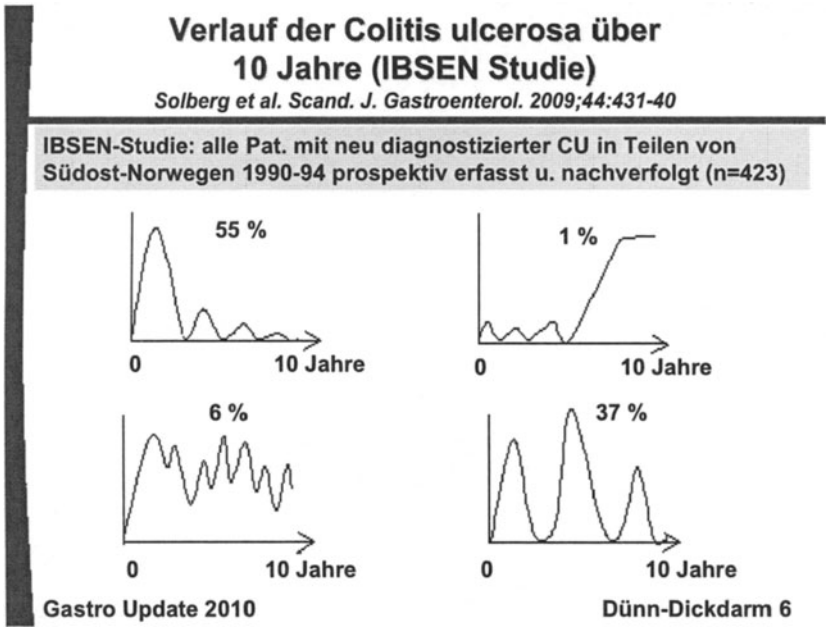


Abb. 1: Klinischer Verlauf der Colitis ulcerosa – nach (**6**) - Solberg et al. Scand. J. Gastroenterol. 2009;44:431-40

Kommentar: Die populationsbasierte Studie mit einer nicht ausgewählten Gruppe von Patienten mit Colitis ulcerosa zeigt, dass die Prognose der Colitis ulcerosa während der ersten 10 Erkrankungsjahre im Allgemeinen günstig ist. Die Kolektomierate ist gering und ein großer Anteil der Patienten befindet sich mit zunehmender Erkrankungsdauer in Remission. Die Studie regt jedoch auch zu der Überlegung an, Patienten mit initial ausgedehnter Colitis ulcerosa und erhöhten Entzündungsmarkern früh immunsuppressiv zu behandeln.

Verlauf des Morbus Crohn über die Zeit (7)

Es existieren verschiedene Klassifikationssysteme für den Morbus Crohn, wie z.B. die Montreal-Klassifikation oder die Wien-Klassifikation. Neben dem Alter bei Diagnosestellung berücksichtigen diese Systeme die Lokalisation der Erkrankung, sowie das Entzündungsmuster.

Klassifikation des Morbus Crohn

		Montreal	Wien
Alter bei Dx	A1	<16 Jahre	<40 Jahre
	A2	17-40 Jahre	>40 Jahre
	A3	>40 Jahre	
Lokalisation	L1	Ileum	Ileum
	L2	Kolon	Kolon
	L3	Ileum + Kolon	Ileum + Kolon
	L4	Oberer GI Trakt	Oberer GI Trakt
Muster	B1	inflammatorisch	inflammatorisch
	B2	strikturierend	strikturierend
	B3	penetrierend	penetrierend
	P	perianal	

Gastro Update 2010 Dünn-Dickdarm

Abb. 2: Klassifikation des Morbus Crohn

Eine neuseeländische Gruppe untersuchte in einer populationsbezogenen Kohorte von 715 Patienten (92% der Patienten der Region) Veränderungen im Phänotyp des Morbus Crohn über eine mediane Zeitdauer von 6,5 Jahren (**7**). In 91 % der Fälle blieb die Erkrankungslokalisation gleich. Während bei Diagnosestellung 71 % der Patienten einen inflammatorischen Phänotyp aufwiesen und nur 17 % einen strikturierenden und 10 % einen penetrierenden, wiesen nach 10 Jahren nur noch 44 % einen inflammatorischen Phänotyp auf, jedoch 31 % einen strikturierenden und 25 % einen penetrierenden. Patienten mit Dünndarmbeteiligung hatten ein höheres Risiko für die Entwicklung eines komplizierten Verlaufs des Morbus Crohn als Patienten mit ausschließlichem Kolonbefall. Eine perianale Erkrankung war ein starker Prädiktor für die Entwicklung eines komplizierten Verlaufs.

Kommentar: Patienten mit Morbus Crohn entwickeln über die Jahre in einem substanziellen Prozentsatz Komplikationen (Strikturen, Fisteln, Abszesse). Der perianale Befall ist ein starker Prädiktor für die Entwicklung eines komplizierten Verlaufs. Es ist daher zu diskutieren, diese Patienten bereits frühzeitig immunsuppressiv zu behandeln.

Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und Colitis-assoziiertem kolorektalem Karzinom (8)

Patienten mit Colitis ulcerosa oder Colitis Crohn haben ein erhöhtes kolorektales Karzinomrisiko. Eine Gruppe aus Oslo untersuchte den Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und dem Zeitintervall bis zum Auftreten eines Colitis-assoziierten kolorektalen Karzinoms (8). Von 67

Patienten mit Colitis-assoziiertem kolorektalem Karzinom (61 Patienten mit Colitis ulcerosa, 6 Patienten mit Morbus Crohn; einschließlich 12 Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis) entwickelten 12 % ein Karzinom innerhalb von 10 Jahren nach Beginn der Colitis-Symptomatik und 21 % innerhalb von 10 Jahren nach Erstdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Das mittlere Intervall zwischen Symptombeginn und Karzinomdiagnose betrug 20 Jahre. Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis waren bei Beginn der Colitis signifikant jünger als Patienten ohne primär sklerosierende Cholangitis (19 Jahre versus 29 Jahre), das Intervall bis zur Diagnose des Karzinoms war jedoch zwischen Patienten mit und ohne primär sklerosierende Cholangitis nicht signifikant verschieden (17 Jahre versus 20 Jahre). Das Intervall zwischen Symptombeginn und Karzinom-Diagnose wurde nicht durch die Familienanamnese oder die medikamentöse Therapie vor Auftreten des Karzinoms beeinflusst.

Kommentar: Die norwegische Studie belegt ähnlich wie eine im letzten Jahr referierte holländische Studie (Lutgens et al. Gut 2008; 57: 1246-1251), dass ca. ein Fünftel der Karzinome früher als 10 Jahre nach Diagnosestellung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung auftreten. Es ist daher ein früherer Beginn der Überwachungsuntersuchungen zu diskutieren.

10.1.3 Therapie

10.1.3.1 Morbus Crohn

10.1.3.1.1 Akuter Schub

Für die Behandlung des akuten entzündlichen Schubes des Morbus Crohn gelten unverändert die DGVS-Leitlinien, die im letztjährigen Gastro-Update ausführlich dargestellt wurden (Hoffmann et al. Z Gastroenterol 2008; 46: 1094 -1146). Für Patienten mit Ileozökalbefall und leichter Entzündungsaktivität wird orales Budesonid als Therapie der Wahl empfohlen. Für Patienten mit hoher Entzündungsaktivität bei Ileozökalbefall, sowie für Patienten mit mäßiger bis schwerer Entzündungsaktivität und Morbus Crohn in anderer Lokalisation wird primär eine Therapie mit systemisch wirkenden Glucocorticoiden empfohlen. Bei inkomplettem Ansprechen sollten zusätzlich Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin als Immunsuppressiva eingesetzt werden. Bei Unverträglichkeit bzw. Nebenwirkungen von Azathioprin/6-Mercaptopurin kommt Methotrexat in Frage. Bei Nicht-Ansprechen auf Glucocorticoide und Immunsuppressiva, bzw. bei Nebenwirkungen dieser Therapie werden Anti-TNF-Antikörper empfohlen. Bei hoher Krankheitsaktivität trotz adäquater Steroiddosis oder bei Kontraindikationen für systemisch wirksame Glucocorticoide können Anti-TNF-Antikörper auch primär eingesetzt werden. Die Leitlinien empfehlen daher die Behandlung des akuten Crohn-Schubes nach dem sogenannten Step-up-Prinzip.

Die Frage, ob nach Versagen einer konventionellen Therapie die Remissions-induktion mit Azathioprin, einem Anti-TNF-Antikörper oder der Kombination von Azathioprin plus einem Anti-TNF-Antikörper vorzuziehen ist, wird in den Leitlinien nicht beantwortet.

Wie gut ist nach Versagen einer konventionellen Induktionstherapie die Remissionsinduktion mit Azathioprin, Infliximab oder der Kombination von Azathioprin plus Infliximab? (9)

Diese Frage wurde in der sogenannten SONIC-Studie untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie wurden bisher erst in Abstract-Form berichtet, sie sollen aufgrund der Bedeutung der Studie jedoch bereits jetzt dargestellt werden (9). Patienten mit Morbus Crohn und Versagen einer vorausgehenden Therapie wurden randomisiert doppelblind mit Azathioprin (2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag) plus Placeboinfusion (n = 170), oder Infliximab (5 mg/kg Körpergewicht in Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen) plus Placebotabletten (n = 169) oder mit Azathioprin plus Infliximab (n = 169) behandelt. Primärer Studienendpunkt war die glucocorticoidfreie Remission in Woche 26 und 50. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3 dargestellt. Mit der Kombinationstherapie wurden in Woche 26 und 50 signifikant höhere steroidfreie Remissionsraten erreicht als mit der Infliximab-Monotherapie, die wiederum signifikant wirksamer war als die Azathioprin-Monotherapie.

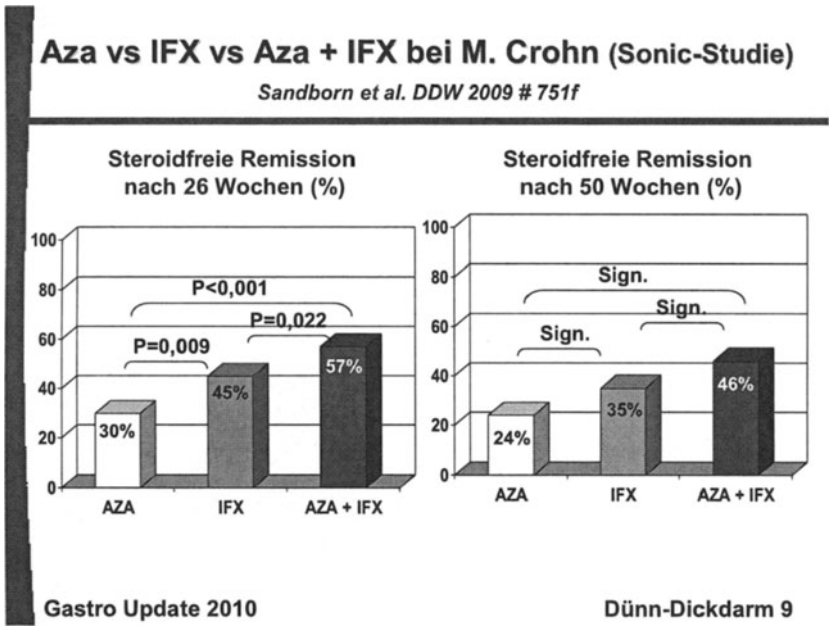


Abb. 3: Langzeitverlauf des Morbus Crohn unter Azathioprin, Infliximab oder Azathioprin plus Infliximab – nach (9) - Sandborn et al. DDW 2009 # 751f

Kommentar: Die Daten der SONIC-Studie zeigen, dass bei Patienten mit mäßig bis schwer aktivem Morbus Crohn und Versagen einer Vortherapie eine kombinierte Immunsuppression mit Infliximab plus Azathioprin initial und auch langfristig wirksamer ist als eine Monotherapie. Es drängt sich natürlich die Frage auf, ob angesichts des Nutzen-Risiko-Verhältnisse alle in Frage kommenden Patienten primär eine immunsuppressive Kombinationstherapie erhalten sollten oder nur diejenigen, bei denen das erste Immunsuppressivum nicht ausreichend wirksam ist. Ferner schließt sich daran die Frage an, wie lange eine kombinierte Immunsuppression aufrecht erhalten werden muss, bzw. wann welcher Kombinationspartner wieder abgesetzt werden kann, ohne dass es zu einem erhöhten Rückfallrisiko kommt. Dieser Punkt wird im Kapitel Remissionserhaltung weiter ausgeführt.

10.1.3.1.2 Komplizierter Verlauf

Die aktuellen DGVS-Leitlinien betrachten Azathioprin als Medikament der Wahl zur Behandlung komplizierter Verläufe des Morbus Crohn, insbesondere zur Behandlung des steroidabhängigen und steroidrefraktären Verlaufs. Wenn kein Ansprechen auf die konventionelle immunsuppressive Therapie erfolgt und keine Operationsindikation vorliegt, wird eine Behandlung mit Anti-TNF-Antikörpern als indiziert erachtet. Daher sind Daten zur langfristigen Therapie mit Anti-TNF-Antikörpern wichtig.

Wie ist der langfristige Therapieeffekt von Infliximab? (**10**,11)

Aus dem Universitätsklinikum Leuven werden die langfristigen Ergebnisse von 614 konsekutiven mit Infliximab behandelten Crohn-Patienten berichtet (**10**). Die Patienten wurden im Median 55 Monate nachbeobachtet. Initial sprachen 89 % der Patienten auf Infliximab an. Von diesen Respondern wurden 63 % langfristig mit Infliximab behandelt. Bei 68 % dieser Patienten wurde die Behandlung bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit fortgeführt und bei 32 % gestoppt, während der Patient in Remission war. 13 % der Patienten mussten Infliximab aufgrund von Nebenwirkungen beenden, 22 % wegen Wirksamkeitsverlust. Die jährliche Drop-out Rate betrug 10,7% (episodische Infliximabgabe) bzw. 7,1% (regelmäßige Infliximabgabe).

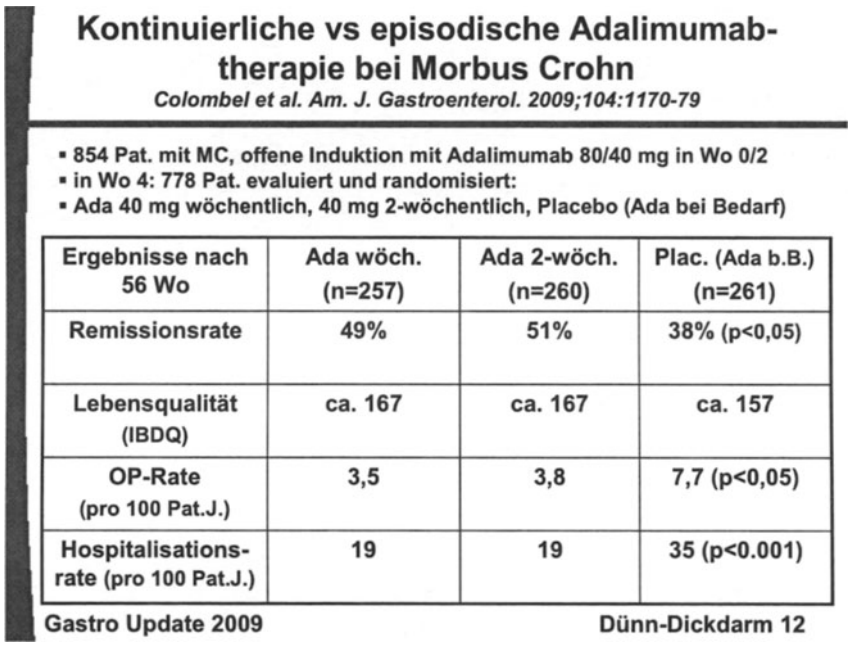
In einer Meta-Analyse der Daten von 16 Studien wurde der Wirksamkeitsverlust von Infliximab bei längerfristiger Behandlung untersucht (11). In die Meta-Analyse gingen die Daten von 2.236 Patienten ein, von denen die Mehrzahl 3 Induktionsdosen (Woche 0, 2, 6) gefolgt von einer Erhaltungstherapie alle 8 Wochen erhielten. Im Mittel trat pro Jahr bei 13% der Patienten ein Wirksamkeitsverlust ein.

Kommentar: Die Erfahrung eines großen Zentrums sowie die Meta-Analyse zeigen, dass Infliximab in einem hohen Prozentsatz der Patienten längerfristig wirksam ist und ca. 10 % der Patienten pro Jahr einen Wirksamkeitsverlust erleiden.

Ist die kontinuierliche Behandlung mit Adalimumab wirksamer als eine Strategie der Remissionsinduktion gefolgt von erneuter Adalimumab-Gabe im Falle einer klinischen Verschlechterung? (**12**)

Diese Frage wurde in der CHARM-Studie untersucht (**12**). Patienten mit mäßig bis schwer aktivem Morbus Crohn erhielten eine offene Induktionstherapie mit Adalimumab (80 mg in Woche 0, 40 mg in Woche 2). In Woche 4 wurden insgesamt 778 Patienten in 3 Behandlungsgruppen randomisiert: Gruppe 1: Placebogabe nach initialer Induktionstherapie, Gruppe 2: kontinuierliche Erhaltungstherapie mit 40 mg Adalimumab jede 2. Woche, Gruppe 3: kontinuierliche Erhaltungstherapie mit 40 mg Adalimumab wöchentlich. Nach 12 Wochen konnten alle Patienten mit klinischer Verschlechterung oder Nicht-Ansprechen erneut offen 40 mg Adalimumab jede 2. Woche erhalten, bei weiterem Nicht-Ansprechen konnten sie 40 mg Adalimumab wöchentlich erhalten. In der Primärpublikation der Studie waren nur die Ergebnisse der Patienten berichtet worden, die nach 4 Wochen ein Ansprechen auf Adalimumab (Abnahme des CDAI um mindestens 70 Punkte) gezeigt hatten und weiter im verblindeten Therapiearm verblieben waren. In der jetzt vorliegende Publikation werden die Daten aller randomisierten Patienten im Rahmen einer Intention-to-treat-Analyse berichtet. Die beiden Gruppen mit

kontinuierlicher Adalimumab-Behandlung zeigten bezüglich der Erkrankungsaktivität, der klinischen Remissionsrate, der Anzahl von Rezidiven, der Lebensqualität, der Operationsrate sowie der Hospitalisationsrate günstigere Ergebnisse als die Placebogruppe. Nach 56 Wochen waren in den beiden Adalimumab-Erhaltungstherapiegruppen mehr Patienten in klinischer Remission (51 % bei 14tägiger Gabe, 49 % bei wöchentlicher Gabe) als in der Placebogruppe (38 %, $p < 0,05$).



Kontinuierliche vs episodische Adalimumab-therapie bei Morbus Crohn

Colombel et al. Am. J. Gastroenterol. 2009;104:1170-79

- 854 Pat. mit MC, offene Induktion mit Adalimumab 80/40 mg in Wo 0/2
- in Wo 4: 778 Pat. evaluiert und randomisiert:
- Ada 40 mg wöchentlich, 40 mg 2-wöchentlich, Placebo (Ada bei Bedarf)

Ergebnisse nach 56 Wo	Ada wöch. (n=257)	Ada 2-wöch. (n=260)	Plac. (Ada b.B.) (n=261)
Remissionsrate	49%	51%	38% (p<0,05)
Lebensqualität (IBDQ)	ca. 167	ca. 167	ca. 157
OP-Rate (pro 100 Pat.J.)	3,5	3,8	7,7 (p<0,05)
Hospitalisations-rate (pro 100 Pat.J.)	19	19	35 (p<0.001)

Gastro Update 2009 Dünn-Dickdarm 12

Abb. 4: Kontinuierliche vs episodische Adalimumabtherapie bei Morbus Crohn – nach (**12**) - Colombel et al. Am. J. Gastroenterol. 2009;104:1170-79

Kommentar: Bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn ist die kontinuierliche Behandlung mit Adalimumab wirksamer als eine Strategie der Remissionsinduktion gefolgt von erneuter Adalimumab-Gabe im Falle einer klinischen Verschlechterung.

Erfahrungen mit Adalimumab in der klinischen Praxis (13,**14**)

Im Rahmen einer landesweiten Erhebung wurden in Schottland die Daten von 98 Crohn-Patienten erfasst, die innerhalb einer 4-Jahres-Periode (2004 bis 2008) mit Adalimumab behandelt worden waren (13). 88 Patienten (90 %) hatten zuvor Infliximab erhalten, 29 (33 %) waren primäre Infliximab-Nonresponder, 33 (33 %) waren glucocorticoidabhängig, 47 (48 %) waren gegenüber den meisten immunsuppressiven Vortherapien intolerant oder refraktär. Nach einem Jahr waren insgesamt 60 % der mit Adalimumab behandelten Patienten in klinischer Remission. Bei 30 % musste nach einem Jahr, bei 55 % nach zwei Jahren das Dosierungsintervall auf wöchentliche Gaben verkürzt werden. Insgesamt entwickelten 30 Patienten (30 %) Komplikationen: 8 schwere nicht-tödliche Komplikationen (8 %), zwei tödliche Komplikationen (2 %) - eine Sepsis nach Perforation und ein fortgeschrittenes kolorektales Karzinom.

Eine belgische Gruppe publizierte ihre Erfahrungen zur Therapie von 168 Crohn-Patienten mit Adalimumab (**14**). Alle Patienten hatten zuvor auf Infliximab angesprochen und im Verlauf einen Wirksamkeitsverlust oder eine

Unverträglichkeit entwickelt. Nach 4 bzw. 12 Wochen zeigten 71 % bzw. 67 % der Patienten ein Ansprechen auf Adalimumab. Langfristig hatten 62 % der Patienten einen dauerhaften klinischen Benefit bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (median 20 Monate). In der Langzeitbehandlung benötigten 65 % der Patienten eine Reduktion des Dosierungsintervalls auf 40 mg wöchentlich. 60 Patienten (39 %) stoppten Adalimumab wegen Wirksamkeitsverlust. Patienten, die die Therapie wegen Wirksamkeitsverlust beendeten, hatten signifikant niedrigere Adalimumab-Serumtalspiegel als Patienten, die die Therapie erfolgreich fortsetzten.

Kommentar: Die beiden Arbeiten belegen die Wirksamkeit von Adalimumab in der langfristigen Behandlung von Crohn-Patienten nach Versagen vorausgegangener immunsuppressiver Therapien einschließlich Infliximab. Langfristig profitieren ca. zwei Drittel der Patienten von der Behandlung. Die therapie- und erkrankungsassoziierten Risiken dieser Patienten sind natürlich zu beachten. Regelmäßige ärztliche Kontrollen sind daher erforderlich.

Wirksamkeit und Sicherheit von Certolizumab Pegol (15)

Certolizumab stellt einen weiteren Anti-TNFα-Blocker dar. Während Infliximab ein chimärer monoklonaler Anti-TNF-Antikörper ist und Adalimumab ein humaner monoklonaler Anti-TNF-Antikörper, handelt es sich bei Certolizumab um ein pegyliertes Fab-Fragment. Shao et al. (15) analysierten im Rahmen einer Meta-Analyse unter Verwendung der Daten von 3 Studien, die insgesamt 1.040 Patienten eingeschlossen hatten, die Wirksamkeit und Sicherheit von Certolizumab Pegol beim Morbus Crohn. Certolizumab war bezüglich der Remissionsinduktion (RR 1,95) sowie der Induktion einer Response (RR 1,36) signifikant wirksamer als Placebo. In der PRECISE 2-Studie waren nach 26 Wochen 48 % der Patienten der Certolizumab-Gruppe im Vergleich zu 29 % der Patienten der Placebogruppe ($p < 0,001$) in klinischer Remission. In einer offenen Weiterbehandlungsstudie (PRECISE 3) zeigten nach 80 Wochen über 80 % der Responder weiterhin ein deutliches Ansprechen. Die aus verschiedenen kontrollierten Studien extrahierten Sicherheitsdaten zeigten, dass Certolizumab das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Infektionen nicht erhöhte.

Kommentar: Die Meta-Analyse belegt die Wirksamkeit von Certolizumab Pegol bei Patienten mit Morbus Crohn. Die Wirksamkeit scheint ähnlich wie die der anderen Anti-TNF-Agenzien zu sein, wenngleich keine direkten vergleichenden Studien vorliegen. Certolizumab Pegol ist aktuell in manchen Ländern (z. B. USA, Schweiz) zugelassen, eine Zulassung durch die europäische Zulassungsbehörde (EMEA) erfolgte bisher jedoch noch nicht.

Gibt es alternative Immunsuppressiva? (16)

Ergänzend zu den bereits früher publizierten kleinen Fallserien zur Cyclophosphamid Puls-Therapie bei Patienten mit refraktärem Morbus Crohn wurde nun eine erneute Pilotstudie publiziert (16). 15 Patienten mit steroidrefraktärem ($n = 13$) oder steroidabhängigem ($n = 2$) Morbus Crohn erhielten 2 bis 6 (median 3) monatliche Puls-Therapien mit 750 mg Cyclophosphamid. 11 Patienten erhielten gleichzeitig andere Immunsuppressiva (Azathioprin/6-Mercaptopurin $n = 9$, Methotrexat $n = 2$). 13/15 Patienten (87 %) sprachen auf die Cyclophosphamid Puls-Therapie an (CDAI-Abfall um mindestens 100 Punkte). 10 Patienten (67 %) erreichten nach 8 Wochen eine klinische

Remission (CDAI < 150). 8 Patienten (54 %) erreichten eine steroidfreie Remission. 8 Remissionen dauerten über 16 Monate (median 4 – 40 Monate) an. Bei 3 Patienten heilten Arthritis, Erythema nodosum und Episkleritis komplett ab. Die Cyclophosphamid Puls-Therapie wurde von allen Patienten gut vertragen.

Kommentar: Die Cyclophosphamid Puls-Therapie stellt eine potenziell attraktive Therapievariante für Patienten mit refraktärem Morbus Crohn dar. Leider existieren dazu außer wenigen kleinen Fallserien und der jetzt berichteten Pilotstudie keine gut kontrollierten Daten.

Gibt es neue Daten zur Fisteltherapie? (17,**18**)

Für die Behandlung von Crohn-Fisteln kommen in der Primärtherapie in erster Linie Metronidazol oder Ciprofloxacin als Antibiotika in Frage. Nun liegt erstmalig eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie zum Vergleich von Ciprofloxacin mit Metronidazol vor (17). 25 Patienten mit Morbus Crohn und aktiv sezernierenden perianalen Fisteln erhielten randomisiert 2 x 500 mg Ciprofloxacin (n=10), 2 x 500 mg Metronidazol (n=7) oder 2x täglich Placebo (n=8) über 10 Wochen. Primärer Studienendpunkt war die Remission (definiert als Verschluss aller Fisteln) in Woche 10. Ferner wurde das Ansprechen (Verschluss von mindestens 50 % der drainierenden Fisteln) erfasst. In Woche 10 waren 3 Patienten der Ciprofloxacin-Gruppe, kein Patient der Metronidazol-Gruppe und 1 Patient der Placebo-Gruppe in Remission. Ein Ansprechen zeigten 4 Patienten der Ciprofloxacin-Gruppe, 1 Patient der Metronidazol-Gruppe und 1 Patient der Placebo-Gruppe. Die Studie wurde von 1 Patient der Ciprofloxacin-Gruppe, 5 Patienten der Metronidazol-Gruppe und 1 Patient der Placebo-Gruppe vorzeitig abgebrochen. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden nicht registriert.

Kommentar: Ciprofloxacin ist in dieser kleinen randomisierten Studie zur Behandlung perianaler Crohnfisteln Metronidazol bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit überlegen. Insgesamt sind jedoch die Ansprechraten auch mit Ciprofloxacin unbefriedigend.

Für eine dauerhaft erfolgreiche Fistelbehandlung werden Immunsuppressiva benötigt. In erster Linie kommen Azathioprin/6-Mercaptopurin, in zweiter Linie Methotrexat in Frage. Die Wirksamkeit des Anti-TNF-Antikörpers Infliximab in der Fistelbehandlung ist gut belegt. Durch eine Subgruppenauswertung von Patienten der CHARM-Studie mit sezernierenden Fisteln konnte nun auch die Wirksamkeit von Adalimumab belegt werden (**18**). Von 815 in die CHARM-Studie aufgenommenen Patienten hatten 117 eine sezernierende Fistel. Alle Patienten erhielten eine offene Induktionsbehandlung mit Adalimumab (80 mg in Woche 0, 40 mg in Woche 2). Daran schloss sich eine randomisierte Therapiephase mit Adalimumab (40 mg wöchentlich oder 2wöchentlich [n = 70] oder Placebo [n = 47]) an. Nach 4 Wochen betrug die Fistelheilungsrate 16 %. Nach 56 Wochen betrug die Fistelheilungsrate in der Adalimumab-Gruppe 33 %,in der Placebo-Gruppe 13 %. Von 31 Patienten, die in Woche 56 eine Fistelheilung aufwiesen, persistierte bei 28 (90 %) die Fistelheilung während eines weiteren Jahres Adalimumabtherapie.

Kommentar: Die CHARM-Studie belegt die Wirksamkeit von Adalimumab bei der Behandlung von Patienten mit Crohn-Fisteln. Die langfristige Fistelheilungsrate ist allerdings relativ niedrig. Es gilt daher nach wie vor, dass sich

das Fistelleiden durch konservative Maßnahmen häufig nur bessern lässt, eine definitive Ausheilung jedoch meist operative Maßnahmen erfordert. Daher sollten alle Crohn-Patienten mit Fistelproblematik von Beginn an interdisziplinär gastroenterologisch und chirurgisch betreut werden.

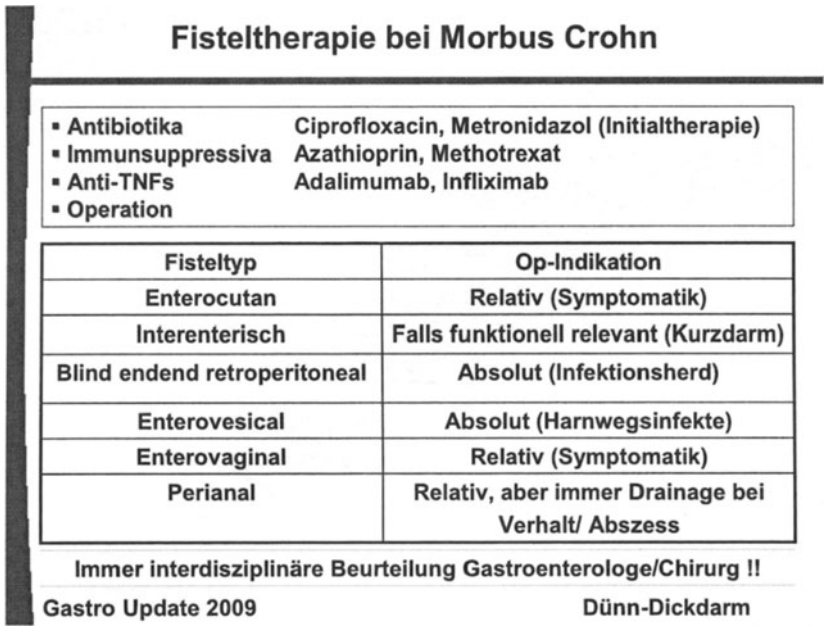


Abb. 5: Therapiemöglichkeiten bei Crohn-Fisteln

10.1.3.1.3 Remissionerhaltung

Die DGVS-Leitlinien empfehlen keine remissionserhaltende Therapie für alle Patienten mit Morbus Crohn. Für die Entscheidung zu einer remissionserhaltenden Therapie sind somit der individuelle Krankheitsverlauf, das spezielle Risikoprofil und die Patientenpräferenz von Bedeutung. Bei Patienten mit vorausgegangenem ausgedehntem oder akutem Schub sowie bei wiederholten Schüben ist eine remissionserhaltende Therapie indiziert. Medikament der ersten Wahl zur Remissionserhaltung ist Azathioprin (Tagesdosis 2 – 2,5 mg/kg Körpergewicht) beziehungsweise 6-Mercaptopurin (Tagesdosis 1 – 1,5 mg/kg Körpergewicht). Bei Azathioprin-Unverträglichkeit (oder Azathioprin-Versagen?) kann Methotrexat (Dosierung 15 mg/Woche) zum Einsatz kommen. Bei Versagen der konventionellen Immunsuppressiva können nach Ausschluss einer operativen Indikation die Anti-TNF-Antikörper Infliximab (Infusionen in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht in 8-wöchigen Intervallen) oder Adalimumab (40 mg subkutan in 2-wöchigen Intervallen) zur Remissionserhaltung eingesetzt werden.

Wie lange ist eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin sinnvoll bzw. wann kann Azathioprin wieder abgesetzt werden? (**19**)

Die französische Studiengruppe GETAID hatte bereits früher eine randomisierte kontrollierte Studie zum Absetzen von Azathioprin bei Patienten durchgeführt, die mindestens 42 Monate lang mit Azathioprin in Remission gewesen waren (Lémann et al. Gastroenterology 2005; 128: 1812 – 1818). Die 18-Monats-Rezidivrate betrug in einer Gruppe von 40 Patienten, die Azathioprin fortsetzten 8 %, in einer Gruppe von 43 Patienten, die Placebo erhielten 21 %. In der jetzt vorliegenden Arbeit (**19**) wurden Patienten, die im

Rahmen der randomisierten Studie Azathioprin abgesetzt hatten, und Patienten, die nach Ende der kontrollierten Studie im Verum-Arm Azathioprin beendet hatten (insgesamt 66 Patienten) über 54,5 Monate (median) nachbeobachtet. Innerhalb dieser Nachbeobachtungszeit hatten 32/66 Patienten ein Crohn-Rezidiv. Die Rezidivwahrscheinlichkeit betrug 1, 3 und 5 Jahre nach Absetzen von Azathioprin 14 %, 53 % und 63 %. Von 23 Patienten, die erneut mit Azathioprin behandelt wurden, erreichten 22 erneut eine Remission.

Kommentar: Die französische Studie zeigt, dass selbst Patienten, die sich in längerfristiger (42 bis 60 Monate) Remission unter Azathioprin befinden, nach Absetzen von Azathioprin während der folgenden 3 bis 5 Jahre in einem hohen Prozentsatz ein Rezidiv erleiden. Die Empfehlung, Azathioprin mindestens 4 Jahre lang zu geben, wird damit relativiert. Wahrscheinlich ist es sinnvoller, Patienten, die auf Azathioprin gut ansprechen und Azathioprin gut vertragen, längerfristig oder dauerhaft mit Azathioprin zu behandeln.

Lässt sich eine kombinierte immunsuppressive Therapie (Azathioprin plus Infliximab) bei bestehender Remission ohne Nachteil deeskalieren? (**20**,21)

Eine belgische Gruppe untersuchte 80 Patienten mit Morbus Crohn, die unter einer kombinierten Immunsuppression mit Infliximab und Azathioprin seit mindestens 6 Monaten in Remission waren (**20**). Bei der Hälfte der Patienten wurde Azathioprin gestoppt, bei der anderen Hälfte wurde die kombinierte Immunsuppression fortgeführt. Nach 2 Jahren unterschieden sich die beiden Gruppen im Endergebnis nicht. In beiden Gruppen hatten gleich viele Patienten ein Rezidiv (40 % bzw. 35 %) und gleich viele Patienten eine Mukosaheilung.

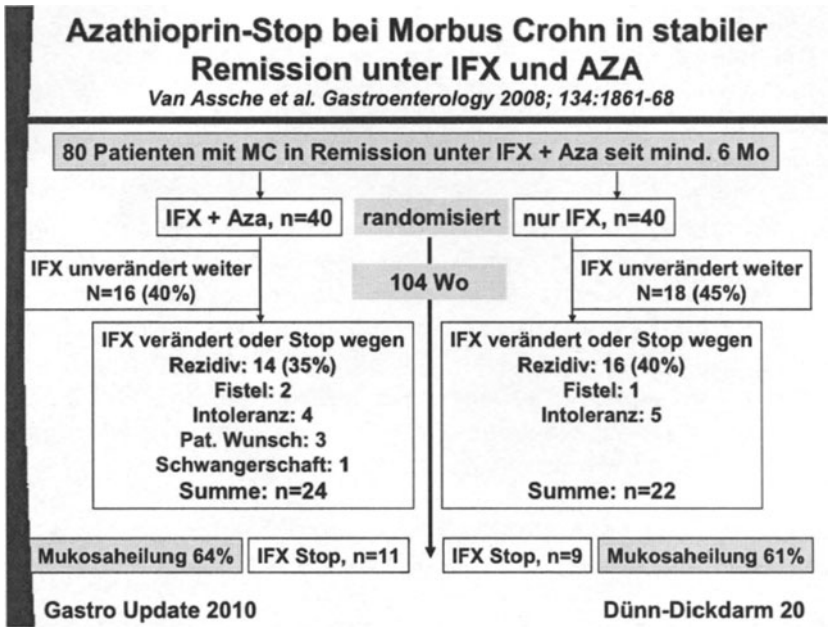


Abb. 6: Effekt der Beendigung von Azathioprin bei Patienten mit Morbus Crohn unter mindestens 6monatiger Remission unter Infliximab plus Azathioprin – nach (**20**) - Van Assche et al. Gastroenterology 2008; 134:1861-68

Eine französische Gruppe beendete bei Patienten, die unter einer kombinierten Therapie mit Infliximab plus Azathioprin seit mindestens 6 Monaten in

klinischer Remission waren, Infliximab und führte Azathioprin weiter. Die Daten sind bisher nur in Abstract-Form publiziert, sollen aufgrund der Bedeutung hier jedoch vorgestellt werden (21). Nach 6 Monaten waren noch 79 %, nach 12 Monaten noch 56 % und nach 18 Monaten noch 50 % der Patienten in Remission. Patienten, die beim Absetzen von Infliximab ein normales CRP aufwiesen und in endoskopischer Remission waren, hatten eine Rezidivrate von 17 % pro Jahr. Risikofaktoren für ein Rezidiv waren Rauchen, eine CRP-Erhöhung sowie das Vorhandensein endoskopischer Läsionen beim Absetzen von Infliximab. Patienten, die im Fall eines Rezidivs erneut mit Infliximab behandelt wurden, erreichten nach einem Monat jedoch erneut in 93 % eine Remission.

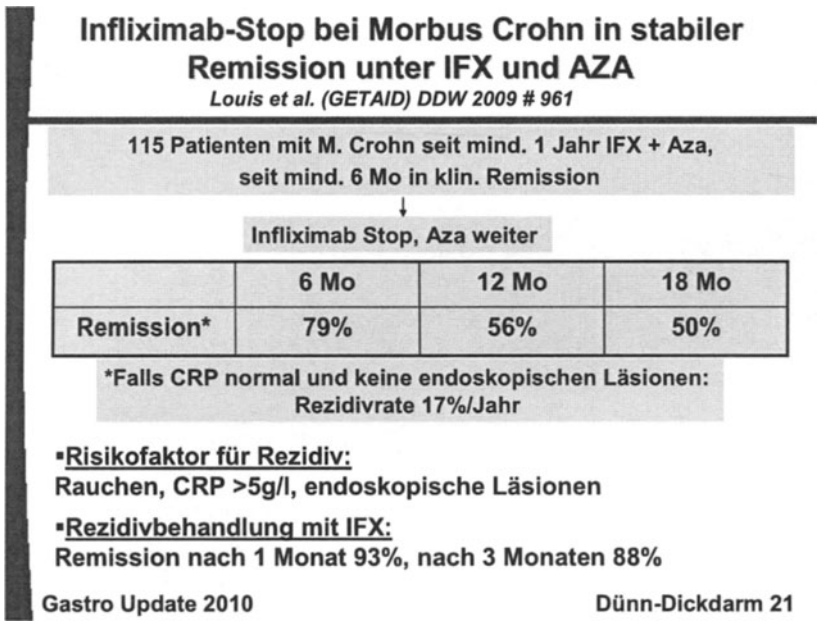


Abb. 7: Effekt der Beendigung von Infliximab bei Patienten mit Morbus Crohn unter mindestens 6monatiger Remission unter Infliximab plus Azathioprin – nach (21) - Louis et al. (GETAID) DDW 2009 # 961

Kommentar: Die beiden Arbeiten belegen, dass nach halbjähriger stabiler Remission unter einer kombinierten Immunsuppression mit einem Anti-TNF-Antikörper plus Azathioprin entweder Azathioprin oder – im Fall einer endoskopischen Remission – der Anti-TNF Antikörper beendet werden können. Somit kommt der endoskopischen Remission ein hoher Stellenwert für die Entscheidung bezüglich des weiteren therapeutischen Vorgehens zu. Die früher aufgestellte Forderung, lediglich die klinische Remission als Entscheidungskriterium zu wählen, kann somit nicht aufrechterhalten werden.

10.1.3.2 Colitis ulcerosa

10.1.3.2.1 Akuter Schub

Behandlung der linksseitigen Colitis ulcerosa mit Mesalazin-Schaum versus Mesalazin-Klysmen (22)

Bei der distalen Colitis ulcerosa stellt die rektale Mesalazin-Behandlung eine wirksame Therapie zur Remissionsinduktion dar. Es gibt verschiedene rektale Darreichungsformen von Mesalazin: Zäpfchen, Klysmen sowie

Schaumpräparate. Für verschiedene Mesalazin-Schaumpräparate war bereits früher eine zu Klysmen vergleichbare Wirksamkeit gezeigt worden. Cortot und Kollegen untersuchten im Rahmen einer Nicht-Unterlegenheitsstudie ein neues Mesalazin-Schaumpräparat (1 g/80 ml) (22). 375 Patienten mit leicht bis mäßig aktiver Colitis ulcerosa erhielten randomisiert untersucherverblindet Mesalazin-Schaum (1 g/80 ml/Tag) oder Mesalazin-Klysmen (1 g/100 ml/Tag) über 4 Wochen. Zum Studienende erreichten mit Mesalazin-Schaum 68 % der Patienten und mit Mesalazin-Klysmen 73 % der Patienten (per Protokoll-Gruppen) eine klinische Remission. Obwohl nicht für alle Endpunkte definitionsgemäß die Nicht-Unterlegenheit des Schaumpräparates im Vergleich zum Klysma belegt werden konnte, waren jedoch beide Präparate in den meisten Endpunkten gleich wirksam.

Kommentar: Die jetzt berichtete Studie zeigt, ähnlich wie frühere Studien mit anderen Mesalazin-Schaumpräparaten eine vergleichbare Wirksamkeit von Mesalazin-Schaum und Mesalazin-Klysmen. Mesalazin-Schaum stellt daher für Patienten mit leicht bis mäßig aktiver Proktitis und Proktosigmoitis ulcerosa eine therapeutische Alternative zu Mesalazin-Klysmen dar.

Für die ausgedehnte leicht bis mäßig aktive Colitis ulcerosa ist orales Mesalazin die Therapie der Wahl, eventuell ergänzt durch die rektale Mesalazin-Gabe. Es existieren verschiedene orale Mesalazin-Präparate. Eine neue Darreichungsform ist MMX-Mesalazin. Zwei bereits früher berichtete placebokontrollierte Phase-III-Studien hatten die Wirksamkeit dieses neuen Mesalazin-Präparates gezeigt (Lichtenstein et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 95 – 102; Kamm et al. Gastroenterology 2007; 132: 66 – 75).

Ergänzende Informationen zur Wirksamkeit von MMX-Mesalazin (23,24)

Lichtenstein et al. führten Subgruppenanalysen unter Zugrundelegung der Daten der oben genannten Phase-III-Studien mit MMX-Mesalazin durch (23). Es zeigte sich, dass MMX-Mesalazin unabhängig von der Erkrankungsausdehnung, der Schwere der leicht bis mäßig aktiven Colitis ulcerosa, sowie dem Geschlecht wirksamer als Placebo war. Interessanterweise waren die Remissionsraten bei Frauen in allen Behandlungsgruppen höher als bei Männern. Patienten mit vorausgegangener niedrig dosierter (<2 g/Tag) Mesalazin-Therapie erreichten nur mit 4,8 g Mesalazin/Tag eine signifikant erhöhte Remissionsrate.

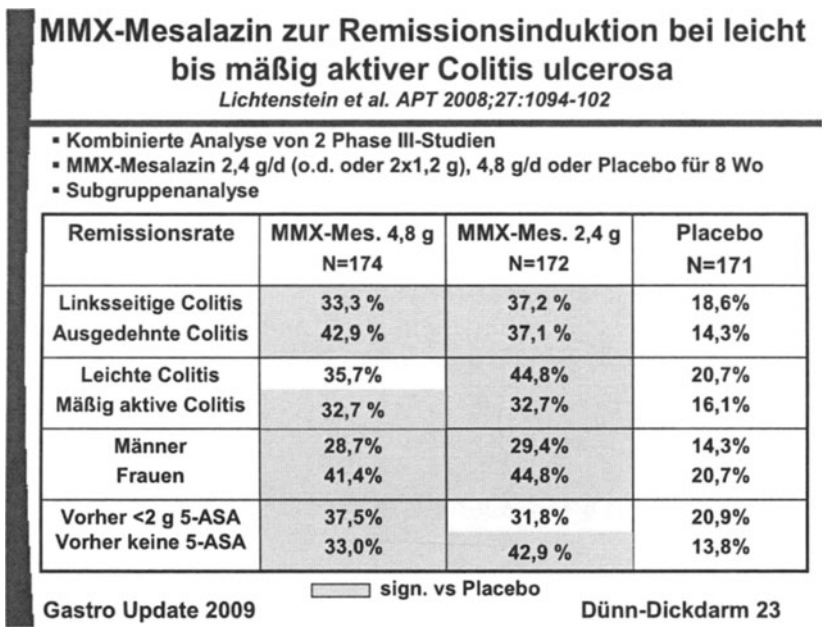


Abb. 8: Wirksamkeit von MMX-Mesalazin bei leicht bis mäßig aktiver Colitis ulcerosa. Subgruppenauswertung klinischer Studien - nach (23) - Lichtenstein et al. APT 2008;27: 1094-102

Kamm et al. (24) untersuchten, ob Patienten der oben zitierten zwei Phase-III-Studien, die nach 8wöchiger Behandlung keine Remission erreicht hatten, während einer weiteren 8wöchigen Behandlung mit hoch dosiertem (2 x 2,4 g/Tag) MMX-Mesalazin eine Remission erreichen. Von 304 Patienten, die in diese offene Weiterbehandlungsstudie eingeschlossen wurden, erreichten nach 8 Wochen 59,5 % eine klinische Remission.

Kommentar: Die beiden Arbeiten belegen die Wirksamkeit von MMX-Mesalazin bei der leicht bis mäßig aktiven Colitis ulcerosa. Die Subgruppenanalyse zeigt, dass MMX-Mesalazin unabhängig von der Erkrankungsausdehnung wirksam ist. Ähnliche Daten konnten von Kruis et al. (Gut 2009; 58: 233 – 240) mit oralem Mesalazin-Granulat erzielt werden. Patienten mit proximaler und distaler Erkrankungsausdehnung hatten in dieser Studie vergleichbar hohe Remissionsraten erreicht. Diese Arbeit war bereits im letztjährigen Gastro-Update referiert worden.

Die offene Weiterbehandlungstudie mit hoch dosiertem MMX-Mesalazin zeigt, dass durch eine länger dauernde und hoch dosierte Meslazintherapie ein Teil der Patienten mit Colitis ulcerosa, die initial auf Mesalazin nicht ansprechen, mit Mesalazin doch in Remission gebracht werden können. Allerdings wird man in der Praxis nicht 8 Wochen warten, bis man die Therapie eskaliert.

Sind Probiotika bei der Remissionsinduktion der Colitis ulcerosa wirksam? (25)

Während für die Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa der Wert einer probiotischen Therapie (E. coli Nissle 1917) belegt wurde, existieren bisher keine kontrollierten Studien zur Remissionsinduktion mit einem Probiotikum. Eine in Neu-Delhi (Indien) durchgeführte placebokontrollierte randomisierte Studie testete das Probiotikum VSL#3 bezüglich der Remissionsinduktion bei Patienten mit leicht bis mäßig aktiver Colitis ulcerosa. VSL#3 war bisher bei Patienten mit Pouchitis als wirksam getestet worden. Patienten mit Colitis

ulcerosa erhielten 3,6 x 10^{12} CFU VSL#3 (n = 77) oder Placebo (n = 70) zweimal täglich über 12 Wochen. Primärer Studienendpunkt war eine Abnahme des UCDAI um mindestens 50 % nach 6 Wochen. Dieses Studienziel wurde von 32,5 % der Patienten der VSL#3-Gruppe und von 10 % der Patienten der Placebogruppe (p = 0,001) erreicht. Nach 12 Wochen (sekundäres Studienziel) waren 42,9 % der Patienten der VSL#3-Gruppe und 15,7 % der Patienten der Placebogruppe (p < 0,001) in klinischer Remission.

Kommentar: Die Studie belegt eine Wirksamkeit von VSL#3 bei Patienten mit leicht bis mäßig aktiver Colitis ulcerosa. Eine multizentrische, konfirmatorische Phase-III-Studie erscheint wünschenswert.

10.1.3.2.2 Komplizierter Verlauf

Wirksamkeit von Azathioprin und 6-Mercaptopurin (26)

Die aktuellen DGVS-Leitlinien sowie die ECCO-Leitlinien empfehlen bei Patienten mit chronisch aktiver Colitis ulcerosa Azathioprin/6-Mercaptopurin als primäres Immunsuppressivum. Die Datenlage zur Thiopurin-Therapie ist bei der Colitis ulcerosa allerdings deutlich schwächer als beim Morbus Crohn. Gisbert et al. (**26**) führten daher eine systematische Analyse klinischer Studien durch, in denen Azathioprin/6-Mercaptopurin zur Remissionsinduktion und/oder Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa eingesetzt wurden. Sie konnten 30 unkontrollierte Studien mit insgesamt 1.632 Patienten sowie 7 kontrollierte Studien (4 mit Daten zur Remissionsinduktion, 6 mit Daten zur Remissionserhaltung) identifizieren. In den unkontrollierten Studien wurde eine mittlere Remissionsinduktionsrate von 65 % und eine mittlere Remissionserhaltungsrate von 60 % berichtet. In den 4 kontrollierten Studien zur Remissionsinduktion betrug die mittlere Wirksamkeit von Azathioprin/6-Mercaptopurin 73 %, von Placebo bzw. Aminosalicylaten als Vergleichssubstanz 64 % (OR 1,59, 95 % CI, 0,59 – 4,29). In 6 Remissionserhaltungsstudien betrug die mittlere Wirksamkeit von Azathioprin/6-Mercaptopurin 60 %, von Placebo bzw. Aminosalicylaten als Vergleichssubstanz 37 % (OR 2,56, 95 % CI, 1,51 – 4,32). Wurden nur Studien berücksichtigt, in denen Azathioprin/6-Mercaptopurin mit Placebo verglichen wurde, betrug die absolute Risikoreduktion 23 %, die NNT zur Vermeidung eines Rezidivs 5.

Kommentar: Die systematische Studienzusammenfassung einschließlich der Meta-Analyse kontrollierter Studien belegt, dass Thiopurine (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) bei der Colitis ulcerosa im Rahmen der Remissionserhaltung wirksam sind. Die kontrollierten Studien zur Remissionsinduktion zeigten keinen signifikanten Vorteil, allerdings wurden hier zum Teil auch Aminosalicylate als Vergleichssubstanzen eingesetzt, so dass die berichteten Daten nicht als Beleg dafür gewertet werden können, dass Azathioprin/6-Mercaptopurin bezüglich der Remissionsinduktion nicht wirksam ist.

Reduziert Infliximab die Kolektomierate? (27,28)

In zwei großen randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studien (ACT-1 und ACT-2) war die Wirksamkeit von Infliximab bei Patienten mit mäßig bis schwer aktiver Colitis ulcerosa gezeigt worden. Insgesamt erhielten 728 Patienten Placebo oder Infliximab (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) in Woche 0, 2 und 6 und dann alle 8 Wochen bis Woche 46 (ACT-1) oder Woche 22 (ACT-2). Die Originaldaten wurden in 2005 publiziert (Rutgeerts et al. NEJM

2005; 353: 2462 – 2476). Sandborn et al. (**27**) berichten nun eine Auswertung dieser Studiendaten bezüglich der Kolektomieraten. Die kumulative Kolektomierate über 54 Wochen betrug in der Infliximabgruppe 10%, in der Placebogruppe 17% (p=0,02) Im Vergleich zu Placebo hatten die mit Infliximab behandelten Patienten eine niedrigere Hospitalisationsrate (20 versus 40 pro 100 Patientenjahre, p = 0,003), sowie eine niedrigere Gesamtoperationsrate (21 versus 34 pro 100 Patientenjahre, p = 0,03).

Die zusammenfassten Daten von 6 englischen Behandlungszentren (28) ergaben für 38 mit Infliximab behandelte Patienten mit Colitis ulcerosa über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 16,8 Monaten eine Kolektomierate von 18,4 %. Dies entspricht ca. 14 Operationen pro 100 Patientenjahre.

Kommentar: Die Auswertung der kontrollierten Studien ACT-1 und ACT-2 bezüglich der Kolektomierate belegt die Wirksamkeit der längerfristigen Infliximab-Behandlung. Beide Arbeiten kommen unabhängig voneinander zu ähnlichen Kolektomieraten unter Infliximab.

Wirksamkeit von Tacrolimus bei Colitis ulcerosa (29,30)

Für Tacrolimus existieren eine Reihe von Fallserien sowie eine randomisierte kontrollierte Studie zur Remissionsinduktion bei Colitis ulcerosa (Ogata et al. Gut 2006; 55: 1255 – 1262). Aus Japan wird nun eine weitere kleine Fallserie berichtet (29). 27 Patienten mit refraktärer Colitis ulcerosa erhielten Tacrolimus zur Remissionsinduktion (Zielblutspiegel 10 – 15 ng/ml) und danach zur Remissionserhaltung (Zielblutspiegel 5 – 10 ng/ml). Innerhalb von 30 Tagen erreichten 19/27 Patienten (70,4 %) eine Remission und 21 (77,8 %) ein Ansprechen. Das errechnete kolektomiefreie Überleben betrug nach 65 Monaten 62,3 %. Bei 18/19 Patienten konnten Steroide reduziert oder abgesetzt werden. Als unerwünschte Ereignisse wurden Tremor (25,9 %), Nierenfunktionsverschlechterung (18,5 %), Infektionen (14,8 %), Flush (11,1 %), Hyperkaliämie (7,4 %), Kopfschmerzen (7,4 %), Bauchschmerzen (7,4 %) und Übelkeit (3,7 %) berichtet.

Van Dieren et al. (30) verwendeten Tacrolimus topisch bei Patienten mit refraktärer linksseitiger Colitis oder Proktitis. 19 Patienten erhielten entweder Einläufe mit 2 – 4 mg Tacrolimus oder Zäpfchen mit 2 mg Tacrolimus über 4 Wochen. Die mittleren Blut-Tacrolimus-Spiegel betrugen mit den Einläufen 2,5 ng/ml und mit den Zäpfchen 0,7 ng/ml. 13/19 Patienten zeigten nach 4 Wochen eine klinische Besserung.

Kommentar: Die beiden Arbeiten zeigen eine Wirksamkeit von Tacrolimus bei Patienten mit refraktärer Colitis ulcerosa. Die lokale Applikation bei Patienten mit distaler refraktärer Colitis erscheint attraktiv, da nur geringe systemische Tacrolimusspiegel erreicht werden, die keine wesentliche immunsuppressive Wirkung haben. Leider steht ein kommerziell verfügbares topisches Präparat nicht zur Verfügung. Die Autoren hatten Klysmen und Zäpfchen selbst aus dem Material von Tacrolimus-Kapseln hergestellt.

10.1.3.2.3 Remissionserhaltung

Mesalazin stellt das Medikament der Wahl zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa dar.

Welchen Einfluss hat die Non-Adhärenz auf die Häufigkeit und Kosten von Colitis ulcerosa-Schüben? (31)

Higgins et al. (31) untersuchten im Rahmen einer systematischen Übersicht den Einfluss der Mesalazin-Non-Adhärenz auf die Inzidenz von Colitis-Rezidiven, sowie die Behandlungskosten. Es konnten nur zwei prospektive Studien gefunden werden, in denen der Einfluss der Mesalazin-Adhärenz auf die Häufigkeit von Colitis-Schüben untersucht wurde. In einer ersten kleinen Pilotstudie hatten 0/16 adhärenten Patienten ein Colitis-Rezidiv, jedoch 3/6 non-adhärenten Patienten. In der zweiten größeren Studie hatten nach 12 Monaten 6/54 (11,1 %) adhärenten Patienten und 13/32 (40,6 %) non-adhärenten Patienten ein Colitis-Rezidiv. Obwohl die direkten Medikamentenkosten bei den adhärenten Patienten höher waren, waren die Gesamtbehandlungskosten jedoch um 12,5 % niedriger.

Kommentar: Die vorliegenden Daten sprechen dafür, dass die Non-Adhärenz in der Remissionserhaltungstherapie der Colitis ulcerosa ein wichtiges Problem darstellt. Strategien zur Verbesserung der Adhärenz sind daher wünschenswert.

Ist die einmal tägliche Gabe von Mesalazin bei der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa wirksam? (32)

Eine Strategie zur Verbesserung der Adhärenz kann die einmal tägliche Medikamentengabe sein. Im Rahmen einer multizentrischen randomisierten einfach-blinden Studie wurde die Wirksamkeit von 1 x 2 g Mesalazin pro Tag versus 2 x 1 g Mesalazin pro Tag für die Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa getestet (**32**). In der 1 x 2 g Mesalazin-Gruppe (n = 175) waren nach einem Jahr 70,9 %, in der 2 x 1 g Mesalazin-Gruppe (n = 187) 58,9 % der Patienten in Remission (p = 0,024). Dies belegt nicht nur die Nicht-Unterlegenheit, sondern die Überlegenheit der einmal täglichen Gabe des in der Studie verwendeten Mesalazin-Präparats (Pentasa).

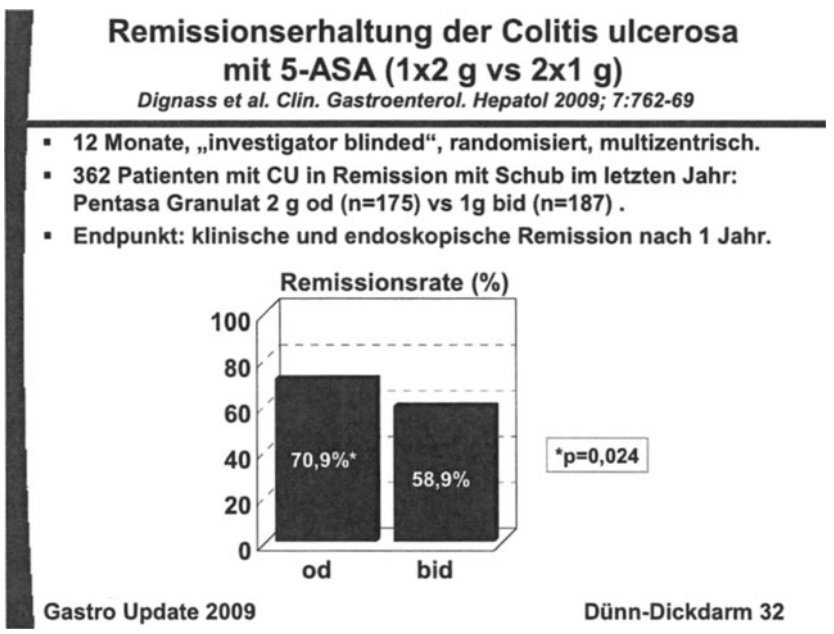


Abb. 9: Remissionserhalt der Colitis ulcerosa mit Mesalazin: 1x2 g vs. 2x1 g pro Tag – nach (**32**) - Dignass et al. Clin. Gastroenterol. Hepatol 2009; 7:762-69

Kommentar: Die einmal tägliche Gabe von Mesalazin ist nicht nur für die Remissionsinduktion sondern auch für die Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa geeignet. Die Wirksamkeit der einmal täglichen Mesalazin-Gabe zur Remissionserhaltung wurde bereits früher für MMX-Mesalazin (Kamm et al. Gut 2008; 57: 893 – 902) gezeigt, sowie kürzlich für Mesalazin-Granulat 1 x 1,5 g (Zakko et al. DDW 2009; Abstract T1202, Lichtenstein et al. DDW 2009; Abstract T1204).

Führt auch eine Remissionserhaltungstherapie mit Thiopurinen zu einer Reduktion des kolorektalen Karzinomrisikos? (33)

Epidemiologische Studien weisen auf eine Reduktion des kolorektalen Karzinomrisikos durch eine Remissionserhaltungstherapie mit Mesalazin hin, wenngleich es auch Arbeiten gibt, die keinen Effekt nachweisen können. Ob eine langfristige Thiopurin-Therapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa das kolorektale Karzinomrisiko reduziert, war bisher nicht bekannt. Diese Frage wurde im Rahmen der CESAME-Studie an einer nationalen französischen Kohorte von 19.486 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (davon 40 % mit Colitis ulcerosa oder Colitis indeterminata) untersucht. Die Daten wurden bisher erst als Abstract publiziert (33). Für Patienten mit langjähriger (> 10 Jahre) und ausgedehnter (> 50 % des Colons befallen) Colitis hatte die Thiopurin-Therapie einen protektiven Effekt: HR 0,28 (95 % CI, 0,1 – 0,9).

Kommentar: Die große französische Kohortenstudie belegt zum ersten Mal, dass eine langfristige Therapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin bei Patienten mit langjähriger ausgedehnter Colitis ulcerosa das kolorektale Karzinomrisiko signifikant reduziert.

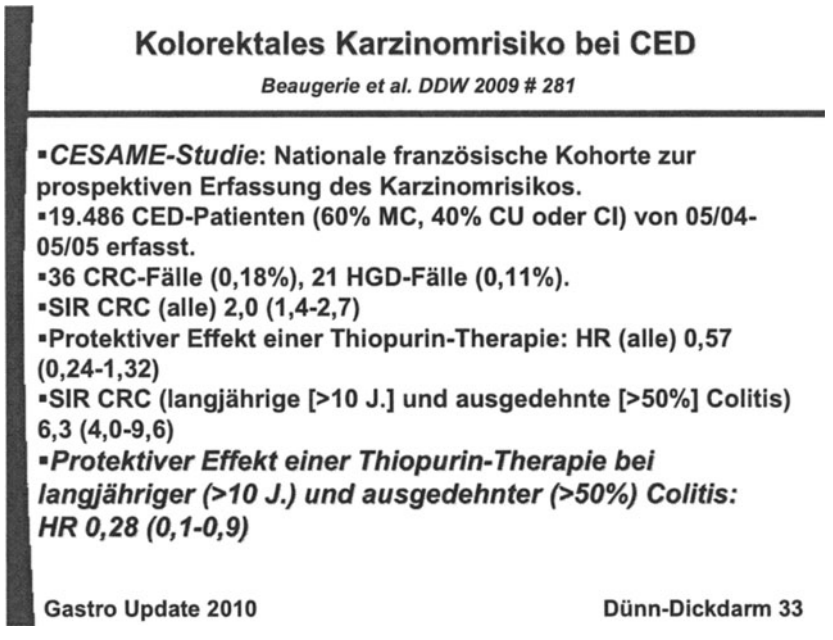


Abb. 10: Kolorektales Karzinomrisiko in einer großen Patientenkohorte; Effekt der Thiopurintherapie – nach (33) - Beaugerie et al. DDW 2009 # 281

10.1.3.3 Medikamentensicherheit

Angesichts des zunehmenden Einsatzes von Immunsuppressiva zur Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung gewinnt die Frage der Medikamentensicherheit zunehmend an Bedeutung.

Wann tritt bei Patienten unter Thiopurin-Therapie eine Myelosuppression auf? (34)

Azathioprin/6-Mercaptopurin ist das Immunsuppressivum der Wahl zur langfristigen Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung. Lewis und Kollegen untersuchten in einer Kohorte von 1.997 Patienten, bei denen eine Thiopurin-Behandlung begonnen wurde, wann erstmalig eine Myelosuppression auftritt (**34**). Die Inzidenz schwerer Leukopenien (<1.000 Leukozyten/µl) betrug in den Wochen 0 bis 8 0,16/100 Patientenmonate, in den Wochen 9 bis 24 0,00/100 Patientenmonate und nach Woche 26 0,01/100 Patientenmonate. Die Inzidenz schwerer Neutropenien (< 1.000/µl) betrug innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen 0,51/100 Patientenmonate, die Inzidenz schwerer Thrombopenien (< 20.000/µl) 0,08/100 Patientenmonate. Die mediane Dauer bis zur Entwicklung einer schweren Leukopenie beziehungsweise Neutropenie betrug während der ersten 8 Behandlungswochen 13 bzw. 14 Tage.

Kommentar: Während der ersten 8 Behandlungswochen mit Thiopurinen ist die Inzidenz einer schweren Myelosuppression erhöht. Dies rechtfertigt Blutbildkontrollen in zweiwöchigen Abständen. Danach ist die Inzidenz niedriger, so dass Blutbildkontrollen weniger häufig erfolgen müssen, jedoch nicht entfallen können.

Sicherheit von Adalimumab (35)

Burmester et al. analysierten die Sicherheitsdaten zu Adalimumab aus 36 klinischen Studien mit Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis, Morbus Crohn und juveniler idiopathischer Arthritis (**35**). Insgesamt wurden in diesen Studien 19.041 Patienten behandelt. In der Gruppe mit Morbus Crohn (2.228 Patienten) betrug die Rate schwerer Infektionen 5,18/100 Patientenjahre (Tuberkulose 0,13/100 Patientenjahre, opportunistische Infektionen 0,08/100 Patientenjahre), die Rate von Lymphomen 0,08/100 Patientenjahre, die Rate anderer Tumoren 0,46/100 Patientenjahre, die Rate demyelinisierender Erkrankungen 0,13/100 Patientenjahre, die Rate eines Lupus-ähnlichen Syndroms 0,04/100 Patientenjahre. Die häufigste opportunistische Infektion war eine orale Candidiasis. Schwere opportunistische Infektionen waren am häufigsten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Bei Patienten mit Morbus Crohn fanden sich nur zwei Fälle schwerer opportunistischer Infektionen (1 Nocardiose, 1 Coccidioidomycose). In allen Patientengruppen zusammen trat nur ein Fall einer Pneumocystis carinii-Infektion auf.

Kommentar: Die Studienübersicht zeigt, dass die langfristige Adalimumab-Therapie relativ sicher ist. Am häufigsten treten schwere Infektionen auf, opportunistische Infektionen sind allerdings selten.

Langfristige Sicherheit von Infliximab (36,**37**,38,39)

Lichtenstein et al. stellten die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu Infliximab aus 4 kontrollierten klinischen Studien (ACCENT I, ACCENT II, ACT-1 und ACT-2) zusammen (36). Hier sollen nur die Sicherheitsdaten Berücksichtigung finden. In allen Studien hatten fast 40 % der Patienten zusätzlich zu Infliximab weitere Immunsuppressiva erhalten. Die Rate von Infektionen (44,1 % versus 44,5 %) und die Rate schwerer Infektionen (3,7 % versus 3,2 %) war unabhängig davon, ob die Patienten zusätzliche Immunsuppressiva erhielten oder nicht.

In drei Kohortenstudien aus Leuven, Belgien, Edinburgh, UK und den Niederlanden wurde die langfristige Sicherheit von Infliximab in der klinischen Praxis dargestellt. Die belgische Gruppe (**37**) verglich Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden (n = 734) mit Patienten, die kein Infliximab erhielten (n = 666). In der Infliximab-Gruppe entwickelten 13 % der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse, in der Kontrollgruppe 19 % (nicht signifikanter Unterschied). Zwischen beiden Gruppen zeigten sich keine Unterschiede bezüglich Mortalität, Malignomrate und Infektionsrate. Zwei mit Infliximab behandelte Patienten, die bei der Eingangsuntersuchung einen negativen Hauttest hatten, entwickelten eine Tuberkulose, während keiner von 16 Patienten mit einem positiven Hauttest unter einer Chemoprophylaxe eine Tuberkulose entwickelte. Die häufigsten Nebenwirkungen der Infliximab-Therapie waren Hautausschläge einschließlich psoriasiforme Läsionen bei 20 % der Patienten. Die schottische Gruppe (38) beobachtete bei 207 Patienten unter Infliximab 6 Malignome, 6 Fälle mit Verdacht auf eine demyelinisierende Erkrankung (3 bestätigt), 36 schwere Infektionen, 13,4 % Infusionsreaktionen (19 akute [4 schwer], 8 verzögerte [3 schwer]). Die niederländische Gruppe (39) verfolgte 147 Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden. In dieser Gruppe erfolgten 21 Krankenhausaufenthalte wegen schwerer Infektionen in wahrscheinlichem Zusammenhang mit Infliximab. 9 Patienten entwickelten während des Beobachtungszeitraums von insgesamt 8 Jahren Malignome (4 kolorektale Karzinome, 1 Karzinoid, 1 Mamma-Karzinom, 3 Hautkrebse). 8 Patienten (5 %) verstarben, 6 infolge ihrer Tumorerkrankung, 1 Patient infolge eines Kurzdarmsyndroms und 1 Patient aus unbekannter Ursache.

Kommentar: Die Beobachtungsstudien zur Sicherheit von Infliximab zeigen, dass in dieser Patientengruppe Infektionen, insbesondere auch schwere Infektionen auftreten können; es werden Tumore gesehen und es treten Todesfälle auf. Die stärkste Aussagekraft hat die belgische Studie, da sie einerseits die größte Patientenzahl einschließt und andererseits eine Patientenkontrollgruppe umfasst. Diese Arbeit zeigt, dass unter Berücksichtigung einer geeigneten Kontrollgruppe durch die Infliximab-Behandlung keine wesentliche Erhöhung der Infektionsrate, der Malignomrate und der Mortalität auftritt.

Welche Maßnahmen werden zur Vermeidung von infektiösen Komplikationen bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung empfohlen? (40)

Ein Expertengremium der European Crohn's and Colitis-Organisation (ECCO) hat Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) bei Patienten mit chronisch

entzündlicher Darmerkrankung publiziert (**40**). Es wird konstatiert, dass Immunsuppressiva (Thiopurine, Methotrexat, Calcineurin-Inhibitoren), Anti-TNF-Agenzien und andere Biologika sowie Glucocorticoide (> 20 mg Prednisolon-Äquivalent über mehr als 2 Wochen) mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert sind. Weitere Risikofaktoren sind in Abbildung 11 dargestellt.

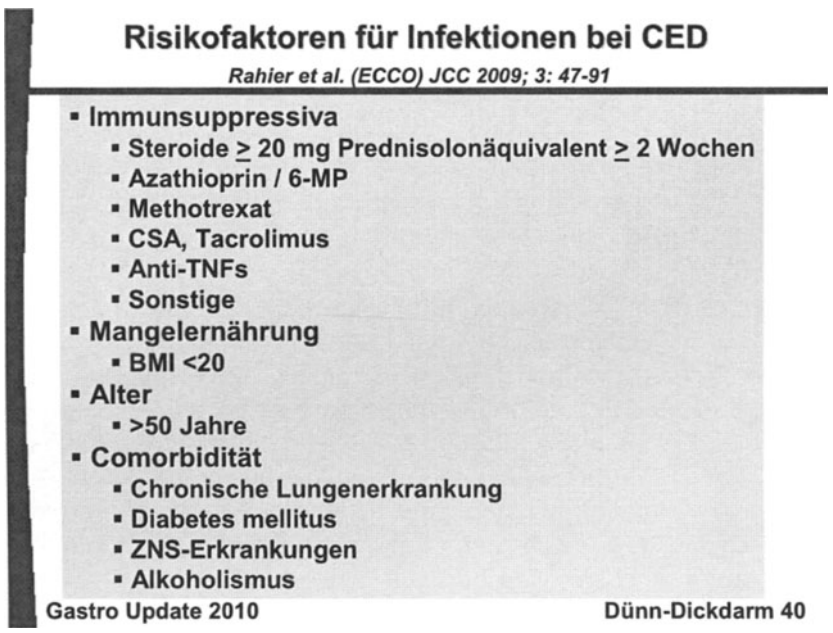


Abb. 11: Riskofaktoren für Infektionen bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung und immunsuppressiver Therapie – nach (**40**) - Rahier et al. (ECCO) JCC 2009; 3: 47-91

Vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie wird ein Screening auf Hepatitis B und HIV empfohlen. Es konnte keine Einigkeit darüber erzielt werden, ob auch ein HCV-Screening empfehlenswert ist. HBV-seronegative Patienten sollten geimpft werden. HBS-Ag-Carrier sowie HBV-DNA-positive Patienten sollten eine prophylaktische Behandlung mit einem Nucleosid/ Nucleotid-Analogon erhalten. HIV-positive Patienten sollten natürlich ebenfalls entsprechend der geltenden Leitlinien behandelt werden.

Ein Screening für eine latente oder subklinische Cytomegalievirus (CMV)-Infektion wird nicht empfohlen. Eine latente oder subklinische CMV-Infektion wird nicht als Kontraindikation für eine immunsuppressive Therapie betrachtet. Eine CMV-Colitis sollte bei Patienten mit therapierefraktärer Erkrankung unter immunsuppressiver Therapie ausgeschlossen werden, bevorzugt durch eine Gewebe-PCR oder Immunhistochemie. Fälle einer schweren Colitis mit Nachweis von CMV sollten antiviral behandelt werden (Ganciclovir über 2 – 3 Wochen, ggf. nach initialem Ansprechen Weiterbehandlung mit Valganciclovir). Bei schwerer CMV-Colitis sowie bei systemischer CMV-Erkrankung muss die immunsuppressive Therapie unterbrochen werden.

Ein Screening auf eine latente Herpes simplex Virus (HSV)-Infektion wird als nicht erforderlich erachtet. Treten unter immunsuppressiver Therapie rezidivierend labiale oder genitale HSV-Infektionen auf, sollte eine orale antivirale Therapie durchgeführt werden. Bei refraktärer Colitis kann die Möglichkeit einer HSV-Colitis kann durch Immunhistochemie oder Gewebe-

PCR ausgeschlossen werden. Bei schwerer HSV-Infektion sollte eine i.v.-Therapie mit Aciclovir durchgeführt und die immunsuppresive Therapie unterbrochen werden.

Da Varicella Zoster-Virus (VZV)-Infektionen unter immunsuppressiver Therapie häufig auftreten, wird für alle Patienten, die keine Varicellen Zoster-Infektion in der Anamnese aufweisen oder geimpft sind, eine VZV-Impfung empfohlen; diese muss jedoch mindestens 3 Wochen vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie durchgeführt werden, da es sich um eine Lebendimpfung handelt. Prinzipiell wird daher für alle Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung diese Maßnahme empfohlen. Während einer aktiven Erkrankung mit VZV sollte keine immunsuppressive Therapie gestartet werden. Falls eine VZV-Infektion während immunsuppressiver Therapie auftritt, sollte eine antivirale Therapie durchgeführt und die immunsuppressive Therapie unterbrochen werden. Falls immunsupprimierte Patienten engen Kontakt mit einer an VZV erkrankten Person hatten, kann eine passive Immunisierung mit einem hochtitrigen Passiv-Impfstoff erfolgen.

Ein Screening für eine latente oder subklinische Epstein-Barr Virus (EBV)-Infektion vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie wird nicht empfohlen. Die meisten Fälle einer EBV-Infektion verlaufen leicht und benötigen keine Behandlung. Im Falle einer schweren EBV-Infektion wird eine Behandlung mit Aciclovir oder Ganciclovir empfohlen. In diesen Fällen sollte auch die immunsuppressive Therapie unterbrochen werden.

Für Frauen wird eine humane Papilloma-Virus (HPV)-Impfung entsprechend der Leitlinien empfohlen; ferner werden regelmäßige gynäkologische Kontroll-untersuchungen zum Screening auf Zervix-Karzinom empfohlen.

Eine jährliche Influenza-Impfung wird für alle Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung und immunsuppressiver Therapie empfohlen.

Es gibt keine Studiendaten, die die Notwendigkeit oder den Benefit einer Pneumocystis carinii (jiroveci) Prophylaxe bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung belegen. Aufgrund der Extrapolation der Daten von Patienten mit anderen Formen der Immunsuppression und aufgrund der Einfachheit der Chemoprophylaxe empfiehlt die Expertengruppe für Patienten mit 3-facher Immunsuppression (mindestens eine der Substanzen Calcineurin-Inhibitor oder Anti-TNF Antikörper) eine Chemoprophylaxe (z.B. Trimethoprim/ Sulfamethoxazol 160/800 mg dreimal pro Woche).

Von besonderer Bedeutung ist die Tuberkulose (Tb). Vor Beginn einer Anti-TNF-Therapie sollte bei allen Patienten eine Tb-Infektion (Röntgen-Thorax, Tuberkulose-Hauttest oder Interferon-γ-Release Assay) ausgeschlossen werden. Bei Patienten aus Risikogruppen sollte dies auch vor Beginn anderer Immunsuppressiva erfolgen. Bei Nachweis einer latenten Tb sollte eine immunsuppressiveTherapie frühestens 3 Wochen nach Beginn einer antituberkulösen Chemoprophylaxe begonnen werden.

Da angenommen wird, dass Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung unter immunsuppressiver Therapie ein erhöhtes Risiko für Pneumokokken-Infektionen haben, empfiehlt das Expertengremium eine prophylaktische Pneumokokken-Impfung, sowie eine Auffrischimpfung nach 3 – 5 Jahren, falls der Patient noch unter Immunsuppressiva steht.

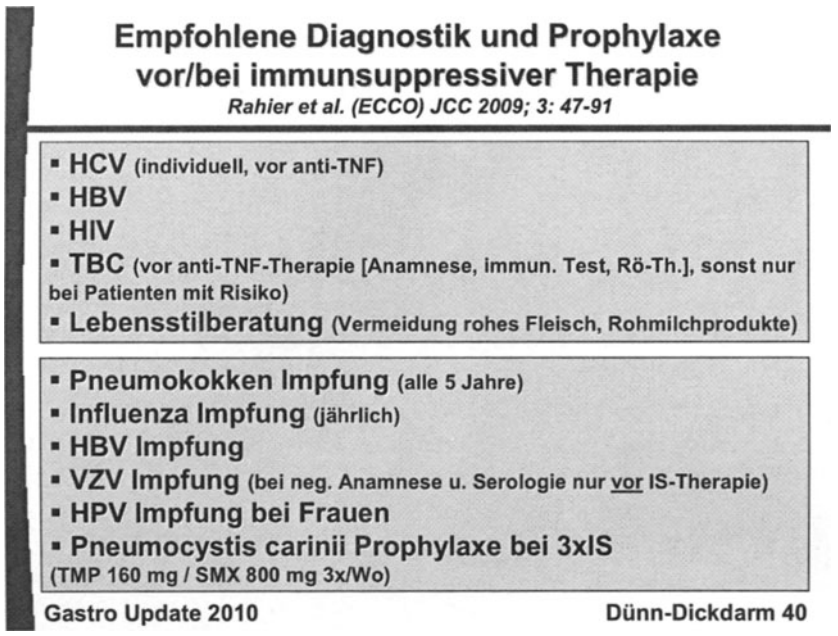


Abb. 12: Empfohlene Diagnostik und Prophylaxe bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung vor bzw. bei immunsuppressiver Therapie – nach (**40**) - Rahier et al. (ECCO) JCC 2009; 3: 47-91

Kommentar: Die Empfehlungen der Europäischen Expertengruppe sind von großer Bedeutung für die sichere immunsuppressive Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung und werden in derselben oder ähnlicher Form Eingang in die Deutschen Leitlinien finden.

Ist der Tuberkulin-Hauttest oder der Interferon-γ-Release-Assay besser für das Tuberkulose-Screening von Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung geeignet? (41)

Eine Schweizer Gruppe verglich den Tuberkulose-Hauttest mit dem Interferon-γ-Release-Assay (QuantiFERON-TB Gold) bei 212 Personen (114 mit Morbus Crohn, 44 mit Colitis ulcerosa, 10 mit Colitis indeterminata, 40 Kontrollen) (41). 81 % der Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung standen unter einer immunsuppressiven Therapie. 71 % aller Personen waren gegen Tuberkulose geimpft. Einen positiven Hauttest zeigten 18 % der Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung sowie 43 % der Kontrollpersonen. Geimpfte Kontrollpersonen hatten häufiger einen positiven Hauttest (52 %) als geimpfte Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (23 %) ($p = 0,011$). Immunsuppressiv behandelte Patienten hatten signifikant seltener einen positiven Hauttest als Personen ohne immunsuppressive Therapie ($p = 0,007$). Im QuantiFERON-Test zeigten 8 % der Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung und 9 % der Kontrollpersonen ein positives Testergebnis. Die Übereinstimmung der verschiedenen Tests war in der Kontrollgruppe signifikant besser als in der Gruppe mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung.

Kommentar: Die Übereinstimmungsrate zwischen dem Tuberkulin-Hauttest und dem Interferon-γ-Release-Assay ist bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung gering. Im Gegensatz zum Interferon-Test wird der Tuberkulin-Hauttest durch Immunsuppressiva und den Impfstatus beeinflusst. Der Tuberkulose-Hauttest sollte daher bei immunsuppressiv

behandelten Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung durch den Interferon-γ-Release Assay ersetzt werden.

Lymphomrisiko in Assoziation mit Anti-Tumornekrosefaktor-Therapie und Immunmodulatoren (42)

Im Rahmen einer Meta-Analyse untersuchten Siegel et al. die Lymphom-Inzidenz in Assoziation mit einer Anti-TNF-Therapie (42). Die Daten resultierten aus 26 Studien, die 8.905 Patienten und 21.178 Patientenjahre umfassten. Die Inzidenzrate von Non-Hodgkin-Lymphomen betrug unter Anti-TNF-Therapie 6,1/10.000 Patientenjahre. Die Mehrzahl dieser Patienten hatten vorausgehend eine andere immunsuppressive Therapie erhalten. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung war das Lymphomrisiko signifikant erhöht (SIR 3,23, 95 % CI, 1,5 – 6,9). Im Vergleich zu Crohn-Patienten, die andere Immunsuppressiva erhielten, war das Risiko unter Anti-TNF-Therapie nicht signifikant erhöht (SIR 1,7, 95 % CI, 0,5 – 7,1).

Kommentar: Eine Anti-TNF-Therapie erhöht das Lymphomrisiko von Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung. Das absolute Risiko ist jedoch gering und im Vergleich zur Behandlung mit anderen Immunsuppressiva nur tendenziell, aber nicht signifikant erhöht. Dem gegenüber sind die positiven therapeutischen Effekte abzuwägen.

Erhöhen Anti-TNF-Antikörper das Risiko für demyelinisierende Erkrankungen? (43)

Eine dänische Gruppe führte eine systematische Literatursuche bezüglich Studien durch, die das Auftreten demyelinisierender Erkrankungen bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung beschreiben (43). Ferner untersuchte sie in einer dänischen Kohorte (Danish Crohn Colitis Database) das Auftreten demyelinisierender Erkrankungen in Zusammenhang mit einer Anti-TNF-Therapie. Die epidemiologischen Untersuchungen zeigten durchweg ein erhöhtes Risiko für das Auftreten demyelinisierender Erkrankungen bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (Risikoerhöhung 1,11 – 3,7). In der dänischen Anti-TNFα Patientenkohorte fanden sich 4/651 Patienten mit demyelinisierender Erkrankung nach Anti-TNF-Therapie (SMR 4,2, 95 % CI, 0,1 – 23,0). Die Autoren folgern, dass das Risiko für das Auftreten einer demyelinisierenden Erkrankung nach Anti-TNF-Therapie das allgemeine Risiko von Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung nicht wesentlich überschreitet.

Kommentar: Die dänische Studie stellt den Zusammenhang zwischen Anti-TNF-Therapie und dem Auftreten demyelinisierender Erkrankungen in Frage. Leider enthält die Studie keine Kontrollgruppe von Patienten, die keine TNF-Blocker erhielten. Dies hätte die Aussage auf eine wesentlich sicherere Basis gestellt.

10.2 Mikroskopische Colitis

Langfristige Budesonidbehandlung bei kollagener Colitis (44)

Budesonid ist wirksam zur Remissionsinduktion der kollagenen Colitis; Rezidive nach Absetzen sind jedoch häufig. Bonderup et al. (44) behandelten

daher Patienten mit kollagener Colitis und Diarrhoe zunächst initial offen über 6 Wochen mit oralem Budesonid. Darunter erreichten 34/42 Patienten eine Remission. 4 Patienten wurden im Anschluss daran über 24 Wochen doppelblind mit Budesonid in einer Dosis von 6 mg/Tag oder Placebo weiterbehandelt. Daran schloss sich eine 24wöchige Nachbeobachtungsperiode ohne Therapie an. Nach 24 Wochen Erhaltungstherapie waren in der Budesonid-Gruppe mehr Patienten (76,5 %) in Remission als in der Placebogruppe (12 %, $p < 0,001$). Nach Ende der 24wöchigen therapiefreien Nachbeobachtungsphase waren in der Budesonid-Gruppe nur noch 23,5 % der Patienten in Remission, in der Placebogruppe 12 % ($p = 0,6$). Die mediane Zeitdauer bis zum Auftreten eines Rezidivs nach Beendigung der Budesonid-Behandlung betrug 39 Tage.

Kommentar: Die Studie zeigt, dass Rezidive der kollagenen Colitis nach erfolgreicher Budesonid-Behandlung häufig sind. Rezidive treten auch nach längerfristiger Therapie auf. Unter Berücksichtigung der guten Verträglichkeit von Budesonid kann somit bei Bedarf eine Langzeittherapie durchgeführt werden.

Ist Budesonid auch bei der lymphozytären Colitis wirksam? (45)

Für die lymphozytäre Colitis ist bisher keine Standardtherapie etabliert. Miehlke et al. (**45**) untersuchten daher im Rahmen einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studie die Wirksamkeit von Budesonid bei 42 Patienten mit lymphozytäre Colitis. Die Patienten erhielten Budesonid 9 mg/Tag (n = 21) oder Placebo (n=21) über 6 Wochen. Non-Responder nach 6 Wochen erhielten für weitere 6 Wochen offen Budesonid 9 mg/Tag. Nach 6 Wochen Behandlung waren in der Budesonid-Gruppe 86 % der Patienten in klinischer Remission (mittlere Stuhlfrequenz maximal 3 pro Tag während der vorausgegangenen 7 Tage, Abnahme der Stuhlfrequenz um mindestens 1 Stuhlgang/Tag). In der Placebogruppe betrug die Remissionsrate 48 % ($p = 0,010$). Durch die offene Budesonidbehandlung konnte bei 7/8 Patienten der Placebogruppe eine klinische Remission erreicht werden. Eine histologische Remission erreichten 73 % der Patienten der Budesonid-Gruppe, jedoch nur 31 % der Patienten der Placebogruppe ($p = 0,030$). Während einer mittleren Nachbeobachtungsperiode von 14 Monaten erlitten 15 Patienten (44 %) ein klinisches Rezidiv (nach im Mittel 2 Monaten). 8 der Rezidivpatienten wurden erneut mit Budesonid behandelt und sprachen wieder darauf an.

Kommentar: Orales Budesonid ist auch bei Patienten mit lymphozytärer Colitis wirksam und führt innerhalb von 6 Wochen in einem hohen Prozentsatz zu einer klinischen Remission und histologischen Verbesserung. Nach Beendigung der Therapie können Rezidive auftreten, die in der Regel erneut auf die Budesonidbehandlung ansprechen.

Wirksamkeit verschiedener Medikamente bei der mikroskopischen Colitis (46)

Chande et al. untersuchten im Rahmen einer systematischen Literaturübersicht und Meta-Analyse randomisierter Studien die Wirksamkeit verschiedener Medikamente bei der mikrokopischen Colitis (46). Bei kollagener Colitis erwies sich in der Meta-Analyse Budesonid als wirksam bezüglich der Remissionsinduktion (OR 12,32, 95 % CI, 5,53 – 27,46) sowie bezüglich der

Remissionserhaltung (OR 8,82, 95 % CI, 3,19 – 24,37). Die NNT betrug jeweils 2. Budesonid bewirkte auch eine histologisches Ansprechen. Bei Patienten mit lymphozytärer Colitis erwies sich Budesonid ebenfalls als wirksam bezüglich der Remissionsinduktion (OR 9,00, 95 % CI, 1,98 – 14,93, NNT = 3). Im Vergleich zu Budesonid war die Evidenz für die Wirksamkeit anderer Substanzen wie Wismut-Subsalicylat, Prednisolon und Mesalazin sehr viel schlechter.

Metaanalyse zur Behandlung der mikroskopischen Colitis

Chande et al. Am. J. Gastroenterol. 2009;104:235-41

- 10 randomisierte Studien bei kollagener Colitis:
- 3 mit Budesonid zur Remissionsinduktion, 2 mit Budesonid zur Remissionserhaltung
- 3 randomisierte Studien bei lymphozytischer Colitis.

	OR	NNT
Kollagene Colitis		
Remissionsinduktion mit Budesonid	12,3 (5,5-27,5)	2
Remissionserhalt mit Budesonid	8,8 (3,2-24,4)	2
Wismut, Prednisolon, Mesalazin +/- Cholestyramin	wirksam	
Boswellia serrata, Probiotika	unwirksam	
Lymphozytische Colitis		
Budesonid	9,0 (2,0-40,9)	3
Wismut, Mesalazin +/- Cholestyramin	wirksam	

Gastro Update 2010 Dünn-Dickdarm 46

Abb. 13: Systematische Übersicht und Metaanalyse zu verschiedenen Therapieoptionen bei mikroskopischer Colitis – nach (46) - Chande et al. Am. J. Gastroenterol. 2009;104:235-41

Kommentar: Die systematische Literaturübersicht und Meta-Analyse belegt, dass bei Patienten mit kollagener Colitis und lymphozytärer Colitis orales Budesonid die Therapie der Wahl darstellt.

10.3 Morbus Behçet

Infliximab als therapeutische Alternative für steroidrefraktäre Patienten (47)

Zur Behandlung des intestinalen Morbus Behçet werden Glucocorticoide und Immunsuppressiva eingesetzt. Manche Patienten sind gegenüber der konventionellen Therapie jedoch refraktär. Einige Fallberichte belegten bereits die Wirksamkeit von Infliximab in dieser Situation. Japanische Autoren berichten nun 6 Fälle mit fulminantem intestinalem Morbus Behçet (3 vorbehandelt mit 6-Mercaptopurin, 1 vorbehandelt mit Azathioprin, 1 vorbehandelt mit Cyclosporin A, 1 vorbehandelt mit Methotrexat), die Infliximab erhielten (47). 4 Patienten erreichten unter Infliximab eine Remission, die unter einer regelmäßigen Weiterbehandlung andauerte (längste Nachbeobachtungszeit 3 Jahre).

Kommentar: Die Fallzusammenstellung zeigt, dass Infliximab für Patienten mit fulminantem intestinalem Morbus Behçet eine therapeutische Alternative

darstellt. Eine randomisierte kontrollierte Studie zur Bestätigung wäre natürlich wünschenswert.

10.4 Infektionen

Hat die Wirksamkeit von Metronidazol zur Behandlung von Clostridium difficile-Infektionen abgenommen? (48)

Es gab Hinweise darauf, dass die Empfindlichkeit von Clostridium difficile auf Metronidazol in letzter Zeit möglicherweise abgenommen hat. Hu et al. verglichen daher die Metronidazol-Empfindlichkeit von Clostridium difficile bei 89 Patienten der Jahre 2004 bis 2006 im Vergleich zu 63 Patienten aus dem Jahr 1998 (48). Die Rate eines Metronidazol-Versagens, definiert durch persistierende Diarrhoen nach 10 Tagen Therapie oder Notwendigkeit eines Therapiewechsels auf Vancomycin betrug in beiden Kohorten 35 %. Wichtige Risikofaktoren für ein Metronidazol-Versagen waren Vorbehandlung mit Cephalosporinen (OR 32), Clostridium difficile-Infektion bei Krankenhaus-aufnahme (OR 23) und Übernahme aus einem anderen Krankenhaus (OR 11). Die Infektionsfrequenz mit dem Stamm NAP-1 war bei Patienten mit und ohne Metronidazol-Versagen vergleichbar hoch (26 % versus 21 %, p = 0,67).

Kommentar: In Boston, USA, konnte keine Zunahme des Metronidazol-Versagens zwischen 1998 und 2004 bis 2006 festgestellt werden. Eine Infektion mit dem virulenten Stamm NAP-1 war nicht mit einer höheren Rate von Metronidazol-Versagen assoziiert.

Lassen sich Risikofaktoren für Clostridium difficile-Rezidive definieren? (49)

Nach erfolgreicher Behandlung einer Clostridium difficile-Colitis entstehen in ca. 20 % der Fälle Erkrankungsrezidive. Patienten mit früheren Erkrankungs-schüben haben ein noch höheres Rezidivrisiko. Hu et al. suchten daher nach Prädiktoren für Clostridium difficile-Rezidive (49). Ein Alter >65 Jahre, das klinische Bild einer schweren oder fulminanten Colitis, sowie der zusätzliche Einsatz von Antibiotika nach Behandlung der Clostridium difficile-Infektion waren signifikant mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert.

Inzidenz der Clostridium difficile-Infektion bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (50)

Studien aus den USA hatten auf eine zunehmende Inzidenz von Clostridium difficile-Infektionen bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung hingewiesen. Bossuyt et al. konnten diese Tendenz nun auch bei belgischen Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung bestätigen (50). Im Vergleich zum Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2003 nahm im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2005 die Häufigkeit um den Faktor 3,75 zu.

Verändert eine immunsuppressive Therapie das endoskopische Bild der Clostridium difficile-Infektion? (51)

Pathognomonisches Zeichen der Clostridium difficile-Colitis sind Pseudo-membranen, aber nicht alle Patienten mit Clostridium difficile assoziierter

Diarrhoe weisen Pseudomembranen auf. Nomura et al. untersuchten systematisch die endoskopischen Befunde von Patienten mit Colitis ulcerosa und von Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation, die sich mit Clostridium difficile-assoziierter Diarrhoe (Clostridium difficile-Toxin A positiv) vorstellten. Keiner von 4 Patienten mit Colitis ulcerosa und kein Patient nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation und Clostridium difficile-assoziierter Diarrhoe wiesen Pseudomembranen auf.

Kommentar: Die Inzidenz von Clostridium difficile-Infektionen nimmt bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung offensichtlich auch in Europa zu. Die japanische Arbeit lenkt die Aufmerksamkeit darauf, dass der endoskopische Aspekt der Clostridium difficile-Infektion bei Patienten unter Immunsuppression atypisch ist.

Wie sollen Patienten mit Colitis bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung und Clostridium difficile-Infektion therapiert werden? (52)

Bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung und Clostridium difficile-Infektion stellt sich die Frage, ob eine alleinige antibiotische Therapie oder eine antibiotische Therapie plus eine immunsuppressive Therapie zu einem besseren Ergebnis führt. Eine retrospektive multizentrische Studie der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) untersuchte daher die Behandlungsergebnisse von Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung plus Clostridium difficile-Infektion, die entweder allein mit Antibiotika (n = 51) oder mit Antibiotika plus Immunsuppressiva (n = 104) behandelt wurden (**52**). Primäre Zielparameter waren eine Reihe von Komplikationen: Tod oder Kolektomie innerhalb von 3 Monaten nach Krankenhausaufnahme, Entwicklung eines Megacolons, Darmperforation, hämodynamischer Schock oder respiratorisches Versagen. In der kombiniert antibiotisch plus immunsuppressiv behandelten Gruppe kam es bei 12 % der Patienten zu einer dieser Komplikationen, jedoch bei keinem der Patienten, die nur antibiotisch behandelt wurden (p = 0,01). Die Behandlung mit 2 oder 3 Immunsuppressiva war unabhängig von der Schwere der Erkrankung mit dem Auftreten einer dieser Komplikationen assoziiert (OR 17, CI 3,2 – 91, p < 0,01). Die Behandlung mit einem Säureblocker erhöhte das Risiko für Clostridium difficile-Rezidive (OR = 3,8, 95 % CI, 1,1 – 12,9, p = 0,03).

Kommentar: Die retrospektive Untersuchung zeigt, dass Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung plus Clostridium difficile-Infektion, die zusätzlich zur antibiotischen Behandlung eine immunsuppressive Therapie erhalten, ein schlechteres Therapieergebnis haben. Auch wenn es sich nicht um eine kontrollierte Studie handelt, geben die Resultate doch einen starken Hinweis darauf, dass bei Vorliegen einer Clostridium difficile-Infektion die immunsuppressive Therapie pausiert werden sollte. Die aktuellen ECCO-Empfehlungen (**40**) zur Behandlung der Clostridium difficile-Infektion bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung empfehlen Metronidazol oder orales Vancomycin bei leichter bis mäßig starker Clostridium difficile-assoziierter Colitis. Für schwere Clostridium difficile assoziierte Colitiden wird primär Vancomycin empfohlen. Die Leitlinien konstatieren noch, dass es unklar sei, ob eine begleitende Therapie mit Immunsuppressiva gestoppt werden sollte. Die Daten der hier berichteten Studie weisen jedoch darauf hin, dass dies erfolgen sollte.

10.5 Divertikulose/Divertikulitis

Zunahme der Divertikulitis in den letzten Jahren (53 - 55)

Auf der Basis der „Nationwide Inpatient Sample" stellten Etzioni et al. fest, dass die Krankenhausaufnahmen wegen akuter Divertikulitis zwischen 1998 und 2005 in den USA um 26 % zunahmen (53). Die Zunahme war besonders stark in der Patientengruppe im Alter von 18 bis 44 Jahren (82 %). Die Anzahl der elektiven Operationen wegen Divertikulitis nahm im selben Zeitraum um 29 % zu, wobei die Personengruppe im Alter von 18 bis 44 Jahren wiederum die stärkste Zunahme zeigte (73 %).

In England wurde auf der Basis der Daten der „General Practice Research Database" die Inzidenz und Mortalität der perforierten Divertikulitis zwischen 1990 und 2005 untersucht (54). Die Gesamtinzidenz betrug 2,66 (95 % CI, 2,49 – 2,83) pro 100.000 Personenjahre. Die Inzidenzrate nahm zwischen 1990 und 2005 um den Faktor 2,28 (95 % CI, 1,79 – 2,95) zu. Das Mortalitätsrisiko war im ersten Jahr am stärksten erhöht (HR 5,63, 95 % CI, 4,68 – 6,77).

Eine prospektive Kohortenstudie (Health Professionals Follow-up Study) in den USA, die 47.228 männliche Personen umfasste, konnte Übergewicht als Risikofaktor für Divertikulitis und Divertikelblutungen identifizieren (55). Männer mit einem BMI > 30 hatten im Vergleich zu Männern mit einem BMI < 21 ein relatives Risiko von 1,78 für eine Divertikulitis und ein relatives Risiko von 3,19 für eine Divertikelblutung. Männer in der höchsten Quintile des Hüftumfangs hatten im Vergleich zu Männern in der niedrigsten Quintile ein relatives Risiko von 1,56 für eine Divertikulitis und von 1,96 für eine Divertikelblutung. Ein erhöhter Taillen- und Hüftumfang war ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Divertikulitis und Divertikelblutung assoziiert.

Kommentar: Entsprechend der klinischen Erfahrung haben Divertikelkomplikationen in den letzten Jahren zugenommen. Dies wird durch die aktuellen epidemiologischen Studien aus den USA und belegt. Ein wichtiger Risikofaktor für Divertikelkomplikationen ist offenbar das Übergewicht.

Wann sollten Patienten mit Divertikulitis operiert werden? (56)

Zahlreiche Veröffentlichungen der vergangenen Jahre, sowie intensive Diskussionen in den Fachgesellschaften haben zu einer Vereinheitlichung der Therapie der Divertikulitis geführt, auch wenn prospektive randomisierte Studien zu der Thematik fehlen. Eine Gruppe aus Brüssel (56) hat nun aufgrund ihrer eigenen Erfahrungen nochmals die Frage aufgegriffen, wann Patienten mit Sigmadivertikulitis elektiv operiert werden sollten. Sie empfehlen die elektive Kolektomie nach einem Schub einer akuten komplizierten Divertikulitis mit Abszess, der konservativ behandelt wurde, nach zwei Rezidiven einer akuten Divertikulitis (auch ohne Abszess), sowie bei einem Patientenalter < 50 Jahren. Durch diese Strategie kann die Notwendigkeit von Notfalloperationen, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert sind, reduziert werden.

Kommentar: Die Empfehlung zur elektiven Operation nach konservativer Behandlung eines akuten Schubs einer komplizierten Divertikulitis mit Abszess ist wahrscheinlich unumstritten. Die Frage, nach wievielen Schüben einer akuten Divertikulitis ohne Abszess oder Perforation eine elektive Kolektomie

erfolgen sollte, wird in der Literatur nicht einheitlich beantwortet. Im Allgemeinen wird ein individuelles Vorgehen empfohlen. Ebenso ist die Frage, ob junge Patienten (< 50 Jahre) bereits nach dem ersten Schub operiert werden sollten, nicht unumstritten. Es finden sich Hinweise dafür, dass auch in dieser Altersgruppe der Frage der Operation von der Schwere des Divertikulitis-Schubs abhängig gemacht werden sollte. Unumstritten, in der vorgelegten Arbeit jedoch nicht diskutiert, ist die Empfehlung, immunsupprimierte Patienten bereits nach dem ersten Divertikulitis-Schub zu operieren.

Divertikel-assoziierte Colitis – ein eigenständiges Krankheitsbild? (57)

Die Divertikel-assoziierte Colitis ist durch eine segmentale Entzündung des divertikeltragenden Sigmas charakterisiert unter Aussparung des proximalen Colons und des Rektums. Die Abgrenzung der Divertikel-assoziierten Colitis von anderen Formen der segmentalen Colitis, wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, ischämische Colitis oder infektiöse Colitis kann schwierig sein. Pathogenetisch werden verschiedene Faktoren, z. B. eine Störung der intestinalen Flora oder eine gestörte Immunantwort angeschuldigt. Die histologischen Veränderungen der Divertikel-assoziierten Colitis sind nicht pathognomonisch. Dies erhöht die diagnostischen Probleme. Mulhall et al. versuchten daher, das Krankheitsbild besser zu charakterisieren (57). Sie sammelten in der Literatur und in ihrem eigenen Patientengut die Daten von 163 Patienten mit Divertikel-assoziierter Colitis. Die typischen Symptome waren Tenesmen, Blut im Stuhl und Diarrhoe. 42 Patienten wurden medikamentös behandelt. Die Autoren listen die verwendeten Medikamente nicht auf, erwähnen jedoch in der Diskussion, dass Mesalazin das Medikament der Wahl ist. 28 Patienten wurden operiert (25 Patienten mit segmentaler Resektion, 3 Patienten mit Kolektomie). Ein Viertel der Patienten erlitt innerhalb von drei Jahren Erkrankungsrezidive.

Kommentar: Die Divertikel-assoziierte Colitis ist ein nicht immer eindeutig zu diagnostizierendes Krankheitsbild. Für die medikamentöse Therapie bietet sich Mesalazin an. Falls die Patienten operiert werden müssen, ist eine segmentale Resektion des divertikeltragenden Kolonabschnitts (in der Regel des Sigmas) möglich.

10.6 Kolonischämie

Größere Untersuchungen zur Klinik der Kolonischämie gibt es bisher nicht. Aufgrund der Versicherungsdaten von Patienten in Südkalifornien (Kaiser Permanente Medical Care Program) konnten über einen Zeitraum von 7 Jahren 401 Patienten mit akuter Kolonischämie identifiziert werden (58). Die jährliche Inzidenz betrug 15,6/100.000 Patientenjahre (Frauen 22,6; Männer 8,0). Es bestand eine deutliche Altersabhängigkeit. 72 % der Patienten wiesen rektale Blutabgänge und Bauchschmerzen auf. In 88 % der Fälle waren das linksseitige Kolon oder das Kolon transversum betroffen, in 12 % das rechtsseitige Kolon oder beide Kolonhälften. 8 % der Patienten mussten operiert werden, 4 % verstarben. Folgende Faktoren waren mit der Notwendigkeit einer Operation oder dem Tod assoziiert: rechtsseitiger oder bilateraler Befall (OR 14,6), Erkrankungsbeginn nach Krankenhausaufnahme (OR 7,5), Hypotonie (OR 4,5), Tachycardie (OR 4,4), Warfarin-Einnahme (OR

4,3), Antibiotika-Behandlung (OR 3,9), männliches Geschlecht (OR 2,7). Folgende Faktoren waren mit einer erniedrigten Inzidenz von Operationen oder Tod assoziiert: NSAR-Einnahme (OR 0,15), rektale Blutung (OR 0,24). Während einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 2,6 Jahren entwickelte kein Patient eine chronische Colitis und nur ein Patient musste wegen einer Striktur dilatiert werden. Die Rezidivrate der Erkrankung betrug nach einem Jahr 3 %, nach 2 – 3 Jahren 5 %, nach 4 Jahren 6 % und nach 5 – 6 Jahren 10 %.

Kommentar: Die epidemiologische Untersuchung belegt, dass die akute Kolonischämie häufiger bei älteren weiblichen Patienten auftritt. Demographische und klinische Variablen erlauben den schweren Verlauf einer Kolonischämie vorherzusagen. Die Erkrankung hat nur selten chronische Folgen. Erkrankungsrezidive sind jedoch in bis zu 10 % der Fälle möglich.

10.7 Literatur

1. Weersma RK, Stokkers PCF, van Bodegraven AA, van Hogezand RA, Verspaget HW, de Jong DJ, van der Woude CJ, Oldenburg B, Linskens RK, Festen EAM, van der Steege G, Hommes DW, Crusius JBA, Wijmenga C, Nolte IM, Dijkstra G, The Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC): Molecular prediction of disease risk and severity in a large Ddutch Crohn's disease cohort. Gut 2009; 58: 388 – 395.

2. Angelberger S, Reinisch W, Dejaco C, Miehsler W, Waldhoer T, Wehkamp J, Lichtenberger C, Schaeffeler E, Vogelsang H, Schwab M, Teml A: NOD2/CARD15 gene variants are linked to failure of antibiotic treatment in perianal fistulating Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1197 – 1202.

3. Henckaerts L, van Steen K, Verstreken I, Cleynen I, Franke A, Schreiber S, Rutgeerts P, Vermeire S: Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 972 – 980.

4. Anderson CA, Massey DCO, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Fisher SA, Gwilliam R, Jacob J, Nimmo ER, Drummond H, Lees CW, Onnie CM, Hanson C, Blaszczyk K, Ravindrarajah R, Hunt S, Varma D, Hammond N, Lewis G, Attlesey H, Watkins N, Ouwehand W, Strachan D, McArdle W, Lewis CM, The Wellcome Trust Case Control Consortium, Lobo A, Sanderson J, Jewell DP, Deloukas P, Mansfield JC, Mathew CG, Satsangi J, Parkes M: Investigation of Crohn's disease risk loci in ulcerative colitis further defines their molecular relationship. Gastroenterology 2009; 139: 523 – 529.

5. Festen EAM, Goyette P, Scott R, Annese V, Zhernakova A, Lian J, Lefèbvre C, Brant SR, Cho JH, Silverberg MS, Taylor KD, de Jong DJ, Stokkers PC, McGovern D, Palmieri O, Achkar J-P, Xavier RJ, Daly MJ, Duerr RH, Wijmenga C, Weersma RK, Rioux JD: Genetic variants in the region harbouring IL2/IL21 associated with ulcerative colitis. Gut 2009; 58: 799 – 804.

6. **Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, Bernklev T, Henricksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B, and the Ibsen Study Group: Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). Scand J Gastroenterol 2009; 44: 431 – 440.**

7. **Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CMA, Gearry RB: Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype – results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. Am J Gastroenterol 2008; 103: 3082 – 3093.**

8. Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, Langmark F, Clausen OPF, Aadland E, Fausa O, Rydning A, Vatn MH: Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2009; 44: 46 – 55.

9. Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D´Haens GR, van der Woude CJ, Diamond R, Broussard D, Tang KL, Colombel J-F. One year data from the Sonic study: a randomized, double-blind trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn´s disease naive to immunomodulators and biologic therapy. DDW 2009; Abstract 751f.

10. **Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P: Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. Gut 2009; 58: 492 – 500.**

11. Gisbert JP, Panés J: Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. Am J Gastroenterol 2009; 104: 760 – 767.

12. **Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA, Yu AP, Wu EQ, Pollack PF, Lomax KG, Chao J, Mulani PM: Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1170-1179.**

13. Ho GT, Mowat A, Potts L, Cahill A, Mowat C, Lees CW, Hare NC, Wilson JA, Boulton-Jones R, Priest M, Watts DA, Shand AG, Arnott ID, Russell RK, Wilson DC, Morris AJ, Satsangi J: Efficacy and complications of adalimumab treatment for medically-refractory Crohn's disease: analysis of nationwide experience in Scotland (2004 – 2008). Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 527-534.

14. **Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, Claes K, Coopman T, van Schuerbeek N, van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P: Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. Gastroenterology 2009; 137: 1628 – 1640.**

15. Shao L-M, Chen M-Y, Chen Q-Y, Cai J-T: Meta-analysis: the efficacy and safety of certolizumab pegol in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 605 – 614.

16. Schmidt KJ, Fellermann K, Wellhöner P, Weitz G, Homann N, Herrlinger K, Lehnert H, Ludwig D, Büning J: Clinical trial: cyclophosphamide pulse therapy – a promising therapeutic alternative in refractory Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 1230 – 1239.

17. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, Bernstein CN, Sandborn WJ: Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized double-blind-placebo-controlled pilot study. Inflamm Bowel Dis 2009; 15: 17 – 24.

18. **Colombel J-F, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, Enns R, Panaccione R, Schreiber S, Li J, Kent JD, Lomax KG, Pollack PF: Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. Gut 2009; 58: 940 – 948.**

19. **Treton X, Bouhnik Y, Mary J-Y, Colombel J-F, Duclos B, Soule J-C, Lerebours E, Cosnes J, Lemann M, and the Groupe D'Etude Thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID): Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 80 – 85.**

20. **van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, Ternant D, Watier H, Paintaud G, Rutgeerts P: Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. Gastroenterology 2008: 134: 1861 – 1868.**

21. Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud J-C, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas J-L, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, De Vos M, Paintaud G, Piver E, Colombel J-F, Mary J-Y, Lemann M. Infliximab discontinuation in Crohn´s diesease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: a prospective ongoing cohort study. DDW 2009; Abstract 961.

22. Cortot A, Maetz D, Degoutte E, Delette O, Meunier P, Tan G, Cazals J-B, Dewit O, Hebuterne X, Beorchia S, Grungerg B, Leprince E, D'Haens G, Forestier S, Idier I, Lémann M: Mesalamine foam versus mesalamine liquid enema in active left-sided ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2008; 103: 3106 – 3114.

23. Lichtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, Lyne A, Joseph RE: MMX mesalazine for the induction of remission of mild-to-moderately active ulcerative colitis: efficacy and tolerability in specific patient subpopulations. Aliment Pharmacol 2009; 27: 1094 – 1102.

24. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, Joseph R: Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009; 15: 1 – 8.

25. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, Tandon RK: The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderate active ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 1202 – 1209.

26. **Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F: Meta-Analysis: The efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 126 – 137.**

27. **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJS, Present D, Sands BE, Colombel JF: Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. Gastroenterology 2009; 137: 1250 – 1260.**

28. Russo EA, Harris AW, Campbell S, Lindsay J, Hart A, Arebi N, Milestone A, Tsai HH, Walters J, Carpani M, Westaby D, Thillainayagam A, Bansi D, Ghosh S: Experience of maintenance infliximab therapy for refractory ulcerative colitis from six centers in England. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 308 – 314.

29. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Tamaki H, Matsuura M, Inui K, Chiba T: Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 589 – 597.

30. van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ, Bakker EN, Poen AC, van Dekken H, Nieuwenhuis EES, van der Woude CJ: Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. Inflamm Bowel Dis 2009; 15: 193 – 198.

31. Higgins PDR, Rubin DT, Kaulback K, Schoenfield PS, Kane SV: Systematic review: impact of non-adherence to 5-aminosalicylic acid products on the frequency and cost of ulcerative colitis flares. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 247 – 257.

32. **Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Börner N, Silvennoinen J, Tan G, Oudkerk Pool M, Stijnen T, Dietel P, Klugmann T, Vermeire S, Bhatt A, Veerman H: Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 762 – 769.**

33. Beaugerie L, Seksik P, Bouvier A-M, Carbonnel F, Colombel J-F, Faivre J, Flejou J-IF, Dupas J-L, Gendre J-P, Godeberge P, Hugot J-P, Lemann M, Nahon S, Sabaté J-M, Tucat G, Carrat F, Study Group for the CESAME: Thiopurine therapy is associated with a three-fold decrease in the incidence of advanced colorectal neoplasia in IBD patients with longstanding extensive colitis: results from the CESAME cohort. DDW 2009; Abstract 281.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

34. **Lewis JD, Abramson O, Pascua M, Liu L, Asakura LM, Velayos FS, Hutfless SM, Alison JE, Herrinton LJ: Timing of myelosuppression during thiopurine therapy for inflammatory bowel disease: implications for monitoring recommendations. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 1195 – 1201.**

35. **Burmester GR, Mease P, Dijkmans BAC, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, Perez J, Pangan AL: Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. Ann Rheum Dis 2009; doi: 10.1136/ard.2008.102103.**

36. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, Johanns J, Lang Y, Sandborn WJ: Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 210 – 226.

37. **Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, Henckaerts L, van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P: Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease. A single-centre cohort study. Gut 2009; 58: 510 – 508.**

38. Lees CW, Ali AI, Thompson AI, Ho G-T, Forsythe RO, Marquez L, Cochrane CJ, Aitken S, Fennell J, Rogers P, Shand AG, Penman ID, Palmer KR, Wilson DC, Arnott IDR, Satsangi J: The safety profile of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 286 – 297.

39. De Vries HS, van Oijen MGH, de Long DJ: Serious events with infliximab in patients with inflammatory bowel disease. Drug Safety 2008; 31: 1135 – 1144.

40. **Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, de Munter P, D'Haens G, Domènech E, Eliakim R, Eser A, Frater J, Gassull M, Giladi M, Kaser A, Lémann M, Moreels T, Moschen A, Pollok R, Reinisch W, Schunter M, Stange EF, Tilg H, van Assche G, Viget N, Vucelic B, Walsh A, Weiss G, Yazdanpanah Y, Zabana Y, Travis SPL, Colombel JF, on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohn's and Colitis 2009; 3: 47 – 91.**

41. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, Schaffer T, Mueller S, Nicod L, Seibold F: Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2799 – 2806.

42. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE: Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 874 – 881.

43. Andersen NN, Caspersen S, Jess T, Munkholm P: Occurence of demyelinating diseases after anti-TNFα treatment of inflammatory bowel disease: a Danish Crohn Colitis database study. J Crohn's and Colitis 2008; 2: 304 – 309.

44. Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjærg PS, Christensen LA, Fallingborg JF: Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Gut 2008; 58: 68 – 72.

45. **Miehlke S, Madisch A, Karimi D, Wonschik S, Kuhlisch E, Beckmann R, Morgner A, Mueller R, Greinwald R, Seitz G, Baretton G, Stolte M: Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. Gastroenterology 2009; 136: 2092 – 2100.**

46. Chande N, MacDonald JK, McDonald JWD: Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane inflammatory bowel disease and functional bowel disorders review group systematic review of randomized trials. Am J Gastroenterol 2009; 104: 235 – 241.

47. Naganuma M, Sakuraba A, Hisamatsu T, Ochiai H, Hasegawa H, Ogata H, Iwao Y, Hibi T: Efficacy of infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behçet's disease. Inflamm Bowel Dis 2008; 14: 1259 – 1264.

48. Hu MY, Maroo S, Kyne L, Cloud J, Tummala S, Katchar K, Dreisbach V, Noddin L, Kelly CP: A prospective study of risk factors and historical trends in metronidazole failure for Clostridium difficile infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 1354 – 1360.

49. Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tummala S, Dreisbach V, Xu H, Leffler DA, Kelly CP: Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent Clostridium difficile infection. Gastroenterology 2009; 136: 1206 – 1214.

50. Bossuyt P, Verhaegen J, van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S: Increasing incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in inflammatory bowel disease. J Crohn's and Colitis 2009; 3: 4 – 7.

51. Nomura K, Fujimoto Y, Yamashita M, Morimoto Y, Ohshiro M, Sato K, Oyake T, Kowata S, Konishi H, Yoshikawa T, Ishida Y, Taniwaki M, the Japan Hematology/Oncology Study (J-HOST) Group: Absence of pseudomembranes in Clostridium difficile-associated diarrhea in patients using immunosuppression agents. Scand J Gastroenterol 2009; 44: 74 – 78.

52. **Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojic D, Chermesh I, Al-Rifai A, Schoepfer A, Bosani M, Allez M, Lakatos PL, Bossa F, Eser A, Stefanelli T, Carbonnel F, Katsanos K, Checchin D, Sáenz de Miera I, Chowers Y, Moran GW, the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO): Combination immunomodulator and antibiotic treatment in patients with inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 981 – 987.**

53. Etzioni DA, Mack TM, Beart RW, Kaiser AM: Diverticulitis in the United States: 1998 – 2005. Changing patterns of disease and treatment. Ann Surg 2009; 249: 210 – 217.

54. Humes DJ, Solaymani-Dodaran M, Fleming KM, Simpson J, Spiller RC, West J: A population-based study of perforated diverticular disease incidence and associated mortality. Gastroenterology 2009; 136: 1198 – 1205.

55. Strate LL, Liu YL, Aldoori WH, Syngal S, Giovannucci EL: Obesity increases the risks of diverticulitis and diverticular bleeding. Gastroenterology 2009; 136: 115 – 122.

56. Boudart C, Simoens C, Thill V, Debergh N, Smets D, Mendes da Costa P: Management of sigmoid diverticulitis: a retrospective study of 268 patients. Hepato-Gastroenterology 2008; 55: 2065 – 2071.

57. Mulhall AM, Mahid SS, Petras RE, Galandiuk S: Diverticular disease associated with inflammatory bowel disease-like colitis: a systematic review. Dis Colon Rectum 2009; 52: 1072 – 1079.

58. Longstreth GF, Yao JF: Epidemiology, clinical features, high-risk factors, and outcome of acute large bowel ischemia. Clin Gastroenterol Hepartol 2009; 7: 1075 – 1080.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

Prof. Dr. Rainer Porschen



Zentrum für Innere Medizin
Klinikum Bremen-Ost

Züricher Straße 40
28325 Bremen

rainer.porschen@klinikum-bremen-ost.de
Tel.: +49 (421) 408-2221
Fax: +49 (421) 428-2235

Onkologie: Dickdarm

- Kolonpolypen
- Polyposis-Syndrome
  - Molekulargenetik
  - Therapie
- Kolorektales Karzinom
  - Genetik, Vorsorge, Prognose
  - Adjuvante Therapie des Kolokarzinoms
  - Adjuvante und neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms
  - Palliative Chemotherapie
- Analkarzinom

11 ONKOLOGIE: DICKDARM

11.1 Kolorektale Adenome
11.1.1 Risikofaktoren für die Entwicklung von Adenomen
11.1.2 Pathohistologische Diagnose von serratierten Adenomen
11.1.3 Die Tageszeit beeinflusst die Adenomdetektionsrate

11.2 Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)
11.2.1 Hyperplastische Polypen und serratierte Adenome als zusätzlicher Phänotyp der MYH-assoziierten Polyposis
11.2.2 Überwachung der duodenalen Polyposis bei FAP
11.2.3 Kolorektales Karzinomrisiko assoziiert mit der MUTYH Mutation

11.3 Hereditäres Non-Polyposis Kolonkarzinomsyndrom (HNPCC)
11.3.1 Chromoendoskopie bei HNPCC

11.4 Epidemiologie und Prävention
11.4.1 Screening lohnt sich auch kostenmäßig
11.4.2 Wir sollten uns bewegen!
11.4.3 Wirkung von Aspirin zur Chemoprävention von Adenomen

11.5 Prognose
11.5.1 Prognose und Qualität der chirurgischen Therapie des kolorektalen Karzinoms
11.5.2 Prognosefaktoren
11.5.3 Überlebensberechnung beim Kolonkarzinom

11.6 Screening
11.6.1 Assoziation zwischen Koloskopie und Karzinomtod
11.6.2 Analyse der Karzinomreduktion durch Screeningkoloskopie
11.6.3 Ist die Rückzugszeit ein Qualitätsmerkmal?
11.6.4 Komplikationsraten der ambulanten Koloskopie
11.6.5 Einsatz von NBI im Screening
11.6.6 Übergewicht bedingt verschlechterte Darmsauberkeit nach Lavage
11.6.7 Ein 10-jähriges Screeningintervall nach negativer Koloskopie ist ausreichend

11.7 Überwachung von Risikogruppen
11.7.1 Klinische Parameter und das Colitis assoziierte kolorektale Karzinom
11.7.2 Tritt das kolorektale Karzinom bei CED wirklich in hohem Maße früh auf?

11.8 Diagnostik

11.9 Adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms
11.9.1 Die adjuvante Chemotherapie führt zu einer erhöhten Heilungsrate
11.9.2 Oxaliplatin in der adjuvanten Situation
11.9.3 Keine Verbesserung des Überlebens durch Irinotecan-haltige adjuvante Chemotherapie
11.9.4 Der monoklonale Antikörper Edrecolomab in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms
11.9.5 Die Addition von Bevazicumab zu mFOLFOX 6 führt nicht zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens

11.9.6 Mikrosatelliteninstabilität: Prädiktor für einen negativen Effekt der adjuvanten Chemotherapie?
11.9.7 Einsatz der adjuvanten Chemotherapie bei älteren Patienten

11.10 Neoadjuvante Therapie von Lebermetastasen
11.10.1 Das verbesserte Überleben beim metastasierten kolorektalen Karzinom korreliert mit dem Einsatz neuer Medikamente und der Lebermetastasenresektion
11.10.2 Präoperatives FOLFOX oder FOLFIRI + Cetuximab (CELIM-Studie)

11.11 (Neo)adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms
11.11.1 Metaanalyse: präoperative Radiochemotherapie vs. Radiotherapie beim Rektumkarzinom im Stadium II/III
11.11.2 Präoperative versus postoperative Radiochemotherapie: NSABP R-03 Studie
11.11.3 Radiochemotherapie vs. Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenen T4 Rektumkarzinomen
11.11.4 Präoperative Kurzzeitvorbestrahlung versus postoperative Radiochemotherapie

11.12 Therapie des kolorektalen Karzinoms in der metastasierten und palliativen Situation
11.12.1 Fortschritt hat ihren Preis
11.12.2 Performancestatus und Effektivität der palliativen Chemotherapie
11.12.3 Müssen Patienten mit synchronen Metastasen am Primärtumor operiert werden?
11.12.4 PET-Analyse als Hinweis für Therapieeffektivität?
11.12.5 Einmal Chemotherapie – immer Chemotherapie? oder Pause?
11.12.6 KRAS-Genotyp: Selektionskriterium für eine palliative Therapie mit EGFR-Antikörpern
11.12.7 COIN-Studie: widersprüchliche Ergebnisse zur EGFR-Antikörpertherapie
11.12.8 Einsatz des EGFR-Antikörpers Panitumumab
11.12.9 Molekulare Selektion für eine Anti-EGFR Therapie
11.12.10 Kolonperforation nach Bevacizumab-haltigen Schemata?
11.12.11 Hypertonie unter Bevacizumab: möglicher prädiktiver Faktor?
11.12.12 Doppeltargeting: kombinierter Einsatz von Cetuximab und Bevacizumab
11.12.13 Zweitlinientherapie
11.12.14 Zytoreduktive Operation plus intraperitoneale Chemohyperthermie

11.13 Stereotaktische Leberbestrahlung/SIRS-Therapie
11.13.1 Stereotaktische Leberbestrahlung
11.13.2 Radioembolisation hepatischer Metastasen mit Yttrium-90 Mikrosphären

11.14 Nachsorge des kolorektalen Karzinoms

11.15 Literatur

Einleitung

Jedes Jahr führt die American Society of Clinical Oncology (ASCO) die Forschungsergebnisse auf, die eine weitreichende zukünftige Bedeutung haben werden (1). Im Bereich der palliativen Chemotherapie wird die molekulare Selektion anhand des KRAS Mutationsstatus hervorgehoben. Interessant ist es zu sehen, dass auch in den USA über finanzielle Limitationen der Drittmittelförderung geklagt wird. Es wird prognostiziert, dass in den Vereinigten Staaten ein Mangel an Onkologen im Jahr 2020 auftreten wird. Der Mehrbedarf wird mit 4.000 Onkologen veranschlagt. Erstaunlich ist, dass auch in den USA zu wenige Patienten in klinische Therapiestudien eingebracht werden (geschätzt < 5% aller Tumorpatienten). Also auch in der Onkologie: Aspekte der Globalisierung im Bereich der Nachwuchs- und Studienpatientenrekrutierung !

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind der Goldstandard, um neue Therapien zu etablieren. Veränderungen, die sich von 1975-2004 bei den RCTs aus dem Bereich des Mammakarzinoms, des kolorektalen Karzinoms (KRK) und des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ergeben haben, werden analysiert (**2**). Über die Zeit nahmen die Anzahl der internationalen Multicenter-Studien und der Anteil der von Europäern geleiteten Studien (von 36 auf 60%) zu. Während früher häufiger die Remissionsrate als primärer Endpunkt gewertet wurde, ist dies nun die Zeit bis zu einem Ereignis (z.B. Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben). Bei der Analyse fällt besonders auf, dass das Sponsoring von Studien durch die pharmazeutische Industrie signifikant zugenommen hat (von 4 auf 57%), wohingegen das Sponsoring aus staatlichen Mitteln deutlich abnahm (von 60 auf 31%). Auch nahm der Anteil von Studien zu, in denen die Autoren den experimentellen neuen Therapiearm als positiv hervorhoben. Ein Industriesponsoring war besonders assoziiert mit einem höheren Anteil einer positiven Beurteilung des experimentellen neuen Therapiearms.

Kommentar: Diese Analyse belegt bedauerlicherweise, dass der Anteil der Industrie-gesponserten Studien über die Jahrzehnte deutlich zugenommen hat. Dies korreliert mit einem höheren Anteil von Studien, die sich für neue experimentelle Therapieverfahren aussprechen. Aus dieser Beobachtung lässt sich die Folgerung ableiten, dass die Publikation von randomisierten Studien einem intensiven Reviewprozess unterworfen bleiben muss und dass sinnvollerweise der Anteil des Sponsorings aus Nicht-Industrie Quellen gesteigert werden sollte, um die Unabhängigkeit der Autoren zu gewährleisten.

11.1 Kolorektale Adenome

11.1.1 Risikofaktoren für die Entwicklung von Adenomen (3-6)

In eine Analyse (**3**) werden 8 prospektive Studien (9.167 Personen) mit vorangegangener Polypektomie und Nachsorge-Koloskopie aufgenommen. Während des Follow-ups (im Median 47,2 Mo.) wurden fortgeschrittene Adenome bei 1.024 Patienten (11,2%) entdeckt, davon 58 (0,6%) mit invasivem kolorektalem Karzinom. Fortgeschrittene Adenome waren charakterisiert durch: Durchmesser > 10 mm, hochgradige Dysplasie, Anteil der

villösen Histologie > 25%. In der multivariaten Analyse konnten folgende Faktoren als unabhängige Prädiktoren für fortgeschrittene metachrone Polypen detektiert werden: Alter, männliches Geschlecht, Adenomanzahl, Adenomgröße, proximale Lokalisation sowie villöse Histologie.

Kommentar: In den zurzeit gültigen Deutschen Leitlinien von 2008 werden die meisten der genannten Faktoren zur Stratifizierung der Polypennachsorge benutzt (vgl. Gastro Update 2009). Die Sinnhaftigkeit der Stratifikation der Polypennachsorge nach Risikofaktoren ergibt sich auch aus einer Nachkontrolle der Polyp Prevention Studie (**4**).

Eine ergänzende Studie aus der Polypenpräventionsstudie (5) belegt, dass das gleichzeitige Auftreten von hyperplastischen Polypen und Adenomen – unabhängig von der Lokalisation der hyperplastischen Polypen – kein erhöhtes Risiko eines Adenomrezidivs im Vergleich zum alleinigen Auftreten von Adenomen bedeutet.

Aberrierende Kryptenfokusse (ACF) werden als die ersten identifizierbaren neoplastischen Läsionen der kolorektalen Karzinogenese angesehen, die endoskopisch mit Chromoendoskopie und Zoomendoskopie identifiziert werden können. Bisher liegen unterschiedliche Angaben zur Prävalenz der ACF vor. Deshalb wurde bei Teilnehmern der PLCO Screening Studie eine Magnifikationschromoendoskopie mit Methylenblau (0,2%) im distalen Rektum durchgeführt, um die ACF Prävalenz und Risikofaktoren für das Auftreten der ACF zu bestimmen (n=505) (6). Die Prävalenz der ACF lag bei 68% (43% 1-3 ACF; 19% 4-6; 5% >7). Dabei war die ACF Prävalenz unbeeinflusst vom Vorhanden- oder Nicht-Vorhandensein von Adenomen. Aktuelles und früheres Rauchen korrelierte positiv mit der ACF Prävalenz. Die endoskopische ACF-Diagnose konnte histologisch in 68,5% bestätigt werden.

Kommentar: Die Tatsache, dass die ACF Prävalenz nicht mit der Adenombelastung korrelierte, wirft Zweifel an der Überlegung auf, ACFs als Marker für ein kolorektales Karzinomrisiko zu benutzen.

11.1.2 Pathohistologische Diagnose von serratierten Adenomen (7)

Eine histopathologische Studie zeigt, dass selbst zwischen spezialisierten gastrointestinalen Pathologen nur eine mäßige Übereinstimmung in der Diagnosestellung von serratierten Adenomen besteht.

11.1.3 Die Tageszeit beeinflusst die Adenomdetektionsrate (8)

Erstmalig lässt eine Studie vermuten, dass die Adenomdetektionsrate von der Untersuchungszeit abhängig ist: sie ist am höchsten bei Durchführung der Koloskopie in den frühen Morgenstunden (s. Tab. 1). Die mittlere Anzahl der entdeckten Polypen pro Koloskopie betrug 2,1 bei Beginn der Koloskopie vor 8.30 Uhr, 1,8 zwischen 8.31-10.00 Uhr, 1,6 zwischen 10.01-11.30 Uhr, 1,5 zwischen 11.31-13.00 und 1,1 nach 13.00 Uhr.

	Koloskopie-beginn vor 8.30 Uhr	Koloskopie-beginn nach 8.30 Uhr	Signifikanz
Endoskop. detektierte Polypen/Pat.	2,61	2,06	< 0,001
Hyperplastische Polypen/ Patient	0,94	0,66	0,002
Adenome/Patient	1,18	0,97	0,061

Tab. 1: Endoskopisch entdeckte Polypen in Abhängigkeit vom Beginn der Koloskopie (nach Chan MY, Cohen H, Spiegel BMR. Fewer polyps detected by colonoscopy as the day progresses at a veteran's administration teaching hospital. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1217-1223).

11.2 Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)

11.2.1 Hyperplastische Polypen und serratierte Adenome als zusätzlicher Phänotyp der MYH-assoziierten Polyposis (9)

Die MYH-assoziierte Polyposis (MAP) ist ein autosomal rezessiv vererbtes Polyposissyndrom (vgl. Gastro Update 2007). Klinisch ähnelt sie der abgeschwächten FAP. In dieser Studie wird die histologische Polypenzusammensetzung bei 17 Pat. mit einer MYH Mutation untersucht. Bei 8 der 17 Patienten (47%) wurde mindestens ein hyperplastischer Polyp und/oder sessiles serratiertes Adenom entdeckt. 3 Patienten wiesen sogar mehr als 10 hyperplastische Polypen und/oder sessile serratierte Adenome auf. Neben multiplen Adenomen (im Median 25) wurden insgesamt 145 hyperplastische Polypen und 19 sessile serratierte Adenome gefunden. APC Mutationen konnten nur in den Adenomen nachgewiesen werden. Dahingehend fanden sich in den hyperplastischen Polypen und sessilen Adenomen von Polyposispatienten in hohem Maße K-RAS Mutationen, die überwiegend in Form einer G:C ➔ T:A Transversion auftraten.

Kommentar: Bei der MYH-assoziierten FAP kann somit ein histologisches Mischbild von Adenomen, hyperplastischen Polypen und serratierten Adenomen auftreten. Phänotypisch können Überlappungen mit dem hyperplastischen Polyposissyndrom auftreten, da teilweise multiple hyperplastische Polypen vorliegen. Somit helfen ggf. nur ergänzende molekolarbiologische Analysen, diese beiden Polyposissyndrome voneinander zu trennen.

11.2.2 Überwachung der duodenalen Polyposis bei FAP (10)

Die finnischen Erfahrungen (n=129 Pat.) zeigen, dass bei 80 bzw. 23% der FAP Patienten im Alter von 60 Jahren duodenale Adenome bzw. eine schwere Dysplasie oder Duodenalkarzinome vorliegen. Im Vordergrund der therapeutischen Möglichkeiten steht die Polypektomie bzw. Papillektomie. In Abhängigkeit vom Ausmaß der duodenalen Polyposis kann auch eine offene Duodenotomie oder letztendlich eine Pankreatico-Duodenektomie durchgeführt werden. Das Ausmaß der duodenalen Polyposis wird dabei nach der Spigelman Klassifikation (Tab. 2) eingeordnet.

	Graduierungspunkte 1	2	3
Anzahl der Polypen	1-4	5-20	> 20
Größe der Polypen (mm)	1-4	5-10	> 10
Histologie	tubulär	tubulovillös	villös
Dysplasie	gering	mittelgradig	schwer

Tab. 2: Spigelman Klassifikation (Stadium 0: 0 Punkte; Stadium I: 1-4 Punkte; Stadium II: 5-6 Punkte; Stadium III: 7-8 Punkte; Stadium IV: 9-12 Punkte)

Kommentar: Die Daten zeigen, dass auch ein erhebliches Risiko eines duodenalen Adenoms bzw. Karzinoms bei FAP Patienten bestehen kann. Bei Hochrisikopatienten mit einer Spigelman IV Adenomatosis oder persistierender schwerer Dysplasie sollte eine prophylaktische pyloruserhaltende Pankreatiko-Duodenektomie diskutiert werden.

11.2.3 Kolorektales Karzinomrisiko assoziiert mit der MUTYH Mutation (11,12)

Eine multizentrische Studie konnte nachweisen, dass das Risiko eines kolorektalen Karzinoms bei heterozygoten Trägern einer einzelnen MUTYH-Mutation, die Verwandte von MAP Patienten waren, um den Faktor 2 erhöht ist. Dieses leicht erhöhte Risiko ist somit vergleichbar mit dem erhöhten Risiko von erstgradigen Verwandten von Patienten mit sporadischem kolorektalem Karzinom (11).

Bei Nachweis einer biallelischen MUTYH-Mutation ist das kolorektale Karzinomrisiko um das 28-fache erhöht. In Abhängigkeit von der nachgewiesenen Mutation schwankt das mittlere Alter bei Karzinomdiagnose zwischen 49 und 57 Jahren. Bevorzugt liegen die Karzinome im rechtsseitigen Kolon. Der Nachweis einer monoallelischen Mutation war nicht assoziiert mit einem erhöhten kolorektalen Karzinomrisiko (12).

11.3 Hereditäres Non-Polyposis Kolonkarzinom-syndrom (HNPCC)

11.3.1 Chromoendoskopie bei HNPCC (13)

In einer endoskopischen Studie (109 HNPCC Pat.) wurde die Adenom-detektionsrate mittels Standardendoskopie mit Chromoendoskopie bzw. Narrow-band Imaging (NBI) verglichen. Bei 47 Patienten wurde der Vergleich Standardendoskopie vs. Chromoendoskopie und bei 62 Patienten der Vergleich NBI vs. Chromoendoskopie durchgeführt. Mittels Chromokoloskopie konnten mehr hyperplastische Läsionen (58 vs. 18) und Adenome (13 vs. 7) als mit der Standardkoloskopie entdeckt werden. Auch der Vergleich mit NBI fiel zu Gunsten der Chromoendoskopie aus (hyperplastische Polypen: 70 vs. 29; Adenome 39 vs. 11).

Kommentar: Diese Studien entsprechen den Erfahrungen bei der Colitis ulcerosa. Die Chromoendoskopie verbessert auch in dieser Risikogruppe die Adenomdetektionsraten und kann somit – entsprechende Erfahrung vorausgesetzt – zu einer besseren Effektivität der Überwachung führen.

11.4 Epidemiologie und Prävention

11.4.1 Screening lohnt sich auch kostenmäßig (14)

Gestützt auf das SEER Register (41.256 Kolon-, 15.582 Rektumkarzinome) werden die Behandlungskosten beim kolorektalen Karzinom im Vergleich zu einem alters- und geschlechtsgleichen Kollektiv berechnet. Die gesamten Karzinom-bezogenen Kosten beliefen sich auf 28.500 $. Bezogen auf ein Jahr Überlebensgewinn lagen die zusätzlichen Kosten pro Jahr am niedrigsten im Stadium 0 (3.210 $ pro Jahr) und am höchsten im Stadium IV (30.794 $ pro Jahr).

Kommentar: Diese Studie zeigt, dass die Prävention und die Früherkennung des kolorektalen Karzinoms sich auch ökonomisch lohnen.

11.4.2 Wir sollten uns bewegen! (15)

Eine Metaanalyse belegt, dass eine inverse Assoziation zwischen der körperlichen Aktivität und dem Auftreten von Darmkrebs besteht (relativer Risikowert von 0,76 (= 24% Risikoreduktion)). Dabei existiert kein signifikanter Unterschied zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht.

11.4.3 Wirkung von Aspirin zur Chemoprävention von Adenomen (16)

Eine Metaanalyse analysiert 4 Studien, die Aspirin zur Chemoprävention des kolorektalen Adenoms eingesetzt haben (n=2967 Pat.). 3 der Studien setzten Aspirin in der Rezidivprophylaxe von Adenomen ein, eine nach vorangegangenem kolorektalem Karzinom. Die Aspirindosis reichte von 81 mg bis 325 mg pro Tag. Aspirin führte zu einer 17% relativen Adenomreduktion (absolute Risikoreduktion von 6,7%). Die Nebenwirkungsprofile zwischen den Placebo- und den Aspiringruppen waren vergleichbar, insbesondere lag die Rate der gastrointestinalen Blutungen bei 2,5 vs. 2,79% (p=0,64).

Kommentar: Aspirin scheint somit effektiv in der Prävention von kolorektalen Adenomen nach vorangegangener Polypektomie zu sein. Die Metaanalyse erlaubt jedoch noch keine Interpretation einer möglichen Dosis-Wirkungsbeziehung. Eine generelle Empfehlung zur Einnahme von Aspirin nach Polypektomie kolorektaler Adenome kann jedoch noch nicht ausgesprochen werden (vgl. Gastro Update 2008).

11.5 Prognose

11.5.1 Prognose und Qualität der chirurgischen Therapie des kolorektalen Karzinoms (17)

Die Qualität der chirurgischen Behandlung des KRKs in Deutschland wird an einem Kollektiv von 47.436 Patienten überprüft. Die Krankenhausmortalität liegt in den Jahren 2000-2004 zwischen 2,6 und 4,2%. In diesem Zeitraum haben die Exstirpationsrate des Rektumkarzinoms von 27,6 auf 22,3% ab- und der Einsatz der neoadjuvanten Vorbehandlung von 6,5 auf 25% zugenommen.

11.5.2 Prognosefaktoren (18,19)

Eine perineurale Invasion (PNI) wird beim KRK selten beschrieben. Bei einem Review der Schnitte von 269 Patienten mit einem KRK stieg der Anteil der PNI von initial 0,5% auf 22% an (18). Beim Rektumkarzinom lag dieser Prozentsatz mit 30% höher als beim Kolonkarzinom mit 19%. Der Anteil der PNI-positiven Tumoren stieg mit dem Stadium: I 0%; II 20%, III 24%, Stadium IV 57%. Die PNI beeinflusste auch das Überleben: Nach R0 Resektion betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 68% bei Patienten mit PNI-negativen Tumoren verglichen mit 52% bei Patienten mit PNI-positiven Tumoren. In einer multivariaten Analyse erwies sich das Vorhandensein einer PNI als unabhängiger prognostischer negativer Faktor.

Kommentar: Diese Arbeit belegt, dass durch sorgfältige pathohistologische Evaluation die perineurale Invasion bei ca. einem Viertel der KRKs nachgewiesen werden kann. Studien müssen noch beweisen, ob die PNI als Stratifikationsfaktor für oder gegen eine adjuvante Behandlung dienen kann.

Der Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen (CTC) besitzt eine prognostische Bedeutung (vgl. Gastro Update 2009). Patienten wurden in prognostisch ungünstige (> 3 CTCs pro 7,5 ml Blut) und prognostisch günstige Gruppen (< 3 CTCs pro 7,5 ml) eingeteilt. Der Nachweis von > 3 CTCs/7,5 ml beinhaltete eine verschlechterte Prognose (Gesamtüberleben 9,4 vs. 20,6 Monate). Dieser prognostische Einfluss der CTCs zeigte sich auch in der Erstlinien-, Zweitlinien- und Drittlinienchemotherapie. In einer multivariaten Analyse erwies sich die Anzahl der CTCs als unabhängiger prognostischer Faktor (19).

11.5.3 Überlebensberechnung beim Kolonkarzinom (20)

Zur Abschätzung der Prognose wird normalerweise die 5-Jahres-Überlebensrate angegeben. Diese lässt es nicht zu, eine prognostische Abschätzung für Patienten zu geben, die schon eine Zeit nach der Tumordiagnose überlebt haben, da sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten über die Zeit verändern. Aus dem SEER Register (83.419 Pat. mit Kolonkarzinom; Zeitraum 1988-2000) wird eine Analyse vorgelegt, die es erlaubt, zu bestimmten Zeitpunkten nach der Karzinomdiagnose die Überlebenswahrscheinlichkeit zu berechnen (s. Tab. 3). Diese Berechnung ist unter www.mdanderson.org/coloncalculator einsehbar.

Kommentar: Eine wichtige biomathematische Analyse zur Abschätzung der Prognose, die sich mit der Zeitdauer nach Karzinomdiagnose verändert und

verbessert. Sie gibt uns auch einen Hinweis, wie lange in bestimmten Tumorstadien die Nachsorge erfolgen sollte.

Stadium	Jahr 0	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5
I	0,94	0,95	0,96	0,97	0,98	0,98
IIA	0,85	0,87	0,90	0,92	0,94	0,96
IIB	0,71	0,75	0,80	0,84	0,88	0,92
IIIA	0,83	0,86	0,89	0,91	0,94	0,95
IIIB	0,64	0,68	0,74	0,80	0,85	0,89
IIIC	0,42	0,48	0,57	0,66	0,74	0,80
IV	0,05	0,09	0,15	0,24	0,35	0,48

Tab. 3: 5 Jahres-Überlebensraten mit zunehmender Zeit nach Operation eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Tumorstadium. Die Überlebensraten wurden nach Alter, Geschlecht, Rasse und Tumordifferenzierung adjustiert (nach Chang GJ, Hu CY, Eng C, et al. Practical application of a calculator for conditional survival in colon cancer. J Clin Oncol 2009;27:5938-5943).

11.6 Screening

11.6.1 Assoziation zwischen Koloskopie und Karzinomtod (21)

Es wird die Assoziation zwischen der Durchführung einer Koloskopie und dem Versterben an einem kolorektalen Karzinom (KRK) untersucht. Dazu wurde die Durchführung einer Koloskopie in Fällen (Personen, die am KRK verstarben) und bei Kontrollen (Personen, die nicht am KRK verstarben) evaluiert. Insgesamt konnten aus der Datenbank in Ontario 10.292 Fälle (Alter 52-90 J.) identifiziert werden, die an einem kolorektalen Karzinom verstorben waren. Für jeden Fall wurden 5 gematchte Kontrollen ausgewählt. Bei 7% der Fälle und bei 9,8% der Kontrollen wurde eine Koloskopie durchgeführt, die zu 31% von Gastroenterologen und zu 40% von Chirurgen durchgeführt wurden. Bei den Fällen lag der Prozentsatz der kompletten Koloskopien bei 73% und bei den Kontrollen bei 81%. Eine Polypektomie wurde bei 188 Fällen (26% derjenigen mit Koloskopie) und bei 1.043 Kontrollen (21% aller Koloskopien) durchgeführt. Es bestand eine umgekehrte Assoziation des Versterbens an einem linksseitigen KRK mit Koloskopie (OR 0,33), jedoch nicht mit dem Versterben am rechtsseitigen KRK (OR 0,99).

Kommentar: Die Koloskopie ist also mit weniger KRK-Todesfällen verknüpft. Diese Assoziation ist jedoch überwiegend limitiert auf linksseitige Karzinome. Diese Studie sollte somit unser Augenmerk auf die Tatsache lenken, dass möglicherweise ein Teil der Karzinome im rechten Hemikolon aus flachen Adenomen entsteht, die naturgemäß schwieriger zu entdecken sind. Kritisch ist anzumerken, dass sowohl Screening-Koloskopien als auch kurative Koloskopien in die Analyse einbezogen wurden. Die Anzahl der Screening-Koloskopien wird dabei sogar in der Unterzahl sein. Die Gesamtrate der

durchgeführten Koloskopien war in den Fällen und den Kontrollen mit 7,0 bzw. 9,8% niedrig. Kritisch ist, dass die ansonsten erreichten Intubationsraten des Coecums (vgl. Gastro Update 2009, bei einer Metaanalyse 97%) in dieser Studie nicht erreicht werden.

11.6.2 Analyse der Karzinomreduktion durch Screeningkoloskopie (22)

Aus den Daten von 1.875.708 gescreenten Personen und den geschätzten Übergangswahrscheinlichkeiten eines fortgeschrittenen Adenoms in ein Karzinom werden die Effekte des Koloskopiescreenings berechnet. Im Zeitraum von 2003-2006 wurden in Deutschland während des Screenings 157.293 Adenome entfernt. Es wird geschätzt, dass durch die Screening-koloskopie ca. 5.000 Karzinome/Jahr verhindert werden. Die erwartete Karzinomreduktion als Folge der Adenomentfernung ist altersabhängig (12,1%, 16,2% und 12,5% im Jahr 2010 für die Altersgruppen 55-59, 60-64 und 65-69 Jahre).

Kommentar: Diese Analyse belegt eine signifikante Reduktion der kolorektalen Karzinominzidenz durch das koloskopische Screening. Vor dem Hintergrund der relativ niedrigen Teilnahmerate (2,2-2,9% der Anspruchs-berechtigten) ist eine weitere Steigerung der Effektivität nur durch eine Steigerung der Teilnahmeraten zu erzielen.

11.6.3 Ist die Rückzugszeit ein Qualitätsmerkmal? (23)

Eine Studie in einem amerikanischen Krankenhaus zeigt keinen Einfluss einer Koloskopierückzugszeit ≥ 7 min auf die Polypendetektionsrate. Dabei bezog sich der Begriff Rückzugszeit nur auf die Zeit des Rückzugs ohne die Zeit, die für die Durchführung von Biopsien und Polypektomien gebraucht wurde.

Kommentar: Diese Studie belegt keinen definitiven Einfluss der Dauer der Rückzugszeit auf die Polypendetektionsrate. Einschränkend muss jedoch ge-sagt werden, dass zu Beginn der Studie schon bei 65% der Koloskopien die Rückzugszeit > 7 min war und die Polypendetektionsrate bei 48% lag. Diese hohe Rate wird somit auch nicht wesentlich durch eine Erhöhung der Rück-zugszeit zu beeinflussen gewesen sein.

11.6.4 Komplikationsraten der ambulanten Koloskopie (24)

Diese Studie untersucht die Komplikationsraten der ambulanten Koloskopien bei Personen zwischen 50 und 75 Jahren in Kanada. Aus einer Datenbank wurden alle Personen identifiziert, die innerhalb von 30 Tagen nach Durchführung einer Koloskopie stationär wegen einer Blutung oder einer Perforation aufgenommen wurden. Blutung bzw. Perforation traten bei 1,64/1.000 bzw. 0,85/1.000 Koloskopien auf. Die Todesrate lag bei 1/14.000. Höheres Alter (> 60 Jahre), männliches Geschlecht, erhöhte Komorbidität, eine Polypektomie und die Durchführung der Koloskopie durch einen „low-volume" Endoskopiker waren mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Die Schwelle der erhöhten Komplikationsrate lag bei ca. 300 Koloskopien pro Jahr. Da die Koloskopie in Kanada sowohl von Gastroenterologen als auch von Chirurgen, Internisten und Hausärzten durchgeführt wird, wurden die Zahlen separat nur für Gastroenterologen ausgewertet. Diese Subgruppenanalyse identifizierte

keinen Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen mit Ausnahme der Polypektomie.

Kommentar: Diese Studie liefert wichtige Daten, da es sich um eine Populationsstudie mit einer großen Fallzahl (97.091 Koloskopien) handelt. Für Gastroenterologen ist wichtig, dass die Ausbildung zum Gastroenterologen eine höhere Expertise bei der Durchführung der Koloskopie verleiht. In Deutschland liegt die Blutungsrate mit 2,2/1.000 Koloskopien in einer vergleichbaren Höhe, die Perforationsrate liegt mit 0,2-0,3/1.000 Koloskopien jedoch niedriger (25,26).

11.6.5 Einsatz von NBI im Screening (27)

Unter Screeningbedingungen erhöhte der Einsatz von NBI nicht die Adenomdetektionsrate.

11.6.6 Übergewicht bedingt verschlechterte Darmsauberkeit nach Lavage (28)

Für die Qualität der Koloskopie ist eine adäquate Kolonvorbereitung eine unabdingbare Voraussetzung. In einer Studie (n=1588, mittleres Alter 57,4 Jahre) werden Faktoren herausgearbeitet, die mit einer unzureichenden Darmsäuberung assoziiert sind. Ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) war ein unabhängiger Prädiktor für eine unzureichende Darmvorbereitung. Darüber hinaus wurden das männliche Geschlecht, eine stationäre Behandlung, Rauchen, Alkoholkonsum, Comorbiditäten und Medikamente (Schmerzmittel, Antidepressiva) als zusätzliche Risikofaktoren identifiziert.

11.6.7 Ein 10-jähriges Screeningintervall nach negativer Koloskopie ist ausreichend (29)

Seit Einführung des Koloskopiesreenings in Deutschland wird das 10-jährige Screeningintervall kritisch diskutiert. Eine Studie aus dem Saarland untersucht diese Fragestellung an 533 Personen mit negativer Koloskopie und 2.701 Personen ohne durchgeführte Koloskopie. Die mittlere Zeit nach der letzten negativen Koloskopie betrug 11,9 Jahre. In der Gruppe mit vorangegangener negativer Koloskopie trat in der Nachbeobachtungszeit kein kolorektales Karzinom auf verglichen mit 8,4 Karzinomfällen in der Gruppe ohne Koloskopie. Auch die Prävalenz der fortgeschrittenen Adenome war in der Koloskopiegruppe niedriger.

Kommentar: Ein 10-jähriges Sreeningintervall ist somit ausreichend. Diese Arbeit bestätigt somit frühere Mitteilungen (vgl. Gastro Update 2009).

11.7 Überwachung von Risikogruppen

11.7.1 Klinische Parameter und das Colitis assoziierte kolorektale Karzinom (30,31)

Anhand der Daten aus dem norwegischen Krebsregister (CED-Diagnosestellung zwischen 1973 und 2005) (30) wird versucht, Risikofaktoren für die

Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu identifizieren. Insgesamt wurden 67 Patienten mit einem CED assoziierten kolorektalen Karzinom identifiziert (61 mit Colitis ulcerosa, 6 mit M. Crohn). Das mediane Intervall zwischen erstmaligem Auftreten von CED Symptomen und Karzinomdiagnose betrug 18 Jahre (2,8 – 41,9 J.). Bei 12% der Patienten trat das Karzinom innerhalb eines Zeitraums von weniger als 10 Jahren nach Beginn der klinischen Symptomatik auf. Ein höheres Alter bei Beginn der CED Symptome korrelierte invers mit dem Intervall zwischen Beginn der CED Symptomatik und dem Auftreten eines kolorektalen Karzinoms. Auch die Symptomaktivität korrelierte signifikant mit dem Zeitintervall bis zur Karzinomentwicklung.

Eine schwedische Studie (**31**) (4.125 Colitis ulcerosa; 3.482 Morbus Crohn Pat.) untersucht, wie sich das CED assoziierte Karzinomrisiko über die letzten Jahrzehnte entwickelt hat. In dem Kollektiv lag die kumulative Kolektomie-frequenz nach 10, 20 und 30 Jahren für Patienten mit Colitis ulcerosa bei 16, 20 und 25% sowie für Patienten mit Colitis Crohn bei 13, 16 und 18%. Insgesamt wurden 196 kolorektale Karzinome bei 188 Patienten entdeckt. Überwiegend traten sie bei Colitis ulcerosa auf (135 Patienten; Pancolitis: 66; linksseitig: 31; Proktitis: 35). Das relative Karzinomrisiko stieg mit der Ausdehnung der Colitis ulcerosa an: 1,0 bei Proktitis, 1,2 bei linksseitiger Colitis und 2,0 bei Pancolitis. Verglichen mit der Normalbevölkerung lag bei Pancolitis ulcerosa ein um das 5,6-fach erhöhte Karzinomrisiko vor und bei Crohn Colitis um das 2,1-fache. 92 Patienten verstarben an den Folgen des kolorektalen Karzinoms. In der Analyse zeigten sich ein tendenzieller Rückgang der kolorektalen Karzinominzidenz und ein signifikanter Rückgang der Mortalität an den Folgen eines kolorektalen Karzinoms im Zeitraum von 1960-2004.

Kommentar: Diese Studie überbringt für die CED-Patienten eine wichtige Information: das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu versterben, hat in den letzten Jahrzehnten signifikant abgenommen. Die Gründe dafür werden jedoch durch diese Arbeit nicht geklärt. Mögliche Gründe könnten in der vermehrten Erhaltungstherapie mit Mesalazin und/oder einem vermehrten Einsatz der Überwachungskoloskopie liegen.

11.7.2 Tritt das kolorektale Karzinom bei CED wirklich in hohem Maße früh auf? (32)

In einer holländischen Studie wurde auf eine nationale Datenbank (PALGA) zurückgegriffen, um den Zeitpunkt der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit von der CED-Dauer zu analysieren (vgl. Gastro Update 2009, Pathologie). Als Ergebnis dieser Studie wurde herausgestellt, dass 17-22% der CED-Patienten ein kolorektales Karzinom entwickeln vor den in den Leitlinien empfohlenen Zeitpunkten der endoskopischen Überwachung.

Kommentar: In der Diskussion dieser Arbeit wurde von dem Präsidenten der niederländischen Gastroenterologenvereinigung 2009 darauf hingewiesen, dass die Studienpatienten aus tertiären Zentren stammen und dass es sich möglicherweise hierbei um eine ausgeprägte Selektion handelt. Eine ausge-weitete Analyse unter Einschluss von primären und sekundären Zentren würde aktuell in den Niederlanden durchgeführt.

11.8 Diagnostik

In einer holländischen Studie (33) wird überprüft, ob durch die Kombination von hochauflösender Endoskopie (HRE) mit Autofluoreszenz (AFI) und Narrow-Band-Imaging (NBI) die Adenomdetektion bzw. Polypendifferenzierung verbessert werden kann. Es bleibt festzuhalten, dass durch AFI die Adenomdetektionsrate nicht verbessert wird. Die Rate der übersehenen Adenome lag bei AFI bei 20% und bei HRE bei 29%.

Kommentar: Die Kombination von HRE, AFI und NBI führte weder zu einer Verbesserung der Adenomdetektionsrate noch zu einer verbesserten Polypendifferenzierung.

Eine Studie aus China (34) zeigt, dass eine CO_2-Insufflation statt Luftinsufflation während der Koloskopie zu verringerten Schmerzen führt. Diese Verbesserung war während der Koloskopie und 30 Minuten nach Beendigung der Koloskopie signifikant.

11.9 Adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms

11.9.1 Die adjuvante Chemotherapie führt zu einer erhöhten Heilungsrate (35)

Eine Metaanalyse basierend auf 20.800 Patienten aus 18 Studien mit adjuvanter 5-FU basierter Chemotherapie bei Tumoren im Stadium II und III zeigt, dass die adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens während einer 8-jährigen Nachsorgeperiode im Vergleich zur alleinigen Operation führt.

Kommentar: Die adjuvante Chemotherapie bei Kolonkarzinom führt zu einer Reduktion der Rezidivrate, die sich somit in eine Verbesserung des Gesamtüberlebens umsetzt. Diese Metaanalyse belegt, dass die adjuvante Chemotherapie zu einer vermehrten Heilungsrate und nicht nur zu einer Verzögerung des Auftretens der Rezidive führt.

11.9.2 Oxaliplatin in der adjuvanten Situation (**36**, 37, **38**)

In der Studie NO16968 wird die Effektivität und Toxizität von XELOX (Capecitabin/Oxaliplatin) mit der i.v. Bolusgabe 5-FU/LV (Mayo-Schema oder Roswell Park-Schema) in der adjuvanten Therapie nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms im Stadium III verglichen (**36**). Die Toxizitätsprofile sind schon publiziert (37). In die Studie wurden 1.886 Patienten eingeschlossen. Das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren betrug 66% in der XELOX-Gruppe und 60% in der 5-FU/LV Gruppe. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren unterschied sich nicht signifikant mit 78 zu 74% (HR 0,87;CI 0,72-1,05).

In die MOSAIC Studie (**38**) wurden 2.246 Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms im Stadium II oder III aufgenommen und postoperativ entweder mit LV5FU2 oder FOLFOX4 für 6 Monate adjuvant behandelt (Follow-up von 81,9 Mo.). Die geplanten 12 Zyklen der adjuvanten Chemotherapien erhielten 74% der Patienten im FOLFOX4 Arm und 86,5% der

Patienten im LV5FU2 Arm. Die Addition von Oxaliplatin führte im Stadium III zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens nach 6 Jahren (72,9% vs. 68,7%, p=0,023), nicht jedoch im Stadium II (86,9% vs. 86,8%) oder bei Hochrisikopatienten im Stadium II (85,0% und 83,3%). Der positive Überlebenseffekt nach Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie zeigte sich besonders bei Patienten unter 65 Jahren, während bei Patienten über 65 Jahre kein zusätzlicher prognostischer Effekt zu belegen war. 48 Monate nach Beendigung der FOLFOX Therapie bestand noch bei 0,7% der behandelten Patienten eine Neurotoxizität Grad 3.

Kommentar: Nach kurativer Resektion eines Stadium III Kolonkarzinoms führt die Kombination einer adjuvanten Chemotherapie mit Oxaliplatin zu einer Verbesserung des Überlebens. Im Gegensatz zur oralen Therapie mit Capecitabin zeigt sich nach infusionaler 5-FU Therapie auch nach langer Nachbeobachtungszeit eine signifikante Verbesserung des Überlebens. Die Empfehlungen der Deutschen Leitlinie, im Stadium III eine Oxaliplatin-haltige Chemotherapie postoperativ einzuleiten, stützt sich auf die positiven Ergebnisse der MOSAIC Studie. Zukünftige Studien werden überprüfen, ob die Therapiedauer von 6 Monaten nicht reduziert werden kann, um das Risiko einer Oxaliplatin induzierten sensiblen Neuropathie zu reduzieren.

11.9.3 **Keine Verbesserung des Überlebens durch Irinotecan-haltige adjuvante Chemotherapie** (39,40)

Nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms Stadium III wurden 2.094 Patienten in die PETACC-3 Studie (39) randomisiert. Postoperativ wurden sie entweder mit LV5FU2 (LV 200 mg/m², danach 5-FU 400 mg/m² Bolus und dann 600 mg/m² kontinuierliche Infusion über 22 h, Tag 1 und 2, alle 2 Wochen für 12 Zyklen) oder mit LV5FU2+Irinotecan (180 mg/m², Tag 1, alle 2 Wochen) behandelt. Nach einem medianen Follow-up von 66,3 Monaten verbesserte Irinotecan das Gesamtüberleben nicht signifikant (5-Jahres ÜLR 73,6% vs. 71,3%, p=0,094). Unter Irinotecan wurde eine erhöhte Toxizität (gastrointestinal, Neutropenie) beobachtet.

Auch in einer anderen Studie (40) führte die Addition von Irinotecan zum LV5FU2 Schema nach Resektion eines Hochrisiko Kolonkarzinoms (Stadium III mit N2, oder postoperatives N1 Stadium mit Stenose/Perforation) nicht zu einer Prognoseverbesserung (ÜLR nach 5 Jahren: 67% vs. 61%).

Kommentar: Beide Arbeiten untermauern die Festlegung der Deutschen Leitlinie, in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms auf die zusätzliche Gabe von Irinotecan zu verzichten, da dies im Vergleich zu einer alleinigen Leukovorin/5-FU Therapie nicht zu einer Verbesserung des Überlebens führt.

11.9.4 **Der monoklonale Antikörper Edrecolomab in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms** (41)

Edrecolomab ist ein IgG2a monoklonaler Antikörper, der gegen das 17-1 A Zelloberflächenglycoprotein gerichtet ist, das überwiegend in Adenokarzinomen exprimiert wird. Dieser Antikörper ist in Deutschland von der Arbeitsgruppe um Riethmüller bekannt. In einer randomisierten Phase III Studie (1.839 Patienten) wurde nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms im Stadium III die Effektivität einer Kombinationstherapie (Antikörper

+ 5FU/ Levamisol oder + 5-FU/Leukovorin) mit der alleinigen Chemotherapie verglichen. Die Addition vom Edrecolomab zur Chemotherapie erbrachte keine Verbesserung der klinischen Effektivität (5-Jahresüberlebensrate 69,6% in der Kombinationsgruppe vs. 68,2% in der Chemotherapiegruppe).

Kommentar: Der 17-1A Antikörper hat keinen Platz in der Therapie des kurativ resezierten Kolonkarzinoms!

11.9.5 Die Addition von Bevazicumab zu mFOLFOX 6 führt nicht zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (42,**43**)

In der NSABP Studie C-08 (42) wurde das modifizierte FOLFOX6 Schema (Leukovorin 400 mg/m^2, 5-FU 400 mg/m^2, 5-FU 2.400 mg/m^2 über 46 Stunden, Oxaliplatin 85 mg/m^2) mit dem gleichen Schema + Bevacizumab verglichen. Die Chemotherapie wurde 12-mal alle 2 Wochen verabreicht, Bevacizumab wurde für insgesamt 1 Jahr gegeben. 25% der 2.710 Patienten besaßen Stadium II Tumore. Die Rate der Grad 4/5 Toxizitäten war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (15,2 vs. 15,0%). Die 6-Monats-Mortalitätsrate betrug 0,96 bzw. 0,90%. Sensorische Neuropathie ≥ Grad II, arterielle Hypertonie, Proteinurie, Wundkomplikationen und Schmerzen traten signifikant häufiger in der Bevacizumabgruppe auf. Die beobachteten Toxizitäten stiegen mit dem Patientenalter an.

Nach einem medianen Follow-up von 36 Monaten zeigte sich in der NSABP Studie C-08 keine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens nach zusätzlichem Einsatz des Antikörpers (75,5% ohne Bevazicumab vs. 77,4% mit Bevazicumab, p=0,15) (**43**).

Kommentar: Die NSABP C-08 Studie hat somit gezeigt, dass Bevazicumab aktuell keinen Stellenwert in der adjuvanten postoperativen Chemotherapie des Kolonkarzinoms besitzt. Eine definitive Beurteilung von Bevazicumab wird möglich sein, wenn die Ergebnisse der AVANT-Studie vorliegen werden.

11.9.6 Mikrosatelliteninstabilität: Prädiktor für einen negativen Effekt der adjuvanten Chemotherapie? (44,45)

15-20% der sporadischen kolorektalen Karzinome besitzen eine ausgeprägte Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H). In der CALGB 89803 Studie (44) wurden 1.264 Patienten mit einem Stadium III Kolonkarzinom entweder mit Bolus 5-FU/Leukovorin (FU/LV) oder zusätzlich mit Irinotecan (IFL) behandelt. Die Expression der Mismatch Repair (MMR) Proteine MLH1 und MSH2 wurde immunhistochemisch bestimmt. Zusätzlich wurde die Mikrosatelliteninstabilität molekularbiologisch bestimmt. 13% der Karzinome zeigten eine MSI-H. Für die gesamte Studienkohorte war das Langzeitüberleben zwischen der IFL und der FU/LV Therapie nicht unterschiedlich (70% vs. 72%). Der MSI Status besaß keinen Einfluss auf das Überleben in dieser Studie. In der IFL Gruppe wiesen Patienten mit MSI-H Tumoren ein verbessertes krankheitsfreies 5-Jahres-überleben auf. Diese Verbesserung wurde nicht beobachtet in der Gruppe von Patienten, die nur mit 5-LV behandelt worden war. Daraus schlussfolgern die Autoren, dass der Verlust der MMR Funktion auf ein verbessertes Überleben bei Patienten mit IFL Therapie hinweisen könnte im Gegensatz zu solchen Patienten, die nur 5-FU/LV erhalten haben.

In der PETACC 3 Studie (45) war es möglich den MSI Status bei 1.327 der 3.278 randomisierten Patienten mit einem Stadium II oder III Kolonkarzinom zu analysieren. MSI-H wurde bei 22% der Karzinome im Stadium II und bei 12% der Karzinome im Stadium III nachgewiesen. Patienten mit MSI-H Tumoren wiesen besonders im Stadium II eine verbesserte Prognose auf. Im Gegensatz zu früheren Veröffentlichungen blieb der prognostische Effekt des MSI auch nach Behandlung mit 5-FU bestehen.

Kommentar: Da die Studienergebnisse zu dieser Fragestellung nicht einheitlich sind, kann der Mikrosatellitenstatus aktuell nicht als Kriterium für oder gegen die Durchführung einer adjuvanten 5-FU-haltigen Chemotherapie im Stadium II benutzt werden.

11.9.7 Einsatz der adjuvanten Chemotherapie bei älteren Patienten (46,**47**)

Eine Analyse von 22 Studien zeigt, dass der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie mit zunehmendem Lebensalter rückläufig ist (46). Ob diese Zurückhaltung mit höherem Lebensalter gerechtfertigt ist, untersucht das ACCENT Studienregister (**47**). In dieses Studienregister sind 10.499 Patienten < 70 Jahren und 2170 Patienten > 70 Jahre eingeschlossen. Ein Stadium III Kolonkarzinom lag bei 75% der Patienten vor. In dieses Register werden 6 randomisierte Phase III Studien eingeschlossen, in der die Standardtherapie mit 5-FU i.v. mit der experimentellen Kombinationstherapie von Irinotecan oder Oxaliplatin bzw. oralem 5-FU verglichen wurde. Die intensivierte Chemotherapie verbesserte das Überleben und das krankheitsfreie Überleben nur in der Gruppe der jüngeren Patienten, aber nicht in der Gruppe der älteren Patienten.

Kommentar: Diese auf dem ASCO 2009 vorgestellte Studie ist klinisch bedeutsam. Eine Kombinationschemotherapie oder eine orale 5-FU Therapie ist nach diesen Daten bei Patienten über 70 Jahren nur zurückhaltend einzusetzen. Eine entsprechende Änderung der Empfehlung wird in Kürze in der S3-Leitlinie (awmf.de) erscheinen:

- Eine Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie existiert nicht. Allgemeine Kontraindikationen sind zu berücksichtigen.
- Eine Kombinationstherapie aus Oxaliplatin und Fluoropyrimidinen sollte bei Patienten über 70 J. zurückhaltend eingesetzt werden, da in einigen Studien vermehrt Todesfälle beobachtet wurden und für diese Altersgruppe kein eindeutiger Vorteil der oxaliplatinhaltigen Kombinationstherapie gegenüber einer alleinigen 5-FU-haltigen adjuvanten Therapie gezeigt werden konnte.
- Ein ähnlicher Trend zeigt sich für die oralen Fluoropyrimidine.

11.10 Neoadjuvante Therapie von Lebermetastasen

Das Überleben nach Lebermetastasenresektion wird in einem großen Krankengut von Medicare Patienten (≥ 65 Jahre) analysiert. 3.957 Patienten aus

dem Gesamtkollektiv von 306.061 Patienten mit kolorektalen Karzinomen wurden wegen Lebermetastasen operiert. Die 30- und 90-Tagesmortalitätsrate betrug 7 bzw. 8,2 %; die 5-Jahresüberlebensrate 25,5% (48)

Kommentar: In dieser Bevölkerungsstudie werden sowohl für die postoperative Mortalität als auch für das Langzeitüberleben schlechtere Ergebnisse berichtet als aus Krankenhausstudien.

11.10.1 Das verbesserte Überleben beim metastasierten kolorektalen Karzinom korreliert mit dem Einsatz neuer Medikamente und der Lebermetastasenresektion (49-51)

Eine retrospektive Analyse (**49**) aus dem M. D. Anderson Cancer Center und der Mayoklinik (Zeitraum 1990-2006) analysiert den Einfluss der Lebermetastasenresektion und der Einführung von neuen Chemotherapeutika auf das Langzeitüberleben von Patienten mit synchroner Metastasierung eines kolorektalen Karzinoms (n=2470 Patienten). Die Krankenhausdaten wurden mit dem SEER Bevölkerungsregister verglichen. In den beiden spezialisierten Krankenhäusern stieg das mediane Überleben von 14,2 (1990-1997) auf 18,6 (2001-2003) und letztendlich 29,2 Monate (2004-2006) an. Lebermetastasenresektionen wurden bei 231 Patienten durchgeführt. Im Vergleich zu Patienten mit nicht resezierbaren Metastasen stieg die 5-Jahresüberlebensrate nach Lebermetastasenresektion signifikant an: 19,5 vs. 55,2%. Das Überleben von Patienten, bei denen keine Metastasenresektion durchführbar war, stieg erst im Diagnosezeitraum 2004-2006 signifikant an. Dies korrelierte zeitlich mit dem vermehrten Einsatz neuerer Zytostatika (z.B. Oxaliplatin) und monoklonalen Antikörpern. Das Überleben von Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen in dem SEER Register stieg erst im Diagnosezeitraum 2004-2005 signifikant von 8-9 Monate auf 11 Monate an.

Kommentar: Im Zeitraum von 1998-2006 lässt sich die Überlebensverbesserung auf den Einsatz der Lebermetastasenresektion bei selektionierten Patienten und im Diagnosezeitraum 2004-2006 auf die Verbesserung der medikamentösen Therapie zurückführen. Die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Daten aus spezialisierten Zentren und aus der Bevölkerung zeigen jedoch auch auf, dass es sich bei dem Krankenhauspatientengut um selektionierte Patienten handelt. Trotzdem zeigt sich, dass eine Kombination von Metastasenresektionen plus medikamentöser Therapie zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom führt.

Die Sinnhaftigkeit dieses kombinierten Vorgehens wird durch die Langzeitanalyse der Arbeitsgruppe um Adam (**50**) belegt. Bei initialer Nicht-Resektabilität konnte nach Downstaging durch eine Kombinationschemotherapie doch noch eine Lebermetastasenresektion durchgeführt werden, die zu einem 5-Jahresüberlebensrate von 33% führte. 24 der so behandelten 148 Patienten können als geheilt angesehen werden. Prognostisch günstige Faktoren waren: Durchmesser der Metastasen < 30 mm, Anzahl der Metastasen ≤ 3 und komplette pathohistologische Remmission.

Eine internationale Expertengruppe spricht Empfehlungen zum kombinierten Einsatz der Chemotherapie und der Lebermetastasenresektion bei resektablen und initial als nicht-resektabel angesehenen Metastasen aus (51).

11.10.2 Präoperatives FOLFOX oder FOLFIRI + Cetuximab (CELIM-Studie) (52)

In einer multizentrischen Phase-II-Studie wurde die Effektivität einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Cetuximab + FOLFOLX oder FOLFIRI bei initial als nicht resektabel eingestuften Lebermetastasen untersucht. Nicht-Resektabilität wurde definiert durch die Anzahl der Metastasen (≥ 5) oder durch die Festlegung, dass die Lebermetastasen technisch nicht resektabel waren. Pat. mit extrahepatischen Metastasen oder Lymphknotenmetastasen waren ausgeschlossen. Eine Randomisation zwischen FOLFIRI + Cetuximab vs. FOLFOX + Cetuximab wurde nur bei Tumoren mit nachgewiesener EGFR-Expression durchgeführt. Beim fehlenden Nachweis einer EGFR-Expression erhielten die Patienten eine Chemotherapie mit FOLFOX. Die präoperative Therapie wurde zunächst für 8 Zyklen geplant. Falls eine Resektion danach technisch möglich war, wurde die Therapie adjuvant über weitere 6 Zyklen fortgeführt. Eine Tumorregression (CR/PR) wurde bei 68% der mit FOLFOX + Cetuximab und bei 57% der mit FOLFIRI + Cetuximab behandelten Patienten beobachtet. Bei Nachweis eines KRAS-Wildtyps betrug die Remissionsrate 70% vs. 43% bei Nachweis einer KRAS-Mutation. Eine R0 Resektion konnte bei 38% bzw. 30% der Patienten durchgeführt werden.

Kommentar: Diese Phase-II-Studie zeigt eine sehr hohe Ansprechrate nach Gabe einer Cetuximab-haltigen Chemotherapie. Zu berücksichtigen ist auch, dass erstaunlich hohe R0 Resektionsraten in einem Kollektiv erzielt wurden, bei dem die Lebermetastasen initial als nicht resektabel eingestuft worden waren. Die mit diesem Cetuximab-haltigem Schema beobachteten Remissionsraten liegen in dem Bereich, die auch für eine intensive alleinige Chemotherapie (FOLFOXIRI) berichtet worden sind (siehe Update 2009).

11.11 (Neo)adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms

Eine exzellente Übersicht über die prognostische Bedeutung der T- und der N-Kategorien in randomisierten amerikanischen Studien zur postoperativen Radiochemotherapie findet sich in der Metaanalyse von Gunderson und Mitarbeitern (**53**) (s. Tab. 4).

Stadium		5 J. Überlebensrate (%)	5 J. Lokalrezidivrate (%)	5 J. Metastasenrate (%)
N0	T3	74	8	19
N0	T4	65	15	28
N1	T1-2	81	6	15
N1	T3	61	11	34
N1	T4	33	22	39
N2	T1-2	69	8	26
N2	T3	48	15	45
N2	T4	38	19	50

Tab. 4: Prognostische Bedeutung der TN-Kategorien. Alle Pat. erhielten eine postoperative Radiotherapie und in 96% auch eine Chemotherapie (nach Gunderson LL et al. Stratification of rectal cancer for selection of post-operative chemoradiotherapy: current status. Gastrointest Cancer Res 2008;2:25-33).

11.11.1 Metaanalyse: präoperative Radiochemotherapie vs. Radiotherapie beim Rektumkarzinom im Stadium II/III (54)

Eine Metaanalyse untersucht den Einfluss der präoperativen Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie bei Rektumkarzinomen im Stadium II/III. Die Ergebnisse stützen sich auf 4 relevante randomisierte Studien. Die Radiochemotherapie reduzierte die Lokalrezidivrate innerhalb von 5 Jahren von 16,5 unter alleiniger präoperativer Radiotherapie auf 9,4%. Diese Verbesserung der Lokalrezidivrate setzte sich jedoch nicht in eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens um. Unter der Radiochemotherapie wurden mehr Toxizitäten Grad III/IV berichtet (14,9 versus 5,1%). Die Radiochemotherapie führte zu einer erhöhten Rate pathologisch kompletter Remissionen (11,8 versus 3,5%).

Kommentar: Diese Metaanalyse bestätigt die Ergebnisse von früher durchgeführten einzelnen randomisierten Studien. Bedauerlicherweise setzt sich die Verbesserung der Lokalrezidivrate nach präoperativer Vorbehandlung noch nicht in eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um.

11.11.2 Präoperative versus postoperative Radiochemotherapie: NSABP R-03 Studie (55)

In der NSABP-Studie R-03 wurden Patienten mit einem klinischen T3/T4 oder Lymphknoten-positiven Rektumkarzinom entweder prä- (123 Pat.) oder postoperativ (131 Pat.) radiochemotherapiert. Im Vergleich zur postoperativen Radiochemotherapie verbesserte die präoperative Radiochemotherapie das 5 Jahres krankheitsfreie Überleben (53,4 vs. 64,7%, p=0,011) und tendenziell auch das Gesamtüberleben (65,6% vs. 74,5% p=0,065). Eine komplette pathologische Remission wurde bei 15% der präoperativ behandelten Tumoren nachgewiesen. In dieser Gruppe trat kein Tumorrezidiv auf.

Kommentar: Bedauerlicherweise wurden in diese Studie nur 267 der geplanten 900 Patienten wegen schleppender Randomisierung aufgenommen. Dies ist umso bedauerlicher, da im Gegensatz zur deutschen Rektumkarzinomstudie nicht nur das krankheitsfreie Überleben signifikant durch die präoperative Radiochemotherapie verbessert wurde, sondern tendenziell auch das Gesamtüberleben. In der deutschen Studie hat die präoperative Radiochemotherapie zu einer Halbierung der Lokalrezidive geführt (13 vs. 6%), ohne dass das krankheitsfreie Überleben signifikant beeinflusst wurde (68 vs. 65%).

11.11.3 Radiochemotherapie vs. Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenen T4 Rektumkarzinomen (56)

Diese Studie aus Norwegen untersucht die Rolle der Radiochemotherapie (RCT) im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (RT) bei lokal fortgeschrittenen, primär als nicht resektabel eingestuften T4 Rektumkarzinomen (n=207). Eine R0 Resektion war bei 84% der Patienten in der RCT Gruppe und bei 68% der Patienten in der RT Gruppe möglich (pathologische komplette Remission: 16% vs. 7%). Bezüglich der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens erwies sich die Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie in dieser Studie mit lokal weit fortgeschrittenem Rektumkarzinom als überlegen.

Kommentar: Diese Studie bestätigt wiederum die Überlegenheit einer Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiotherapie.

11.11.4 Präoperative Kurzzeitvorbestrahlung versus postoperative Radiochemotherapie (57-59)

Die präoperative Radiotherapie wird in anderen Ländern häufiger eingesetzt als in Deutschland. In dieser MRC Studie (57) wurde die präoperative Kurzzeitbestrahlung (5 x 5 Gy; n=674) mit der primären Operation plus selektiver postoperativer Radiochemotherapie (45 Gy + 5-FU; n=676) verglichen. Die postoperative Therapie wurde nur bei solchen Patienten verabreicht, bei denen der Tumor den zirkumferentiellen Absetzungsrand (CRM) erreicht hatte. Es traten 27 Lokalrezidive in der präoperativen Gruppe und 72 in der selektiven postoperativen Gruppe auf (Risikoreduktion 61%). Insgesamt wurden Lokalrezidive in 4,4% der präoperativen Radiotherapiegruppe vs. 10,6% in der selektiven postoperativen Radiochemotherapiegruppe beobachtet. Das krankheitsfreie Überleben wurde um 24% in der präoperativen Gruppe verbessert (HR 0,76, p=0,013). Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen.

Kommentar: In dieser Studie findet sich ein prinzipiell sinnvoller Ansatz, die postoperative Radiochemotherapie auf Patienten zu beschränken, bei denen der Tumor auf den CRM übergegriffen hatte. Dies war allerdings nur bei 77 Patienten (12%) in der postoperativen Radiochemotherapiegruppe der Fall. Bedauerlicherweise ist in der präoperativen Kurzzeitbestrahlungsgruppe ein ähnliches Selektionskriterium nicht eingesetzt worden. Entsprechend der Dt. Leitlinie kann der CRM jedoch nicht als alleiniges Selektionskriterium eingesetzt werden.

In einer zusätzlichen Auswertung der MRC CR07 (58) konnte nachgewiesen werden, dass die Tumorinvasion des CRM und die Qualität der mesorektalen Exzision (graduiert als gut, intermediär oder schlecht) einen erheblichen prognostischen Einfluss auf die lokale Rezidivrate hat: die Lokalrezidivraten betrugen 6 bzw. 17% bei CRM negativen bzw. CRM positiven Tumoren. Bei den 3 Qualitätsklassen der TME traten Lokalrezidive in 4%, 7% bzw. 13% auf.

Die Indikation zur präoperativen Therapie des Rektumkarzinoms wird auf Grundlage der T- und N-Kategorie gestellt. Patienten, bei denen Tumorgewebe ≤ 1mm vom circumferenziellen Resektionsrand (CRM) entfernt ist oder diesen befallen/durchbrochen hat, haben auch nach optimierter Chirurgie ein wesentlich höheres Lokalrezidivrisiko. In einem Übersichtsartikel (59) wird kritisch auf die Indikationsstellung zur präoperativen RT/RCT anhand des CRM-Status eingegangen.

11.12 Therapie des kolorektalen Karzinoms in der metastasierten und palliativen Situation

11.12.1 Fortschritt hat ihren Preis (60)

Die Einführung neuer Chemotherapeutika hat die Kosten der Therapie dramatisch ansteigen lassen. In einem theoretischen Modell werden die

entstehenden Therapiekosten bei Einsatz von bis zu 3 unterschiedlichen Therapieregiemen berechnet. Im Durchschnitt verursachen die neuen Kombintionschemotherapien Kosten von ca. 100.000 $ pro gewonnenem Lebensjahr. Die Addition monoklonaler Antikörper führt zu einer weiteren Kostensteigerung von über 170.000 $ pro gewonnenem Lebensjahr.

11.12.2 Performancestatus und Effektivität der palliativen Chemotherapie (61)

Der Performancestatus (PS) ist ein prognostischer Faktor bei Patienten mit einem metastasierten Karzinom. Der Allgemeinzustand wird entweder nach Karnofski oder nach ECOG klassifiziert (ECOG 0: normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität; ECOG 1: mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit; ECOG 2: arbeitsunfähig, meist selbständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege notwenig, weniger als 50% bettlägerig; ECOG 3: weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, mehr als 50% bettlägerig; ECOG 4: 100% bettlägerig, voll pflegebedürftig). Der mögliche Nutzen einer palliativen Chemotherapie bei Patienten in einem PS2 ist unklar, da in den randomisierten Studien häufiger weniger als 10% der Patienten mit einem PS2 eingeschlossen werden. Deshalb werden in einer gepoolten Analyse von 9 klinischen Studien die Daten von 6.296 Patienten (509 Patienten mit PS2) analysiert, um die Abhängigkeit der Behandlungseffektivität vom PS zu definieren.

Der Performancestatus war ein signifikanter Prädiktor für das progressionsfreie Überleben (PFS) (PS 0-1: 7,6 Monate; PS 2: 4,9 Monate) als auch für das Gesamtüberleben (OS) (PS 0-1: 17,3 Monate; PS 2: 8,5 Monate). Auch die Remissionsrate war bei PS 2 Patienten niedriger (32,0% vs. 43,8%). Betrachtet man den Benefit der experimentellen vs. der Standardbehandlung waren die relativen Effekte in der Gruppe der PS 0/1 Patienten bzw. PS 2 Patienten nicht unterschiedlich. Allerdings wiesen PS 2 Patienten einen höheren Grad von Toxizitäten und eine erhöhte 60 Tagesmortalität (2,8 vs. 12,0%) auf.

Kommentar: Auch bei Patienten in einem reduzierten Allgemeinzustand resultierte der Einsatz einer modernen Kombinationschemotherapie in einer verbesserten klinischen Effektivität. Bedauerlicherweise ist das Überleben der Patienten in reduziertem Allgemeinzustand jedoch weiterhin schlechter als das Überleben von Patienten in einem guten Allgemeinzustand.

11.12.3 Müssen Patienten mit synchronen Metastasen am Primärtumor operiert werden? (62)

Der Verlauf von 233 Patienten mit synchron metastasiertem Karzinom und belassenem Primärtumor, die mit einer Oxaliplatin- oder Irinotecan-basierten intensivierten Chemotherapie behandelt wurden (+/- Bevacizumab), wurde in Hinblick auf die spätere Notwendigkeit einer Operation des Primärtumors analysiert. Unter der palliativen Chemotherapie war im Verlauf bei 93% der Patienten keine Operation des Primärtumors erforderlich. Wegen Perforation oder Stenose war bei 16 Patienten (7%) eine operative Intervention notwendig. Zusätzlich wurde bei weiteren 7 Patienten ein Stent implantiert bzw. bei 3 Patienten eine Bestrahlung vorgenommen. Unter der intensivierten palliativen Chemotherapie konnten 47 Patienten (20%) einer elektiven Kolonresektion zum Zeitpunkt der sekundären Metastasenresektion zugeführt werden.

Kommentar: Unter einer intensivierten Kombinationschemotherapie ist bei der Mehrzahl der Patienten eine operative Resektion des primären kolorektalen Karzinoms nicht erforderlich. Diese Studien unterstützt somit die Ausführung der Deutschen Leitlinie („Bei Indikation zur systemischen Therapie (z.B. inoperable Leber-/Lungenfiliae) kann der Primärtumor belassen werden. Ausnahmen können ein symptomatisch stenosierendes Tumorwachstum und/oder eine HB-relevante Blutung sein").

11.12.4 PET-Analyse als Hinweis für Therapieeffektivität? (63)

Bei einer Gruppe (n=51) von Patienten aus einer multizentrischen Studie wurde vor Beginn einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie und nach 2 Zyklen ein FDG-PET durchgeführt. Eine Änderung des SUV (Standard uptake value > 25%) wurde als Hinweis auf ein Tumoransprechen gewertet. Die SUV-Analyse wurde im Mittel an 5 Metastasenläsionen pro Patient durchgeführt. Der mittlere SUV pro Patient war höher bei „non-Respondern" als bei „Respondern" (7,4 vs. 5,6). Es bestand eine gute Korrelation zwischen der metabolischen Remission und der objektiven Tumorremission. Keine Korrelation bestand zwischen der metabolischen Tumorreaktion und dem Gesamtüberleben.

Kommentar: Die zu niedrige Sensivität von 77% und Spezifität von 76% spricht aktuell gegen den routinemäßigen Einsatz des PETs beim metastasierten kolorektalen Karzinom.

11.12.5 Einmal Chemotherapie – immer Chemotherapie? oder Pause? (**64**,65)

Die OPTIMOX1 Studie (vgl. Gastro Update 2006) hat gezeigt, dass eine Oxaliplatinpause nach 6 Zyklen FOLFOX7-Chemotherapie und anschließender Erhaltungstherapie mit alleiniger 5-FU/Leukovorin Gabe vergleichbare Effektivitätsdaten zeigt wie die kontinuierliche FOLFOX-Gabe bis zur Progression. In der OPTIMOX2 Studie (**64**) wird nun überprüft, ob als Pause auch eine komplette Chemotherapiepause durchgeführt werden kann. Die Studienkohorte wurde randomisiert in 6 Zyklen eines modifizierten FOLFOX7 Schemas entweder 1. gefolgt von 5-FU/Leukovorin bis zum Progress oder 2. gefolgt von einem kompletten Chemotherapiestopp. Eine Wiederaufnahme der FOLFOX7-Therapie erfolgte bei Nachweis eines Tumorprogresses. Die Zeit der Krankheitskontrolle (DDC) war signifikant länger in dem Chemotherapie-Erhaltungsarm als in dem Arm mit Chemotherapiestopp (13,1 vs. 9,2 Monate). Auch das krankheitsfreie Überleben war signifikant (8,6 Monate vs. 6,6 Monate) und das Gesamtüberleben tendenziell in dem Chemotherapie-Erhaltungsarm verbessert (23,8 vs. 19,9 Monate). Die mediane Dauer der Erhaltungstherapie bzw. der Pause betrug 4,8 bzw. 3,9 Monate.

Kommentar: Die OPTIMOX2 Studie zeigt, dass nach Induktionstherapie mit einer Chemotherapieerhaltung bessere Ergebnisse zu erzielen sind als mit einem geplanten kompletten Stopp der Chemotherapie. Interessant wird es sein zu überprüfen, ob anstelle einer Erhaltungschemotherapie ggf. eine Therapie mit biologischen Substanzen eingesetzt werden kann. Dieser Ansatz wird in mehreren Studien, auch in einer AIO-Studie aktuell untersucht.

In einer weiteren Studie (MRC COIN) (65) wurden die beiden Therapiearme kontinuierliche Oxaliplatintherapie + Fluoropyrimidin (entweder 5-FU oder Capecitabine) vs. intermittierende Gabe der Chemotherapie (initial 3-monatige Therapie, weitere 3-monatige Therapie bei Nachweis einer Progression) verglichen. Patienten in der intermittierenden Gruppe hatten signifikant weniger Hand-Fuß-Syndrome und periphere Neuropathien. Das mediane Überleben in der kontinuierlichen Chemotherapiegruppe war geringfügig erhöht (15,6 vs. 14,3 Monate, 2 Jahres Überlebensrate 28,3% vs. 26,1%).

Kommentar: Die Autoren betonen, dass bei der Bewertung der geringen Unterschiede im Gesamtüberleben zu Gunsten der kontinuierlichen Chemotherapieapplikation die geringfügigere Toxizität bei intermittierender Gabe berücksichtigt werden muss.

11.12.6 KRAS-Genotyp: Selektionskriterium für eine palliative Therapie mit EGFR-Antikörpern (66-68)

Die CRYSTAL-Studie (**66**) mit einem Vergleich von FOLFIRI versus FOLFIRI + Cetuximab liegt nun als volle Publikation vor. Die Indikation erstreckte sich auf EGFR-positive kolorektale Karzinome mit nicht resektablen Metastasen. Das progressionsfreie Intervall (PFS) lag bei 8,0 Monaten für FOLFIRI und bei 8,9 Monaten für die Kombination mit Cetuximab (p=0,048). Es bestand für das Gesamtkollektiv kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (FOLFIRI: 18,6 Monate; FOLFIRI + Cetuximab: 19,9 Monate). Remissionen wurden signifikant häufiger in der Kombinationsgruppe beobachtet (46,9% vs. 38,7%). Die Metastasenresektionsrate war dementsprechend auch höher in der Cetuximabgruppe (7,0 vs. 3,7%).

Eine KRAS-Mutation fand sich bei 35,6% der Tumoren. In der KRAS-Wildtyp Untergruppe verbesserte Cetuximab das PFS (9,9 vs. 8,7 Monate; p=0,02) und das Gesamtüberleben (24,9 vs. 21 Monate; p=NS). In der Gruppe mit KRAS-mutierten Tumoren verbesserte Cetuximab die Therapieergebnisse nicht.

Die OPUS-Studie (Oxaliplatin and Cetuximab in First-Line-Treatment of MCRC) untersucht vergleichend die Effektivität von FOLFOX-4 + Cetuximab gegenüber der alleinigen Chemotherapie (**67**). Eine Subgruppenanalyse dieser OPUS-Studie untersucht den Einfluss einer K-RAS Tumormutation (n=233) auf die Therapieeffekte. Bei Patienten mit K-RAS Wildtyp Tumoren führte die Addition von Cetuximab zur FOLFOX-4 Chemotherapie zu einer signifikant erhöhten Remissionsrate (61 versus 37%). In der Gruppe mit K-RAS mutierten Tumoren war die Remissionsrate unter alleiniger Chemotherapie (49%) höher als bei zusätzlicher Cetuximab Gabe (33%).

Eine Metaanalyse der CRYSTAL- und der OPUS-Studie demonstriert, dass die Addition von Cetuximab zur Chemotherapie bei KRAS-Wildtyp Tumoren zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (Verbesserung um 36%) und der Remissionsinduktion führt (**68**).

Kommentar: Die Analyse der CRYSTAL- und der OPUS-Studie bestätigt frühere Mitteilungen, dass der K-RAS Mutationsstatus ein signifikanter prädiktiver Faktor bezüglich der Effektivität einer Cetuximab-Therapie ist. Nur bei Tumoren mit Wildtyp KRAS ist es vertretbar, Cetuximab einzusetzen.

11.12.7 COIN-Studie: widersprüchliche Ergebnisse zur EGFR-Antikörpertherapie (69)

In der COIN-Studie wurde eine Oxaliplatin-basierte Chemotherapie (entweder infusionales 5-FU oder Capecitabine) mit Chemotherapie + EGFR-Antikörper Cetuximab bei KRAS-Wildtyp Tumoren verglichen. Die weltweit größte Phase III Studie, die von der unabhängigen britischen Studiengruppe des MRC durchgeführt wurde, zeigte im Gegensatz zu den anderen Studien, dass weder das Gesamtüberleben noch das progressionsfreie Überleben verlängert war. In der Antikörpertherapiegruppe waren signifikant mehr Nebenwirkungen zu verzeichnen (Durchfall, Hautausschlag, Abgeschlagenheit, Hand-Fuß-Syndrom).

Kommentar: Erstaunlicherweise hat sich in der COIN-Studie kein positiver Effekt der zusätzlichen Gabe von Cetuximab zu einer Oxaliplatin-basierten Chemotherapie ergeben. Wenn Cetuximab mit infusionalem 5-FU/Oxaliplatin kombiniert wurde, war zumindest eine tendenzielle Verbesserung zu beobachten, während aus der Kombination des EGFR-Antikörpers mit Capecitabine sogar ein tendenziell schlechteres krankheitsfreies Überleben resultierte. Somit ist es sehr wahrscheinlich, dass die unterschiedlichen Fluoropyrimidine unterschiedlich mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab reagieren. Diese Vermutung muss jedoch noch durch weitere Studien geklärt werden.

11.12.8 Einsatz des EGFR-Antikörpers Panitumumab (70-72)

Der KRAS Status ist auch prädikativ für die Wirkung von Panitumumab. In einer Phase III Studie (PRIME) wird der zusätzliche Nutzen der Panitumumab-Kombination mit FOLFOX 4 vs. FOLFOX 4 allein getestet (70). Auch in dieser Studie zeigt sich das der KRAS-Status prädikativ für die Therapieeffektivität einer Anti-EGFR-Therapie mittels monoklonalem Antikörper ist. In der Untergruppe mit Wildtyp-KRAS lag das mediane progressionsfreie Überleben in der Kombinationsgruppe bei 9,6 Monaten vs. 8,0 Monate für die alleinige Chemotherapie (HR 0,80, p=0,0234). Auch in der Zweitlinientherapie (71) erwies sich die Kombination von Panitumumab + FOLFIRI der alleinigen FOLFIRI-Chemotherapie überlegen: medianes progressionsfreies Überleben 5,9 vs. 3,9 Monate (HR 0,73, p=0,004); medianes Überleben 14,5 Monate vs. 12,5 Monate (HR 0,85; p=0,115). Auch in der Zweitlinientherapie besitzt der KRAS Status somit eine prädiktive Bedeutung für das Therapieansprechen.

Beim Chemotherapie-refraktären metastasierten kolorektalen Karzinom bestätigt sich auch die schon für Cetuximab bekannte Beobachtung, dass das Auftreten einer Hauttoxizität unter Panitumumab mit einer besseren Prognose assoziiert ist (72).

11.12.9 Molekulare Selektion für eine Anti-EGFR Therapie (73-78)

Bei Cetuximab und Panitumumab handelt es sich um monoklonale Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR). Die Bindung beider Antikörper an den EGFR führt zur Inhibition intrazellulärer Signalkaskaden. Mehrere Arbeiten haben belegt, dass eine K-RAS Mutation mit einer Resistenz gegenüber Cetuximab und Panitumumab assoziiert ist (s. oben). Eine italienische Arbeitsgruppe (73) analysiert, ob zusätzliche Mutationen distal von K-RAS eine Bedeutung für den Therapieeffekt haben. Deshalb untersuchten sie kolorektale Karzinome bezüglich einer BRAF-

Mutation, einer Kinase in der RAS-RAF-MAPK Signalkaskade. Von 113 untersuchten Tumoren wiesen 34 (30%) eine K-RAS Mutation auf. Von den verbleibenden 79 Tumoren wurde bei 11 Tumoren (14%) eine BRAF-Mutation nachgewiesen. Eine K-RAS Mutation wurde nur bei 2 von 24 Patienten mit Tumorremission, aber bei 32 von 89 Non-Respondern detektiert. Bei Nachweis einer BRAF-Mutation wurde keine Tumorremission beobachtet, bei Nachweis von Wildtyp BRAF lag die Remissionsrate bei 32% (22/68). Eine BRAF-Mutation war auch mit einem kürzerem PFS und Gesamtüberleben verknüpft.

Kommentar: Diese Studie zeigt, dass zukünftig zunehmend eine molekulare Differenzierung in der palliativen Therapie des kolorektalen Karzinoms stattfinden wird. Interessanterweise weisen die Autoren in ihrer Arbeit in der Zellkultur nach, dass die pharmakologische Inhibition von BRAF durch Sorafenib die Sensitivität der kolorektalen Karzinomzellen gegenüber Cetuximab oder Panitumumab wiederherstellen hilft.

Dass neben einer BRAF-Mutation auch andere Faktoren im EGF-Signalweg eine Rolle spielen, zeigt eine italienische Studie (74). In dieser Studie war der Verlust von PTEN (Phosphatase und Tensin Homolog Gen) mit einem signifikant verschlechterten Ansprechen auf eine Irinotecan/Cetuximab Chemotherapie assoziiert. Die Konkordanz des Nachweises von PTEN bzw. KRAS zwischen Primärtumor und Metastasen betrug 60 bzw. 95%.

Der negativ prognostische Wert des Nachweises einer BRAF-Mutation wird auch in zwei anderen Arbeiten bestätigt (75,76).

Die Rolle einer KRAS Mutation als prognostischer und prädiktiver Faktor beim kolorektalen Karzinom wird in einer Übersichtsarbeit abgehandelt (77).

Kommentar: Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) (**78**) empfiehlt aufgrund der vorliegenden Datenlage, dass eine KRAS Mutationsanalyse in einem akkreditierten Labor bei allen Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom durchgeführt wird, die Kandidaten für eine Anti-EGFR Antikörpertherapie sind. Wenn eine KRAS Mutation im Kolon 12 oder 13 entdeckt wird, sollte keine Anti-EGFR Antikörpertherapie initiiert werden.

11.12.10 Kolonperforation nach Bevacizumab-haltigen Schemata? (79)

Ob die Therapie mit Bevacizumab die Kolonperforationsrate nach Stentimplantation erhöht, lässt sich aufgrund der Beobachtungen in einer Fallserie (n=28) nicht definitiv beantworten.

11.12.11 Hypertonie unter Bevacizumab: möglicher prädiktiver Faktor? (80,81)

Die arterielle Hypertonie ist als mögliche Nebenwirkung unter einer Bevacizumabtherapie bekannt. Eine ausgeprägte Hypertension tritt bei 11-16% der mit Bevacizumab behandelten Patienten auf. Die Pathogenese der VEGF Inhibition-induzierten Hypertension ist nicht vollständig geklärt. Die Autoren dieser italienischen Studie (80) gingen der Frage nach, ob eine Assoziation zwischen Bevacizumab-induzierter Hypertension und der induzierten Tumorremission bzw. dem progressionsfreien Überleben bestand. Die Analyse erfolgte an einem kleinen Patientenkollektiv von 39 Karzinompatienten. Eine partielle Remission wurde in 6 von 8 Fällen mit Bevacizumab-induzierter

Hypertension (75%) und bei 10 von 31 (32%) Patienten ohne Hypertension beobachtet. Das mediane PFS unterschied sich noch deutlicher: 14,5 Monate versus 3,1 Monate (p=0,04). Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht. Die Autoren spekulieren darüber, dass die Bevacizumab-induzierte Hypertension ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine Erstlinientherapie mit Bevacizumab sein könnte.

Kommentar: Interessante Beobachtung an einem kleinen Patientenkollektiv, die allerdings noch der Bestätigung in einer großen Studie bedarf.

Eine retrospektive Analyse von 2 Studien (81) zeigt, dass die Addition von Bevacizumab zu einer Chemotherapie (IFL oder 5-FU/LV) auch bei Patienten mit einem Alter > 65 Jahren einen ähnlichen Benefit hervorruft wie bei jüngeren Patienten. Das Gesamtüberleben von Bevacizumab + Chemotherapie betrug 19,3 versus 14,3 Monate bei alleiniger Chemotherapie. Auch das PFS war mit 9,2 versus 6,2 Monate signifikant verlängert.

11.12.12 Doppeltargeting: kombinierter Einsatz von Cetuximab und Bevacizumab (82,83)

Die im letzten Gastro Update noch als Abstract vorgestellte **CAIRO2 Studie** ist 2009 im New England Journal of Medicine publiziert worden (**82**). Die Addition von Cetuximab zu Capecitabin, Oxaliplatin und Bevacizumab führte zu einem signifikant verkürzten progressionsfreiem Überleben und zu einer erhöhten Toxizität. Als zusätzliches Ergebnis in dieser Vollpublikation wird berichtet, dass der Mutationsstaus von KRAS auch in dieser Studie einen Einfluss auf die Cetuximab-Wirkung hatte. Cetuximab-behandelte Patienten mit mutierten KRAS-Tumoren hatten ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben als solche mit Wildtyp KRAS-Tumoren (8,1 vs. 10,5 Monate).

In der **PACCE (Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation) Studie** (**83**) wird anstelle von Cetuximab Panitumumab (6 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen), ein humanisierter Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor, in der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms eingesetzt. Dieser Antikörper wurde mit einer Oxaliplatin bzw. Irinotecan-haltigen Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Oxaliplatin bzw. Irinotecan-haltige Chemotherapie plus Bevacizumab) eingesetzt. Wie in der CAIRO2 Studie resultierte die Addition von Panitumumab in einem signifikant verkürzten medianen progressionsfreien Überleben (PFS; 10,0 vs. 11,4 Monate) und in einem verkürzten Gesamtüberleben (19,4 vs. 24,5 Monate). Zusätzlich war eine erhöhte Toxizität in Form einer Hauttoxizität, Diarrhöe und Infektionen zu beobachten.

Kommentar: Beide Studien setzen einen Anti-EGFR Antikörper in Kombination mit einer Chemotherapie + Bevacizumab ein. Da beide Studien bei Addition des Anti-EGFR Antikörpers sowohl ein verschlechtertes krankheitsfreies Überleben als auch eine erhöhte Toxizität zeigen, ist der Einsatz eines Doppeltargetings in Kombination mit einer palliativen Chemotherapie nicht zu empfehlen.

11.12.13 Zweitlinientherapie (84,85)

In der OPTIMOX 1 Studie wurde als primäre Chemotherapie das FOLFOX Schema eingesetzt. Bei Progression der Metastasen wurde auf eine Irinotecan-haltige Chemotherapie gewechselt (84). Dabei erwies sich die Applikationsform des FOLFIRI-3 Schemas am geeignetsten (Irinotecan 100 mg m^2 Tag 1 und 3; Leucovorin 400 mgh pro m^2 Tag 1, anschließend 46 h kontinuierliche 5 FU Infusion 2000 mg m^2).

Die Effektivität einer Zweitlinientherapie nach Versagen einer 5-FU basierten Erstlinientherapie wurde in einer Phase III Studie analysiert (85). Als Zweitlinientherapie wurde in Gruppe A Irinotecan (350 mg m^2 Tag 1, alle 3 Wochen) und in Gruppe B das FOLFOX4 Schema eingesetzt. Das mediane Überleben lag im Irinotecan Arm bei 14,3 Monaten und im FOLFOX4 Arm bei 13,8 Monaten. Die Remissionsraten lagen mit 28 vs. 15,5% unter dem FOLFOX4-Schema höher als unter der Irinotecan Monotherapie.

Kommentar: Diese randomisierte multizentrische Studie belegt, dass in der Zweitliniensituation nach Versagen einer 5-FU basierten Chemotherapie sowohl eine Irinotecan-Monotherapie als auch das FOLFOX4 Schema eingesetzt werden kann. Im Krankheitsverlauf ist es entscheidend wichtig, dass bei der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms alle zur Verfügung stehenden aktiven Medikamente eingesetzt werden.

11.12.14 Zytoreduktive Operation plus intraperitoneale Chemohyperthermie (86)

Die Prävalenz einer Peritonealkarzinose beim kolorektalen Karzinom liegt bei etwa 10%. Durch die Kombination einer zytoreduktiven Operation mit Hyperthermie + intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) haben sich Überlebenszeiten von 13-32 Monaten erzielen lassen. In einer Kohortenstudie wird der Effekt einer zytoreduktiven Operation plus HIPEC und systemischer Chemotherapie mit dem einer alleinigen Chemotherapie (mit Einschluss von Oxaliplatin und Irinotecan) verglichen. Patienten mit ausgedehnter und symptomatischer Peritonealkarcinose waren ausgeschlossen. Die Standardgruppe mit systemischer Chemotherapie wurde retrospektiv aus 5 französischen Krankenhäusern gemeldet. Das 5-Jahresüberleben in der HIPEC-Gruppe lag bei 51% versus 13% in der Standardgruppe.

Kommentar: Obwohl es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt, bestätigt diese Multicenterstudie den potentiellen Stellenwert einer zytoreduktiven Operation in Kombination mit HIPEC bei selektionierten Patienten.

11.13 Stereotaktische Leberbestrahlung/SIRS-Therapie

11.13.1 Stereotaktische Leberbestrahlung (87)

In eine Studie zur stereotaktischen Radiotherapie (SBRT) wurden 40 Patienten mit inoperablen Lebermetastasen aufgenommen. Zusätzlich bestand das Kollektiv aus weiteren 12 Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom und 16 anderen hepatisch metastasierten Tumortypen. Die mediane Bestrahlungsdosis lag bei 41,8 Gy in 6 Fraktionen über 2 Wochen. Das mediane Überleben betrug 17,6 Monate. Die 1-Jahresüberlebensrate für kolorektale Karzinome betrug 63%. Bei knapp der Hälfte der Patienten konnte eine objektive Tumorremmission beobachtet werden.

11.13.2 Radioembolisation hepatischer Metastasen mit Yttrium-90 Mikrosphären (88, **89, 90**)

In einer Gruppe von 72 Patienten mit chemotherapeutischer Vorbehandlung wird über den Einsatz von Yttrium-90 Mikrosphären Behandlung bei überwiegender Lebermetastasierung berichtet (88). Die ^{90}Y-Mikrosphären sind zwischen 15 und 35 µm groß. ^{90}Y ist ein Betastrahler. Die mittlere Gewebeeindringtiefe beträgt 2,5 mm mit einen Maximum bis 10 mm. Vor Anwendung der Radioembolisation muss eine sorgfältige Analyse über die arterielle Versorgung der Leber erfolgen. Zusätzlich ist eine ^{99m}Tc-Albuminszintigraphie erforderlich, um einen Shunt zur Lunge auszuschließen. Nach Applikation der ^{90}Y-Radioembolisation konnte eine Remissionsrate von 40,6% erzielt werden. Grad I/II Toxizitäten umfassten Müdigkeit, Bauchschmerzen und Übelkeit. Bei 13% der Patienten trat eine Grad III/IV Bilirubintoxizität auf. Das mediane Überleben nach Radioembolisation betrug bei diesem chemotherapeutisch vorbehandelten Kollektiv 14,5 Monate.

Kommentar: Diese Phase II Studie zeigt, dass bei Progression nach Chemotherapie eine Radioembolisation mit ^{90}Y-Mikrosphären eingesetzt werden kann. Die Remissionsraten und das Überleben nach Radioembolisation sind akzeptabel. Allerdings handelt es sich hierbei nicht um eine vergleichende Studie, so dass die Therapieeffekte nicht exakt eingeordnet werden können. Als negativ prognostischer Faktor konnte eine vorhandene extrahepatische Metastasierung identifiziert werden. In Zukunft könnte deshalb eine Kombination mit einer systemischen Chemotherapie sinnvoll erscheinen (**89**). Eine Metaanalyse bestätigt, dass die meisten Erfahrungen bisher aus nicht randomisierten Studien stammen (**90**). In den meisten Fällen wird die Radioembolisation nach Versagen einer Chemotherapie eingesetzt.

11.14 Nachsorge des kolorektalen Karzinoms

In der Deutschen Leitlinie ist die Nachsorge bei Patienten mit einem kurativ resezierten kolorektalen Karzinom nach dem UICC-Stadium stratifiziert worden. In der COST-Studie (**91**) wurde überprüft, ob eine intensivierte Nachsorge auch bei frühen Tumorstadien (I und II A, 537 Pat.) die gleichen positiven Ergebnisse bringt wie bei fortgeschrittenen Stadien (II B und III; 254

Pat.). Die Nachsorge umfasste eine körperliche Untersuchung, eine CEA Bestimmung alle 3 Monate im 1. Jahr und dann alle 6 Monate für 5 Jahre, Röntgen-Thorax alle 6 Monate für die ersten 2 Jahre und dann jährlich sowie eine Koloskopie nach dem 1. Jahr und dann alle 3 Jahre. Ein CT des Abdomens wurden bei Bedarf ergänzt. Die 5-Jahresüberlebensraten für die frühen Tumorstadien betrug 82,9% und für die späten 64,4%. 55 bzw. 91 Patienten erlitten ein Rezidiv. Am häufigsten wurden die Rezidive durch eine CEA Erhöhung entdeckt, gefolgt vom CT, Röntgen-Thorax und Koloskopie. Bedauerlicherweise wurde der Abdomen-Ultraschall nur in einer verschwindend geringen Anzahl von Patienten eingesetzt. Bei 52 der 146 Rezidivpatienten konnte eine R0 Resektion durchgeführt werden. Das mediane Überleben dieser operierten Patienten betrug bei früheren Tumorstadien 51,2 Monate vs. 35,8 Monate bei späteren Tumorstadien.

Kommentar: Diese Studie bestätigt vorangegangene Metaanalysen, dass bei ca. 1/3 der Patienten mit einem Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms noch eine Rezidivoperation durchgeführt werden kann. Bei ca. 10% der Rezidive konnten die Rezidive durch einen Röntgen-Thorax diagnostiziert werden. In den Deutschen Leitlinien konnte zur Durchführung des Röntgen-Thorax kein Konsens erzielt werden. Bedauerlicherweise wird in dieser Studie oft eine Computertomographie durchgeführt. Die Bedeutung des Abdomen-Ultraschalls kann nicht beurteilt werden, da er in dieser Studie nur selten durchgeführt wurde.

11.15 Literatur

1. Winer E, Gralow J, Diller L, et al. Clinical cancer advances 2008: Major research advances in cancer treatment, prevention and screening - a report from the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2008;27:812-826.

2. **Booth CM, Cescon DW, Wang L, et al. Evolution of the randomized controlled trial in oncology over three decades. J Clin Oncol 2009:26:5458-5464.**

3. **Martinez ME, Baron JA, Liebermann DA, et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. Gastroenterology 2009;136:832-841.**

4. **Laiyemo AO, Pinsky PF, Marcus PM, et al. Utilization and yield of surveillance colonoscopy in the continued follow-up study of the Polyp Prevention Trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:562-567.**

5. Laiyemo AO, Murphy G, Sansbury LB, et al. Hyperplastic polyps and the risk of adenoma recurrence in the Polyp Prevention Trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:192-197

6. Mutch MG, Schoen RE, Fleshman JW. et al. A multicenter study of prevalence and risk factors for aberrant crypt foci. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:568-574.

7. Wong NACS, Hunt LP, Novelli MR, et al. Observer agreement in the diagnosis of serrated polyps of the large bowel. Histopathology 2009;55:63-66.

8. **Chan MY, Cohen H, Spiegel BMR. Fewer polyps detected by colonoscopy as the day progresses at a veteran's administration teaching hospital. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1217-1223.**

9. **Boparei KS, Decker E, Van Eeden S, et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. Gastroenterology 2008;135:2014-2018.**

10. Lepistö A, Kiviluoto T, Halttunen J, Järvinen J. Surveillance and treatment of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Endoscopy 2009;41:504-509.

11. Jones N, Vogt S, Nielsen M, et al. Increased colorectal cancer incidence in obligate carriers of heterozygous mutations in MUTYH. Gastroenterology 2009;137:489-494.

12. Lubbe SJ, Di Bernardo MC, Chandler IP, Houlston RS. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. J Clin Oncol 2009;27: 3975-3980.

13. Hüneburg R, Lammert F, Rabe C. Chromocolonoscopy detects more adenomas than white light colonoscopy or narrow band imaging colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening. Endoscopy 2009;41:316-322.

14. **Lang K, Lines LM, Lee DW, et al. Lifetime and treatment-phase costs associated with colorectal cancer: evidence from SEER-medicare data. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:198-204.**

15. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. Br J Cancer 2009;100:611-616.

16. **Cole BF, Logan RF, Halabi S, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. J Natl Cancer 2009;101:256-266.**

17. Kube R, Ptok H, Wolff S, Lippert H. Quality of medical care in colorectal cancer in Germany. Onkologie 2009;32:25-29.

18. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:5131-5137.

19. Cohen SJ, Punt CJA, Ianotti N, et al. Prognostic significance of circulating tumor cells in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncology 2009;20:1223-1229.

20. **Chang GJ, Hu CY, Eng C, et al. Practical application of a calculator for conditional survival in colon cancer. J Clin Oncol 2009;27:5938-5943.**

21. **Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. Ann Intern Med 2009;150:1-8.**

22. **Brenner H, Hoffmeister M, Brenner G, et al. Expected reduction of colorectal cancer incidence within 8 years after introduction of the German screening colonoscopy programme: estimates based on 1,875,708 screening colonoscopies. Eur J Cancer 2009;doi:10.1016/j.ejca.2009.,02017.**

23. Sawhney MS, Cury MS, Neeman N, et al. Effect of institution-wide police of colonoscopy withdrawal time ≥ 7 minutes on polyp detection. Gastroenterology 2008;135:1892-1898.

24. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden J, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. Gastroenterology 2008;135:1899-1906.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

25. Mansmann U, Crispin A, Henschel V, et al. Epidemiology and quality control of 245000 outpatient colonoscopies. Dtsch Ärztebl Int 2008;105:434-440.

26. Bokemeyer B, Bock H, Hüppe D, et al. Screening colonoscopy for colorectal cancer prevention: results from a German online registry on 269000 cases. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21:650-655.

27. Paggi S, Radaelli F, Amato A, et al. The impact of narrow band imaging in screening colonoscopy: a randomized controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1049-1054.

28. Borg BB, Gupta NK, Zuckerman GR, et al. Impact of obesity on bowel preparation for colonoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:670-675.

29. Brenner H, Haug U, Arndt V, et al. Low risk of colorectal cancer and advanced adenomas more than 10 years after negative colonoscopy. Gastroenterology 2009;DOI:10.1053/j. gastro. 2009.10.054.

30. Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G. et al. Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2009;44:46-55.

31. Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2009;136:1561-1567.

32. Lutgens MWMD, Vleggaar FP, Schipper MEI, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Gut 2008;57:1246-1251.

33. Van den Broek FJC, Fockens P, Van Eeden S, et al. Clinical evaluation of endoscopic trimodal imaging for the detection and differentiation of colonic polyps. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:288-295.

34. Wong JCH, Yau KK, Cheung HYS, et al. Towards painless colonoscopy: a randomized controlled trial on carbon dioxide-insufflating colonoscopy. ANZ J Surg 2008;78:871-874.

35. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol 2009;27:872-877.

36. Haller D, Tabernero J, Maroun J, et al. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). Eur J Cancer Suppl 2009;7:4.

37. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol 2007;25:102-109.

38. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009;27:3109-3116.

39. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. J Clin Oncol 2009;27:3117-3125.

40. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). Ann Oncology 2009;20:674-680.

41. Fields A, Keller A, Schwartzberg L, et al. Adjuvant therapy with the monoclonal antibody edrecolomab plus fluorouracil-based therapy does not improve overall survival of patients with stage III colon cancer. J Clin Oncol 2009; 27:1941-1947.

42. Allegra J, Yother G, O´Connel MJ, et al. Initial safety report of NSABP C-08: a randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. J Clin Oncol 2009; DOI/10.1200/JCO. 2009. 21.9220.

43. Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. J Clin Oncol 2009 (suppl;abstr.LBA4); 27:18s.

44. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Comptom CC, et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia group B protocol 89803. J Clin Oncol 2009;27:1814-1821.

45. Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M, et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial). J Clin Oncol 2009 (suppl; abstr 4001); 27:15s.

46. Etzioni DA, El-Khoueiry AB, Beart RW. Rates and predictors of chemotherapy use for stage III colon cancer. Cancer 2008;113:3279-3289.

47. **McCleary NA, Meyerhardt J, Green E et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in > 12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. J Clin Oncol 2009 (suppl; abstr 4010) 27:15s.**

48. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, et al. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases. Cancer 2009;115:752-759.

49. **Kopetz S, Chang GJ, Overmann MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27:3677-3683.**

50. **Adam R, Wiecherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? J Clin Oncol 2009;27:1829-1835.**

51. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. Ann Oncol 2009;20:985-992.

52. **Folprecht G, Gruenberger J, Hartmann T et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or cetuximab plus FOLFIRI as neoadjuvant treatment of nonresectable colorectal liver metastases: a randomized multicenter study (CELIM study). Gastrointestinal Cancers Symposium, 2009; No. 296.**

53. **Gunderson LL, Callister M, Marschke R, et al. Stratification of rectal cancer for selection of postoperative chemoradiotherapy: current status. Gastrointest Cancer Res 2008;2:25-33.**

54. Ceelen W, Fierens K, Niewenhove YV, et al. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 2009;124:2966-2972.

55. **Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of rectum: NSABP R-03. J Clin Oncol 2009;27:5124-5130.**

56. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:3687-3694.

57. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R., et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR 07 and NICIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. Lancet 2009;373:811-820.

58. Quirke P, Steele R, Monson J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR 07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. Lancet 2009;373:821-828.

59. Rödel C, Sauer R, Fietkau R. Die Rolle der Magnetresonanztomographie für die Indikationsstellung zur präoperativen Therapie beim Rektumkarzinom. Strahlenther Oncol 2009;185:488-492.

60. **Wong YN, Meropol NJ, Speier W, et al. Cost implication of new treatments for advanced colorectal cancer. Cancer 2009;115:2081-2091.**

61. Sargent J, Köhne KH, Sanoff HK, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first line treatment trials using individual data from patients with metastasic colorectal cancer J Clin Oncol 2009;27:1948-1955.

62. **Poultsides GA, Servias EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronus stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapie without surgery as initial treatment. J Clin Oncol 2009;27:3379-3384.**

63. Byström P, Berglund A, Garske, Jacobsson H, et al. Early prediction of response to first-line chemotherapy by sequential (18F)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with advanced colorectal cancer. Ann Oncol 2009;20:157-1061.

64. **Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 study. J Clin Oncol 2009;27:5727-5733.**

65. Adams R, Wilson R, Seymour MT, et al. Intermittend versus continuous oxaliplatin-based combination chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: a randomised non-inferiority trial (MRC COIN). Eur J Cancer Suppl. 2009;7:3.

66. **Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Eng J Med 2009;360:1404-1417.**

67. **Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:663-671.**

68. **Van Cutsem E, Rougier P, Köhne C, et al. A meta-analysis of CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy (CT) as 1st line treatment for patl-**

ents (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): results according to KRAS and BRAF mutations status. Europ J Cancer Suppl. 2009;7:345.

69. Maughan T, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based combination chemotherapy in patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (ACRC): a randomised superiority trial (MRC COIN). Europ J Cancer Suppl 2009;7:4.

70. Douillard J, Cassidy SJ, Tabernero J, et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. European J Cancer Suppl. 2009;7:6.

71. Peeters M, Price T, Hotko Y, et al. Randomized phase 3 study of panitumab with FOLFIRI vs. FOLFIRI alone as second line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). Europ J Cancer Suppl 2009;7:9.

72. Peeters M, Siena S, van Cutsem E, et al. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. Cancer 2009;115:1544-1554.

73. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26:5705-5712.

74. Loupakis F, Pollina L, Stasi I, et al. PTEN Expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:2622-2629.

75. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. J Clin Oncol 2009;27:5924-5930.

76. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, et al. KRAS and BRAF Mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. J Clin Oncol 2009:27:5931-5937.

77. Jimeno A, Messersmith WA, Hirsch FR, et al. KRAS mutations and sensivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: practical applications of patient selection. J Clin Oncol 2009;27:1130-1136.

78. **Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR. et. al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. J Clin Oncol 2009;27:2091-2096.**

79. Cennamo V, Fuccio L, Mutri V, et al. Does stent placement for advanced colon cancer increase the risk of perforation during bevacizumab-based therapy ? Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1174-1176.

80. Scartozzi M, Galizia E, Chiorrini, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. Ann Oncol 2009;20: 227-230.

81. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. J Clin Oncol 2008; 27:199-205.

82. **Tol J, Koopman M , Cats A, et al. Chemotherapy, bevazizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Eng J Med 2009; 69:563-572.**

83. **Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 27:672-680.**

84. Bidard FC, Tournigand C, Andre T, et al. Efficacy of FOFIRI-3 (Irinotecan D1, D3 combined with LV5-FU) or other irinotecan-based regimens in oxaliplatin-pretreated metastatic colorectal cancer in the GERCOR OPTIMOX1 study. Ann Oncol 2009;20:1042-1047.

85. Kim GP, Sargent DJ, Mahoney MR, et al. Phase III noninferiority trial comparing irinotecan with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma previously treated with flourouracil: N9841. J Clin Oncol 2009;27:2848-2854.

86. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intaperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. J Clin Oncol 2009; 27: 681-685.

87. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotatic body radiotherapy of liver metastases. J Clin Oncol 2009;27:1585-1591.

88. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using Yttrium-90 microspheres. Cancer 2009;115:1849-1858.

89. **van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using Yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27:4089-4095.**

90. **Vente MAD, Wondergem M, van der Tweel I, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. Eur Radiol 2009;19:951-959.**

91. **Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the Clinical Outcomes of Surgical Therapy trial. J Clin Oncol 2009;27:3671-3676.**

Late-Breaking-News vom

ASCO-GI-Oncology Symposium – Januar 2010

Auf dem diesjährigen „Gastrointestinal Cancers Symposium" der American Society of Clinical Oncololy (ASCO) wurden insgesamt 232 Beiträge in Form von Vorträgen und Postern zu den Themen „Interdisziplinäre Therapie", „Prävention, Diagnose und Screening" und „Translationale Forschung" für den Bereich des Kolon- und Rektumkarzinoms präsentiert. Die wichtigsten Beiträge werden im Folgenden kurz dargestellt.

Effektivität von Panitumumab + FOLFOX 4 beim metastasierten Kolonkarzinom

Randomized phase III study of panitumumab (ptmab) with FOLFOX 4 alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): PRIME trial. *Siena S, Cassidy J, Tabernero R, et al. Abstrakt Nr. 283*

Bei Panitumumab handelt es sich um einen humanisierten Antikörper gegen den EGF-Rezeptor. In der PRIME-Studie wurden die Patienten entweder in die Gruppe FOLFOX 4 + Panitumumab oder in die alleinige FOLFOX-4-Gruppe randomisiert (n=1183 Patienten). 60% der Tumoren hatten einen KRAS-Wildtyp. In dieser Untergruppe konnte das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) durch die Zugabe von Panitumumab um 1,6 Monate (9,6 vs. 8,0 Mo.) und die Remissionsrate von 48 auf 55% verbessert werden. In der Gruppe mit mutierten KRAS-Tumoren verschlechterte sich das mediane progressionsfreie Überleben durch die Addition von Panitumumab (7,3 vs. 8,8 Mo.).

Kommentar: Die PRIME-Studie unterstreicht die Notwendigkeit, den KRAS-Status vor Einleitung einer gegen den EGF-Rezeptor gerichteten Therapie zu überprüfen und zu bestimmen. Vergleichbar mit Cetuximab verbessert Panitumumab das PFS bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom im Vergleich zur alleinigen Oxaliplatin-basierten Chemotherapie.

Einfluss des Alters auf die Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie: NO16968 Studie

Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin versus bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968): No impact of age on disease-free survival (DFS). *Haller DG, Cassidy J, Tabanero J. et al. Abstrakt Nr. 284*

In der Studie NO16968 (vergleiche Kapitel 11.9.2) wird die Effektivität und Toxizität von XELOX mit der i.v. Bolusgabe 5-FU/LV in der adjuvanten Therapie nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinom im Stadium III verglichen (1886 Patienten).

In dieser zusätzlichen Analyse wurde das krankheitsfreie Überleben in verschiedenen Altersgruppen in dieser Studie untersucht. Eine Analyse des

3-Jahres krankheitsfreien Überlebens (DFS) bei Patienten <70 Jahre und ≥70 Jahre zeigte vergleichbare Effekte des XELOX-Schemas gegenüber 5-FU/LV. Die Hazard Ratio Studie (HR) für die < 70-jährigen betrug 0,79 (90% CI 0,66-0,94) vs. 0,87 für die Patienten ≥70 Jahre (95% CI 0,63-1,18).

Kommentar: Die Daten aus dieser Studie sind mit der ACCENT-Metaanalyse und der MOSAIC-Studie zu vergleichen (vgl. Kapitel 11.9.2 und 11.9.7). Wie in der Metaanalyse liegt das Konfidenzintervall der Hazard Ratio bei den Patienten ≥70 Jahren über 1 und zeigt somit keine signifikante Verbesserung der adjuvanten Chemotherapie durch die Hinzunahme von Oxaliplatin in dieser Altersgruppe an.

CEA als prädiktiver Faktor für den Benefit einer perioperativen FOLFOX Chemotherapie bei Lebermetastasen

Evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a predictive baseline factor for the benefit of perioperative FOLFOX in resectable liver metastasis from colorectal cancer (EORTC study 40983). *Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T, et al. Abstrakt Nr. 407*

Die EORTC Studie 40983 (vgl. Gastro Update 2009) vergleicht die perioperative FOLFOX-Chemotherapie mit der alleinigen Lebermetastasenresektion. Als besonders wichtige prädiktive Faktoren konnten in dieser Studie ein mäßig erhöhtes CEA (5-30µg/ml), ein deutlich erhöhtes CEA (>30µg/ml) und ein guter Allgemeinzustand (PS0) identifiziert werden.

Überlebensberechnung beim Rektumkarzinom

Change in conditional survival estimates over 5 years in patients with rectal adenocarcinoma. *Bowles TL, Hu C, Skibber JM, et al. Abstrakt Nr. 415*

Wie beim Kolonkarzinom (vgl. Kapitel 11.5.3) wird in diesem Beitrag eine Analyse für das Rektumkarzinom vorgelegt, die es erlaubt, zu bestimmten Zeitpunkten nach der Karzinomdiagnose die Überlebenswahrscheinlichkeiten zu berechnen. Als Co-Faktoren wurden das Alter, das Geschlecht, die Rasse, die Tumordifferenzierung, die Bestrahlungstherapie und die Art der Operation eingeschlossen. 23.666 Patienten aus dem SEER-Register wurden in die Berechnung aufgenommen. Die so berechneten 5-Jahres-Überlebensraten (%) sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Jahre nach Diagnose	I	II A	II B	III A	III B	III C	IV
Zeitpunkt 0	95	88	80	80	79	67	38
1 Jahr	95	89	81	81	80	68	39
2 Jahre	95	90	83	83	82	71	44
3 Jahre	96	92	86	86	85	76	52
4 Jahre	97	94	89	89	88	81	60
5 Jahre	98	95	91	91	91	85	67

Kommentar: Wie beim Kolonkarzinom auch hier eine wichtige biomathematische Analyse zur Abschätzung der Prognose beim Rektumkarzinom, die sich mit zunehmender Zeit nach Karzinomoperation verändert und verbessert.

Bedeutung des Intervalls zwischen kurativer Resektion und Beginn einer adjuvanten Chemotherapie

Impact on survival of time from curative surgery to initiation of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a meta-analysis. *Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, et al. Abstrakt Nr. 419*

In diese Metaanalyse wurden 8 Studien mit 13.158 Patienten aufgenommen. Sie bezog sich gleichzeitig auf Kolonkarzinome (n=5576) und Rektumkarzinome (n=6677). Eine Verlängerung des Intervalls zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie über 8 Wochen war mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert (RR 1,20; p=0,001). Erstaunlicherweise führte eine Verzögerung der Chemotherapie jedoch nicht zu einer Verschlechterung des Rezidiv-freien Überlebens.

Kommentar: Vom Theoretischen her sollte eine adjuvante Chemotherapie so früh wie möglich nach der Operation eingeleitet werden. Diese Metaanalyse gibt jedoch nur eine Information darüber, dass eine Verlängerung des Intervalls über 8 Wochen das Gesamtüberleben verschlechtern kann. Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen für das Gesamtüberleben und das Rezidiv-freie Überleben zeigt, dass das Gesamtüberleben auch durch nicht-karzinom-assoziierte Faktoren beeinflussen wird.

Adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom im Stadium II: Die VA Erfahrungen

Survival analysis and benefit of adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer patients: A veteran´s affairs central cancer registry database analysis. *Gonsalves W, Tashi T, Al-Howaidi I, et al. Abstrakt Nr. 430*

Retrospektiv werden die Verläufe von 3628 Patienten mit einem Stadium II Kolonkarzinom über das Veteran´s Affairs Register analysiert (Operation zwischen 1995 und 2003). Die adjuvante Chemotherapie verbesserte das 5-Jahres-Überleben von 50 auf 62%. 17% der Stadium II A und 35% der Stadium II B Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Auch in den Unterstadien verbesserte die adjuvante Chemotherapie das Überleben: Stadium IIA 70 vs. 54%; Stadium IIB 62 vs. 33%. Dieser positive Effekt wurde nicht durch das Patientenalter beeinflusst.

Kommentar: Diese Analyse stützt sich auf ein großes Krankengut aus der Veteran´s Administration. Sie zeigt, dass auch Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium II von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Bedauerlicherweise wird in dem Beitrag nicht dargelegt, welche verschiedenen Chemotherapie-Schemata eingesetzt worden sind.

Adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms bei Patienten älter als 80 Jahre

Adjuvant chemotherapy for colon cancer patients age 80 and older: Veteran´s Affairs Central Cancer (VACCR) database analysis. *Sama A, Gonsalves W, Aldoss I, et al. Abstrakt Nr. 450*

Aus dem VA-Datenregister wird eine retrospektive Analyse bei 969 Patienten mit einem Stadium II und Stadium III vorgestellt. Die Patienten waren älter als 80 Jahre, eine Kolonkarzinomoperation wurde zwischen 1995 und 2003 durchgeführt. Die zusätzliche adjuvante Chemotherapie erhöhte die 5-Jahres-Überlebensrate von 31% auf 56% (HR=0,565;p<0,01). 6% der Patienten mit einem Stadium II und 17% der Patienten mit einem Stadium III Kolonkarzinom erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Der positive Effekt der adjuvanten Chemotherapie blieb auch in den einzelnen Tumorstadien erhalten (5-Jahres-Überlebensrate im Stadium II: 63 vs. 36%; im Stadium III 54 vs. 20%). Als prognostisch wichtig erwies sich auch die Anzahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten.

Kommentar: Eine wichtige retrospektive Populationsanalyse in einer Altersgruppe, die ansonsten in den randomisierten Studien nur selten zu finden ist. Sie zeigt, dass nach Ausschluss allgemeiner Kontraindikationen eine adjuvante Chemotherapie nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms auch bei alten Patienten eingesetzt werden kann. Über die Art der Chemotherapie wird jedoch in dieser Analyse keine Aussage getroffen.

Französische Gastroenterologen führen zunehmend Chemotherapien durch

The role of french gastroenterologists (GE) in digestive oncology: Results of a national survey (FFCD, FSMAD, AFEF, ANGH, CREGG, SFED, SNFGE). *Legoux J, Rougier P, Pienkowski P, et al. Abstrakt Nr. 478*

Mit Hilfe eines Fragebogens, der an 3.714 französische Gastroenterologen gesandt worden ist, wurde die Rolle der französischen Gastroenterologen bei der Durchführung einer Chemotherapie von gastrointestinalen Karzinomen analysiert. Die Rücksendequote betrug 45%. Die Rücksendungen erfolgten aus Praxen (48%), Hospitälern (27%) und akademischen Institutionen (15%). Häufig nahmen die Gastroenterologen 1-2x pro Woche an interdisziplinären Tumorkonferenzen teil. Die Indikation für eine Chemotherapie wurde von mehr als der Hälfte der französischen Gastroenterologen gestellt (886 Ärzte = 53%). Chemotherapie-Verordnungen wurden von 591 Gastroenterologen getroffen. Fast die Hälfte der antwortenden Gastroenterologen (754 Personen = 45%) verfügte über eine Akkreditierung zur Chemotherapie von gastrointestinalen Karzinomen.

Kommentar: Dieser Blick über die Grenzen zeigt, dass die französischen Gastroenterologen bei der Verordnung einer chemotherapeutischen Behandlung bei gastrointestinalen Karzinomen weiter sind als wir in Deutschland !

Prof. Dr. Hubert Zirngibl



Chirurgisches Zentrum
Viszeral-, Gefäß- und
Endokrine Chirurgie
HELIOS Klinikum Wuppertal

Heusnerstraße 40
42283 Wuppertal

hubert.zirngibl@helios-kliniken.de
Tel.: +49 (202) 896-2474
Fax: +49 (202) 896-2930

Chirurgie:
Unterer GI-Trakt/Pankreas

- Kolorektales Karzinom
- Divertikelerkrankung
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Proktologie
- Gallengang-/-blasenchirurgie
- Minimalinvasive Chirurgie/NOTES
- Pankreaskarzinom
- Akute Pankreatitis
- Chronische Pankreatitis

12 CHIRURGIE: UNTERER GI-TRAKT/PANKREAS

12.1 Pankreas-Karzinom
12.1.1 Lymphknotendissektion
12.1.2 Prognostische Bedeutung von Lokalisation und Ausmaß des Lymphknotenbefalls
12.1.3 Gefäßinvasion bei Pankreaskarzinom und chirurgische
12.1.4 Outcome nach totaler Pankreatektomie
12.1.5 Adjuvante Therapie
12.1.6 Präoperative biliäre Drainage
12.1.7 Prophylaktische Gastroenterostomie bei nicht-resektablen Pankreaskarzinom
12.1.8 IPMN
12.1.9 Laparoskopische vs. konventionelle distale Pankreasresektion

12.2. Kolon
12.2.1 Lymphknotendissektion
12.2.2 Laparoskopische Kolonresektion
12.2.3 Anastomoseninsuffizienzen
12.2.4 Tumornachsorge im Stadium I und II

12.3 Rektum
12.3.1 Lymphknotendissektion
12.3.2 Laparoskopische Rektumresektion
12.3.2.1 Kurzzeitergebnisse
12.3.2.2 Langzeitergebnisse
12.3.2.3 Konversion
12.3.2.4 Roboter-assistierte Rektumchirurgie
12.3.3 Rekonstruktion nach Rektumresektion
12.3.4 Stomaanlage nach kolorektaler Anastomose
12.3.5 Einflussfaktoren auf die Sphinktererhaltende Rektum-Chirurgie
12.3.6 Hospital-Volume und Chirurgen-Volume
12.3.7 Endo-Sponge Therapie einer Insuffizienz nach tiefer Rektum-anastomose

12.4 Divertikulitis
12.4.1 Operationsindikation zur elektiven Resektion
12.4.2 Wiederherstellung der Darmkontinuität nach Diskontinuitätsresektion
12.4.3 Laparoskopische Sigmaresektion bei Divertikulitis
12.4.3.1 Prospektiv randomisierte Studie: Lap vs. offen
12.4.3.2 Konversionsrate und Zahl der Divertikulitisschübe
12.4.4 Langzeitergebnisse
12.4.4.1 Lebensqualität und Symptomfreiheit nach Sigmaresektion wegen Divertikulitis
12.4.4.2 Zunahme komplizierter Divertikulitis infolge weniger Resektionen?
12.4.5 Risikofaktoren für postoperative Komplikationen
12.4.6 Ergebnisse der perforierten Divertikulitis
12.4.7 Neue Verfahren: Laparoskopische Lavage bei komplizierter Divertikulitis

12.5 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
12.5.1 M.Crohn
12.5.1.1 Laparoskopische vs. offene Resektionen
12.5.1.2 Ist der Anastomosen-Typ mit einem erhöhtem Rezidiv assoziiert?

12.5.1.3 Verhältnis der Anzahl der Crohn-Strikturen und Strikturoplastiken zu postoperativen Rezidiven
12.5.2 Colitis ulcerosa
12.5.2.1 Kontinente Ileostomie nach Pouchversagen einer IPAA
12.5.2.2 Lebensqualität nach IPAA
12.5.2.3 Reoperationen wegen Pouchkomplikationen
12.5.2.4 Offene vs. laparoskopische IPAA
12.5.2.5 Outcome nach ileopouch-analer Anastomose (IPAA)

12.6 Literatur

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

12.1 Pankreas-Karzinom

12.1.1 Lymphknotendissektion

(1) Die Prognose auch beim kurativ resektablen Pankreaskarzinom ist unbefriedigend. Nachdem alle Versuche die Langzeitergebnisse durch Ausweitung der Radikalität zu verbessern, mehr oder weniger erfolglos blieben, haben sich die „frustrierten" Pankreaschirurgen zunehmend der Frage nach dem „Warum" gewidmet. 20 %-25 % 5-Jahres-Überlebensraten sind im günstigsten Fall nach vollständiger Entfernung und adiuvanter Chemotherapie zu erzielen. R0-Resektion und tumorfreie Lymphknoten (N0 Stadium) sind die beiden Faktoren, die die beste Prognose erwarten lassen.

Folgende Gründe wurden dafür ins Feld geführt:

- frühe lymphogene und hämatogene Metastasierung
- häufiger (bis zu ca. 75 %) Nachweis von Tumorzellen an den dorsalen und medialen Resektionsgrenzen, die aus anatomischen Gründen nicht weiter entfernt werden können
- hohe Chemotherapieresistenz
- kleine Tumoren (<2cm) unterscheiden sich in klinischen und histopathologischen Charakteristika und auch in ihrer Prognose nicht von großen (>2cm) Tumoren.

Kleine Pankreaskarzinome (<2cm) sollten deshalb nicht als Frühkarzinome bezeichnet werden (2).

(3) In einem amerikanischen Konsensuspapier wird der aktuelle Stand der chirurgischen Therapie des Pankreaskarzinoms definiert:

Lymphknotendissektion: Die erweiterte Lymphknotendissektion bietet keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur Standard-Dissektion bei eingeschränkter Lebensqualität insbesondere in der frühen postoperativen Phase. Eine ausreichende (>15) Anzahl von Lymphknoten soll ein exaktes Tumorstaging sicherstellen. Hier ist eine gute Abstimmung und Zusammenarbeit zwischen Chirurgen und Pathologen erforderlich.

Eine neuere Metaanalyse aller bisher publizierten Daten zur Lymphknotendissektion unterstreicht diese Aussage. (4)

Gefäßresektion: Die Resektion und Rekonstruktion der V. mes. sup./V. portae bei Infiltration durch ein Pankreaskopfkarzinom kann als Standard-Vorgehen betrachtet werden, wenn die A. mes. sup. oder A. hepatica frei sind und eine R0-Resektion erzielt werden kann.

Definition und Sicherheitsabstände der Resektionskanten: Es wird eine einheitliche Nomenklatur und Beschreibung der Resektionslinien (insbesondere auch entlang der A. mes. sup.) gefordert. Die derzeitige histopathologische Aufarbeitung der Präparate ist uneinheitlich. Die Anwendung der CAP oder AJCC guidelines wird empfohlen.

Palliative Pankreatikoduodenektomie:

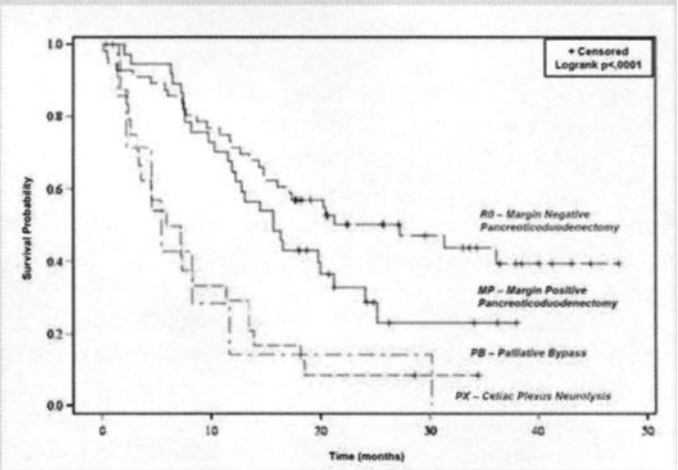
- ca 30 % aller Resektionen gelingen nicht R0
- ein aggressives Vorgehen durch erfahrenen Pankreaschirurgen mit dem Ziel, eine R0-Resektion zu erreichen ist sinnvoll , auch im Wissen, dass einige Eingriffe als R1- oder R2-Resektionen enden werden.
- einige Studien zeigen einen Prognose- und Lebensqualitätsvorteil auch bei positiven Resektionsrändern im Vergleich zur Standard-Bypass-Chirurgie ohne erhöhtes Operationsrisiko (4b) **(Abb. 1)**
- eine palliative Resektion bei präoperativ erkennbarer lokaler Inoperabilität und Fernmetastasierung wird abgelehnt

Positive Resektionsränder bei Pankreatikoduodenektomie im Vergleich zum palliativen Bypass

Lavu H et al., J Gastrointest Surg 2009

Abb. 1:

Längeres Überleben bei vergleichbarer Lebensqualität nach R1-Resektion

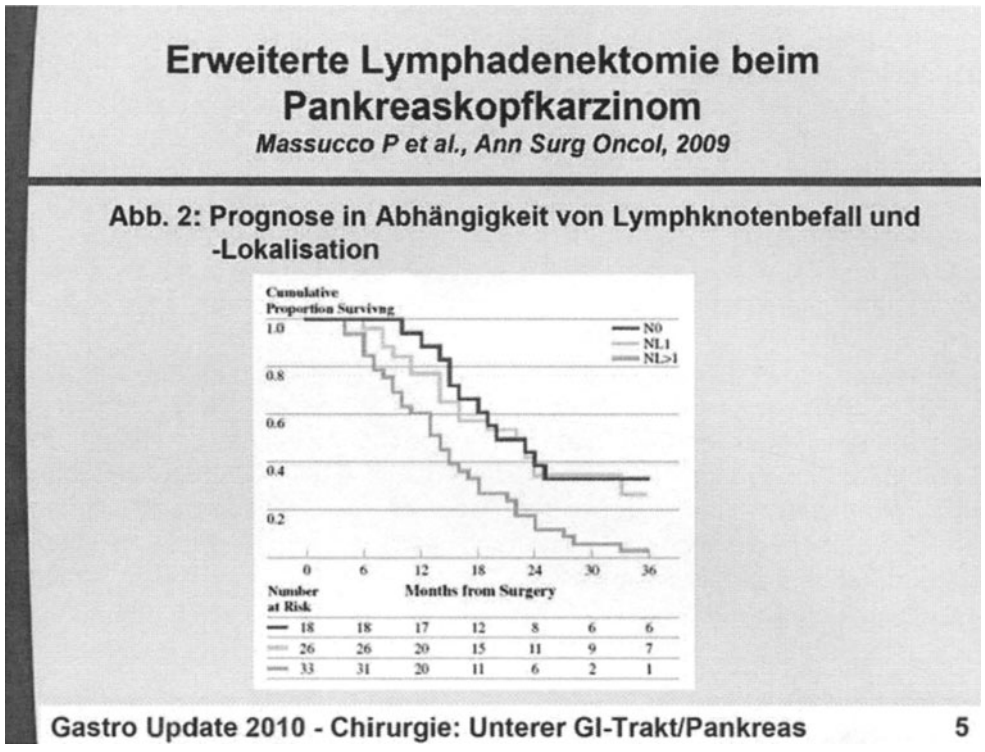


Gastro Update 2010 - Chirurgie: Unterer GI-Trakt/Pankreas 4b

12.1.2 Prognostische Bedeutung von Lokalisation und Ausmaß des Lymphknotenbefalls

(**5**) Im Rahmen einer erweiterten Lymphknotendissektion eines Pankreaskopfkarzinoms haben italienische Autoren den Einfluss verschiedener Variabler der Lymphknotenmetastasierung untersucht. In 77 % aller Präparate fanden sich Lymphknotenmetastasen. 28 Lymphknoten wurden durchschnittlich entfernt, davon waren 4 im Schnitt befallen, die Lymphknoten-Ratio (Anteil befallener zu entfernter Lymphknoten) betrug 14 %. 26 Patienten (44 %) wiesen einen NL1-Befall (peripankreatische Knoten) auf, 21 Patienten (36 %) eine nodale Beteiligung von NL2 (entlang der großen Gefäße, Leberhilus) und 12 Patienten (20 %) einen NL3-Befall (paraaortal). Lymphknotenstatus, Zahl befallener Lymphknoten, Lymphknoten-Ratio und Lokalisation (NL-Befall) waren signifikante negative Prädiktoren für das Überleben (alle $p<0,0015$), während die Gesamtzahl dissezierter Lymphknoten keinen Vorhersagewert hatte. Interessanterweise hatten Patienten mit einem alleinigen Befall der peripankreatischen Lymphknoten (NL1-Level) das gleiche Überleben wie lymphknotennegative

Patienten. Mehr als zwei befallene Lymphknoten und eine Lymphknoten-Ratio >10 % waren der cut off für signifikant schlechteres Langzeitüberleben und mit dem Befall tumorferner Lymphknotengruppen assoziiert. **(Abb. 2)**



12.1.3 Gefäßinvasion bei Pankreaskarzinom und chirurgische Möglichkeiten

Bislang galt eine Tumorinfiltration großer Gefäße als Kontraindikation zur Resektion eines Pankreaskarzinoms. Für den Befall der Pfortader oder V. mes. superior einschließlich Konfluens gilt das heute nicht mehr grundsätzlich.

(6) In einem systematischen Review wurden 1.324 Patienten mit Whipple`scher Operation und Gefäßinfiltration verglichen mit einer Gruppe, die einer Radiochemotherapie (n=709) zugeführt wurde. Die Prognose verschlechterte sich zwar mit zunehmender Wahrscheinlichkeit der Gefäßinfiltration, die Resektion war aber der Radiochemotherapie überlegen.

(7) Die Analyse von 12 über Medline-Recherche identifizierten Artikeln der letzten acht Jahre mit insgesamt 399 Pankreasresektionen kombiniert mit Pfortader- oder V. mes. superior Resektion ergab, dass die Gefäßentfernung zu einer höheren Rate kurativer Resektionen und für ein selektioniertes Krankengut auch zu relevanter Prognoseverbesserung führt. Daneben war sie mit vergleichbarem Risiko durchführbar.

Diese Daten wurden durch zwei weitere Publikationen bestätigt:

(8) Eine italienische Gruppe verglich 110 Patienten mit Pankreatektomie und Resektion der peripankreatischen Gefäße (SG) mit 62 Patienten ohne distante Metastasierung (CG1) mit palliativem Ansatz und 197 Patienten mit „konventioneller" Pankreatektomie (CG2). Morbidität und Mortalität waren in der Studiengruppe (SG) mit 33 % bzw. 3 %, in der Kontrollgruppe 1 (CG1) mit 26 % bzw. 3 % und in der Kontrollgruppe 2 (CG2) mit 40 % bzw. 6 % jeweils

vergleichbar. Das mediane Überleben war nach Gefäßresektion mit 15 Monaten signifikant besser als nach palliativer Intervention (6 Monate) und ähnlich der Gruppe mit Pankreasresektion ohne Gefäßbeteiligung (18 Monate). Das Überleben von Patienten mit isolierter venöser Rekonstruktion war mit 15 Monaten am günstigsten. Eine tatsächliche Gefäßinfiltration war bei 64 Patienten (65 %) histologisch nachzuweisen, wobei sich die mittlere Überlebensrate nur im Falle einer Infiltration der Tunica intima (26 %) verminderte (11 Monate, p<0,001).

(9) Auch in einer prospektiven Analyse seit 1995 kamen die Autoren aus der University of South Florida, Tampa zu dem Ergebnis, dass die Prognose ihrer 220 resezierten Patienten durch eine R0 Resektion signifikant verbessert wird. Die Mitentfernung eines portalvenösen Abschnitts wegen Verdacht auf Tumorinfiltration bei 48 Patienten hatte keinen negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben.

Kommentar: In einer entsprechend selektionierten Patientengruppe kann eine Gefäßresektion mit anschließender Rekonstruktion mit vergleichbarer Sicherheit zu einem verbesserten Überleben führen. Die Infiltration der Pfortader/V. mes. sup. sollte deshalb nicht grundsätzlich als Kontraindikation zur Resektion angesehen werden. Die Prognose der Patienten mit Gefäßresektion wird von der R0-Situation bestimmt und ist nach jetziger Datenlage mit der einer Operation ohne Gefäßbeteiligung vergleichbar. Die arterielle Gefäßinfiltration ist dagegen in der Regel eine Kontraindikation für resezierende Verfahren.

12.1.4 Outcome nach totaler Pankreatektomie

Die totale Pankreatektomie wurde in den 80er Jahren von einigen Pankreaschirurgen zur Verbesserung der Radikalität der onkologischen Resektion beim Pankreaskarzinom favorisiert (z.B. Fortner: regionale Duodenopankreatektomie). Aufgrund der damals doch deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität auch im Langzeitverlauf wurden diese Eingriffe danach weitgehend verlassen.

(10) Im Zuge der chirurgischen Therapie eines IPMN, das nicht selten die Gesamtdrüse befällt, rückt die totale Duodenopankreatektomie wieder mehr ins Blickfeld der Chirurgen. Die retrospektive Analyse von 100 totalen Pankreatektomien, die in einem großen Zentrum der USA wegen Adeno-Ca. des Pankreas durchgeführt wurden, ergab einen deutlichen Rückgang der Operationsletalität im Vergleich zu früheren Daten. Wenngleich die Komplikationsrate insgesamt höher war als nach Whipple`scher Operation, so handelte es sich meist um geringgradigere Ereignisse. Die 5-Jahres-Überlebensrate war mit der von 1.286 Patienten nach Whipple`scher Operation identisch.

Fazit: Wenn onkologisch erforderlich, ist heute eine totale Duodenopankreatektomie ohne erhöhte Mortalität und schwerwiegender Morbidität durchführbar. Dieses Ergebnis unterstützt die Entscheidung zur totalen Entfernung der Bauchspeicheldrüse auch bei gutartigen Erkrankungen mit hohem Entartungsrisiko wie IPMN vom Hauptgangtyp.

(11) Diese Aussage wird durch die Arbeit von Stauffer und Mitarbeitern unterstützt, die bei der Hälfte ihrer 47 Patienten die totale Duodenopankreatektomie wegen nicht invasivem IPMN indiziert sahen. Trotz zunehmendem Gewichtsverlust innerhalb des ersten postoperativen Jahres von schließlich 8,8 kg im Durchschnitt und einer stationären Wiederaufnahmehäufigkeit von 55 % (n=23) der Patienten wegen Malnutrition war die Langzeitprognose dieser Patienten gut (5-Jahres-Überlebensrate 65 % für die Gesamtgruppe).

12.1.5 Adjuvante Therapie

(12) Eine prospektiv randomisierte Studie der japanischen Studiengruppe für adjuvante Therapie beim Pankreaskarzinom konnte eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens mit Gemcitabine zeigen. Die geringe Fallzahl (119 Patienten) schränkt die statistische Aussagekraft ein, der Trend im Gesamtüberleben nach drei Jahren bestätigt das Ergebnis der Oettle-Studie von 2007.

12.1.6 Präoperative biliäre Drainage

Drei Untersuchungen aus den USA beschäftigten sich mit dem Thema „Vorteile und Risiken der präoperativen Gallengangsdrainage vor Pankreatikoduodenektomien".

(13) In einer prospektiven matched-case-control Analyse wurden insgesamt 188 Patienten eingeschlossen (n=94 Patienten mit präoperativer biliärer Drainage-PBD, n=94 Patienten ohne PBD). Die häufigste Indikation zu einer PBD waren Verschlussikterus (97 %) oder Cholangitis (3 %). Stent-bedingte Komplikationen traten bei 46 Patienten (23 %) auf. Durchschnittlich erfolgte die Operation 25 Tage nach Stentplatzierung, im Falle einer Stentkomplikation erst 33 Tage später. Bei den Patienten mit PBD war der intraoperative Blutverlust höher, bei gleicher Operationszeit und Krankenhausverweildauer. Intraoperativ gewonnene bakteriologische Abstriche der Galleflüssigkeit waren hochsignifikant häufiger positiv nach Stentimplantation. Hier handelte es sich in beiden Gruppen hauptsächlich um gram-negative und anaerobe Keime. Die postoperativen Komplikationen unterschieden sich insgesamt zwar nicht signifikant (41 % vs. 51 %, p=ns), jedoch fanden sich deutlich häufiger infektiöse Komplikationen wie z.B. Wundinfektionen oder intraabdominelle Abszesse in der Patientengruppe mit PBD (32 % vs. 13 %, p=0,002) ohne Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienzrate oder Fistelhäufigkeit (6 % vs. 4 %, p=ns).

Fazit: Die Autoren halten in ihrem Resumee die routinemäßige Platzierung von Gallengangs-Stents für nicht gerechtfertigt.

(14) Eine weitere prospektive Analyse von 56 Patienten mit biliärer Drainage (62 %) und 34 Patienten ohne Drainage (38 %) vor Pankreaskopfresektion fand ebenfalls bei ca. 88 % der Patienten mit Stent eine positive intraoperative biliäre Kultur. Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten waren gleich. Die Komplikationsrate betrug insgesamt 41 %. Der Blutverlust war auch in dieser Studie bei den gestenteten Patienten erhöht (625 ml vs. 525, p=0,03), dagegen war die Reoperationsrate in der Gruppe ohne Stent signifikant häufiger (15 % vs. 4 %, p=0,02).

Die Autoren konnten anhand ihrer Daten keinen Vor- bzw. Nachteil einer präoperativen Gallengangsdrainage herausarbeiten.

(**15**) In einer retrospektiven Kohorten-Untersuchung eigener Daten von 181 Patienten mit Pankreaskopfresektion fanden die Autoren vom Henry-Ford-Hospital in Detroit keinen signifikanten Unterschied bei der Wundinfektionsrate, intraabdominellen Abszessen, postoperativen Komplikationen oder der 30-Tages-Mortalität.

Eine Meta-Analyse von 15 Studien zu diesem Thema ergab lediglich eine ca. 5 % höhere Wundinfektionsrate nach Stenteinlage. Auch diese Arbeit fand keine überzeugenden Argumente für oder gegen Stenting.

Kommentar: Seit einigen Jahren wird immer wieder über Sinn und Unsinn einer routinemäßigen präoperativen Gallenwegsdrainage publiziert ohne dass eindeutige Vor- oder Nachteile für oder gegen dieses Verfahren herausgearbeitet werden konnten. Möglicherweise profitieren nur Patienten mit schon länger bestehendem Verschlussikterus und einem hohen Bilirubinwert (>15-20 mg%).

12.1.7 Prophylaktische Gastroenterostomie beim nicht-resektablen Pankreaskarzinom

Der Wert einer prophylaktischen Gastroenterostomie (kombiniert mit einem Gallengangsbypass) bei intraoperativ als nicht resektabel eingestuftem Pankreas-Karzinom wird nach wie vor kontrovers diskutiert.

(**16**) Eine deutsche Metaanalyse von 3 prospektiven Studien (2 randomisiert) mit insgesamt 218 Patienten untersuchte den Erfolg einer Gastroenterostomie bei nicht-resektablen Pankreaskarzinomen. 124 Patienten mit Gastroenterostomie (GE) wurden mit 94 Patienten ohne prophylaktische GE verglichen. Die Anzahl der Langzeit-Magenausgangsstenosen war in der Gruppe mit Gastroenterostomie signifikant geringer, obwohl beide Gruppen eine verzögerte postoperative Magenentleerung aufwiesen. Morbidität und Mortalität waren gleich. Der postoperative Krankenhausaufenthalt war nach Anlage einer GE jedoch etwa 3 Tage verlängert.

Kommentar: Im Rahmen einer Exploration oder Anlage einer biliodigestiven Anastomose sollte beim nicht resektablen Pankreas-Karzinom auch eine prophylaktische Gastroenterostomie mit durchgeführt werden.

12.1.8 IPMN

Die IPMN sind die häufigsten zystischen Läsionen im Pankreas. Hauptgang-IPMNs stellen meist eine Indikation zur operativen Therapie dar, während die Nebengangtypen je nach Größe der zystischen Läsion <1 cm, 1-3 cm, >3 cm beobachtet oder reseziert werden.

(17) Weitere Entscheidungshilfen wie der CEA-Spiegel im Zysteninhalt, der nach einer letztjährigen Mitteilung bei einem Cut off von >200 ng/ml mit einem malignen IMPN assoziiert sein soll (18) konnten von einer Arbeitsgruppe aus Boston nicht bestätigt werden.

(19) Zur Erleichterung der Therapieentscheidung bei Nebengang-IPMN entwickelten Weinberg und Kollegen aus den bisher publizierten Daten ein Nomogramm, das nach Alter, Zystengröße und Co-Morbidität und unter Berücksichtigung der Lebensqualität eine Empfehlung für Resektion, nicht-invasive (radiologische), invasive (endosonographische) oder keine Vorsorge ausspricht. Primäre Resektion war der überwiegende Vorschlag bei Zysten >2 cm, während bei Zysten <1 cm meist ein Überwachungsprogramm zum Zuge kam.

Kommentar: Die Risikoanalyse bei Nebengang-IPMN stellt eine gute Entscheidungshilfe dar, daraus kann abgeleitet werden, dass bei hohem Alter auch bei größeren zystischen Tumoren meist keine Resektion, aber auch keine

invasive Beobachtung Vorteile bringt. Dagegen sollte bei jüngeren Patienten auch bei kleineren Zysten eher eine Resektion erfolgen.

12.1.9 Laparoskopische vs. konventionelle distale Pankreasresektion

Minimal-invasive Methoden haben in der Pankreaschirurgie nach wie vor experimentellen Charakter. Die technische Machbarkeit wurde in mehreren Studien mit kleinen Fallzahlen gezeigt, eine deutliche Zunahme laparoskopischer Eingriffe ist derzeit noch nicht erkennbar.

(20,21) Die Ergebnisse zweier Berichte über 44 und 27 laparoskopische Linksresektionen zeigen vergleichbare Komplikationsraten, insbesondere Pankreasfistelraten und Letalität bei geringerem intraoperativem Blutverlust, längerer Operationsdauer und kürzerem Krankenhausaufenthalt. Die Patientenselelektion nicht randomisierter Studien schränkt die exakte Vergleichbarkeit ein. Eine geringere Lymphknotenzahl wurde als möglicherweise limitierender Faktor in der chirurgischen Behandlung eines Pankreas-Karzinoms mit laparoskopischen Methoden beschrieben.

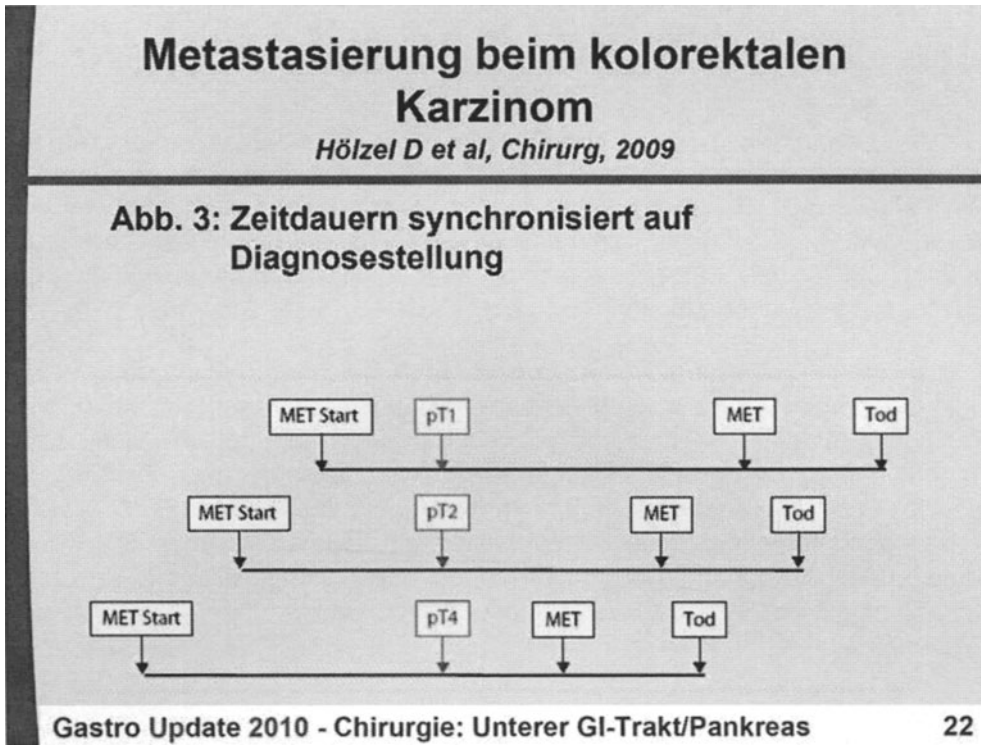
12.2. Kolon

12.2.1 Lymphknotendissektion

Eine radikale Lymphknotendissektion wie auch die komplette Detektion aller entfernter Lymphknoten am Präparat und histopathologische Aufarbeitung wurde in vielen Arbeiten nicht nur wegen des exakten Stagings sondern auch als prognostisch relevant erachtet.

(22) In einer Arbeit aus dem Tumorregister München werden Daten zur Metastasierung beim kolorektalen Karzinom präsentiert, die die Überlebenszeit der Patienten ab Beginn der Metastasierung zur analysieren versucht. Grundlage waren die Krankheitsverläufe von insgesamt 16.129 Patienten mit kolorektalem Karzinom. Als wichtigsten Prognosefaktor für die Metastasierung identifizierten die Autoren die Anzahl der positiven Lymphknoten.

Die Prognosefaktoren des Primärtumors hatten dagegen auf das Überleben ab dem Zeitpunkt der Metastasierung nahezu keinen Einfluss mehr. Deshalb erscheinen die Krankheitsverläufe mit einem medianen Überleben von ca. 17 Monaten ab Metastasierung weitgehend identisch. Aus der Verteilung der Überlebenszeit ab Diagnose des Primärtumors lässt sich für den Metastasierungsprozess (vom Start der Metastasierung bis zum Nachweis der Metastasen) eine Dauer von 6 Jahren schätzen, sodaß die Metastasierung in den meisten Fällen schon vor der Behandlung des Primärtumors initiiert gewesen sein müßte. **(Abb. 3)**



Daraus folgern die Autoren, daß positive Lymphknoten kein Motor, sondern nur Indikator für die Metastasierung seien. Schlussfolgernd legen die zeitlichen Zusammenhänge zur Metastasierung die Hypothese nahe, dass die Metastasierung vor der Diagnose des Primärtumors gestartet wurde. Diese Hypothese habe demnach ein hohes Erklärungspotential dafür, dass bislang kaum Evidence existiere, wonach das Überleben positiv durch eine radikale Lymphknotendissektion beeinflussbar sei.

Kommentar: Die Schlussfolgerungen dieser Studie widersprechen der bisherigen Lehrmeinung, daß eine ausgedehnte Lymphadenektomie mit einer erhöhten 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert sei. Eine aktuelle Studie aus Leeds (UK) und Erlangen vergleicht Patienten mit „kompletter mesokolischer Exzision" (CME) und zentraler Gefäßligatur (Erlangen) mit einer Standardresektion (Leeds). Neben einer besseren Lymphknotenausbeute von 30 vs. 18 LKs führte die ausgedehntere Lymphknotendissektion zu einer um 15 % verbesserten 5-Jahres-Überlebensrate. (**23**)

Das Metastasierungsverhalten des Kolonkarzinoms ist sicher in seiner Komplexizität noch nicht ausreichend verstanden. Schlussendlich sind die individuelle „Aggressivität" und die Zeitdauer des Tumorwachstums mit ständiger Zellzahlvermehrung wesentliche Faktoren mit unterschiedlicher Dynamik. Hermanek hat für das kolorektale Karzinom in den allermeisten Fällen (98 %) eine „geordnete" schrittweise lymphogene Ausbreitung der Metastasen postuliert, da in nur wenigen Prozent (2 %) ein Lymphknotensprung in den Resektaten zu finden war. Die radikale Lymphknotendissektion kann deshalb die Komplettentfernung der lymphogenen Ausbreitung über die sicht- und tastbaren Ausbreitungsränder inkl. Mikrometastasierung sicherstellen. Dies macht dann den Überlebensvorteil im Vergleich zu limitierten Resektionen aus. Bereits erfolgte Fernmetastasierung über die Mesenterialvenen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kann eine radikale Lymphknotendissektion natürlich nicht mehr beeinflussen. Hier greifen neo/adjuvante Chemotherapiekonzepte. Letztlich bleibt es weiteren Untersuchungen zum besseren Verständnis der Karzinomentstehung

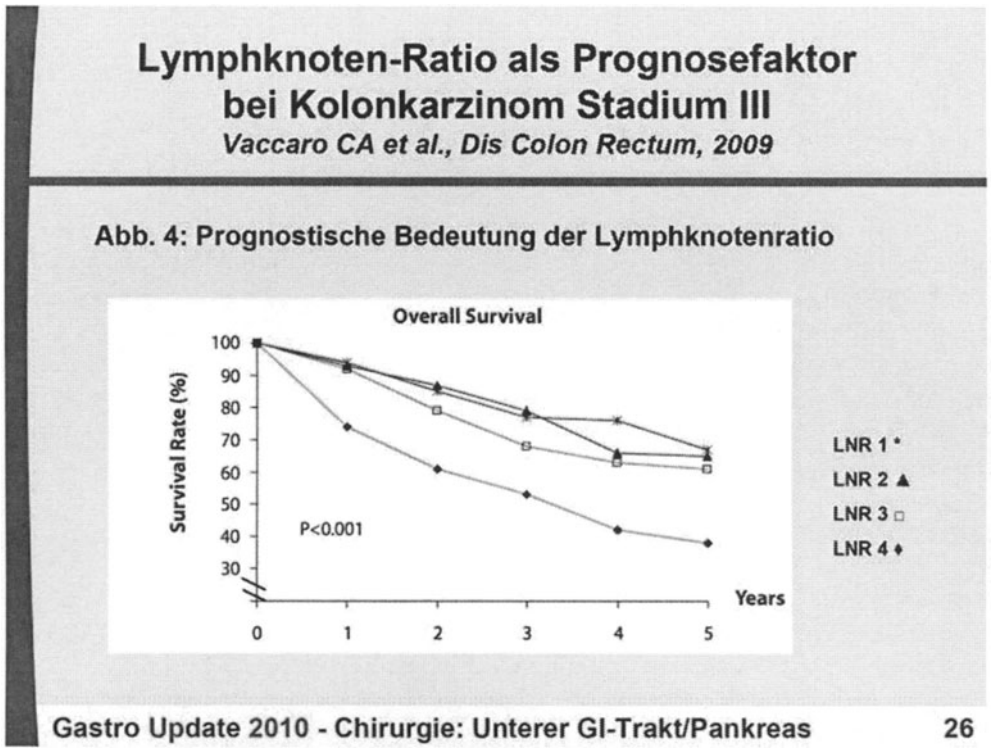
und -metastasierung vorbehalten, ob die „Münchner" Hypothesen zum Metastasierungsverhalten des kolorektalen Karzinoms tatsächlich chirurgisch wenig beeinflussbar sind oder ob die radikale Lymphknotendissektion entscheidend für das Überleben der Patienten ist. International wird derzeit die systematische Lymphadenektomie von >12 Lymphknoten empfohlen.

(24) Im Rahmen einer retrospektiven Kontrolle fünf britischer District-Krankenhäuser im Nordwesten Englands konnten nur zwei die Mindestanforderung von mehr als 12 entfernten Lymphknoten im Median nach kolorektaler Tumorchirurgie (n= 389 Patienten gesamt) erfüllen. In 60 % bzw. 69 % aller Präparate dieser beiden Häuser waren über 12 Lymphknoten gefunden worden. Die anderen lagen mit median 10 Lymphknoten und 32 % bis 43 % Anteil über 12 identifizierter LKs deutlich darunter. Insgesamt war nur in knapp der Hälfte (49,1 %) die erforderliche Mindestzahl von 12 Lymphknoten im Präparat. Von allen Dukes B Karzinomen (41,6 %, n=162) hatten lediglich 76 (46,3 %) dieser Patienten 12 oder mehr Lymphknoten im Präparat.

Kommentar: Über 50 % aller Resektate kolorektaler Karzinome wiesen entgegen nationaler Richtlinien weniger als 12 Lymphknoten im Präparat auf. Besonders Karzinome im Stadium Dukes B können dadurch einem Understaging unterliegen. Diesen Patienten würde dann eine adjuvante Chemotherapie vorenthalten.

(25) In den USA wird in den NCI-Hospitälern bei weniger als 12 Lymphknoten im Operationsresektat die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie auch im UICC-Stadium II empfohlen. In einer aktuellen Studie wird belegt, dass das Vorhandensein von weniger als 12 Lymphknoten mehrheitlich ein Prädiktor für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie ist.

(**26**) Die Lymphknoten-Ratio und nicht die Zahl befallener Lymphknoten bestimmt die Prognose. Zu diesem Ergebnis kam eine argentinische Studie auf der Grundlage von 362 Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium UICC III und regionaler Lymphadenektomie. Die durchschnittliche Lymphknoten-Ratio betrug 0,11. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer Lymphknoten-Ratio von über 0,25 ein deutlich geringeres erkrankungsfreies Überleben (40,1 % vs. 73,2 %-75,5 %), wie auch karzinomspezifisches und Gesamtüberleben aufwiesen. Die multivariate Analyse wies die Lymphknoten-Ratio als unabhängigen prognostischen Faktor nach. **(Abb. 4)**



12.2.2 Laparoskopische Kolonresektion

(27) Seit Einführung der laparoskopischen kolorektalen Chirurgie wurden prospektiv randomisierte Studien initiiert, welche die eingriffsbedingten perioperativen Ergebnisse und die Überlebensraten dieser Methode evaluieren sollten. Eine der wichtigsten ist die sogenannte COLOR-Trial-Studie, welche multizentrisch aus 29 europäischen Institutionen zwischen 1997 und 2003 insgesamt 1.248 Patienten rekrutiert hatte. 621 Patienten wurden offen-chirurgisch und 627 Patienten laparoskopisch operiert. Nach einem medianen Follow-up von 53 Monaten wurden jetzt die onkologischen Langzeitergebnisse in Form von 3-Jahres-Überlebensraten von 1.076 Patienten präsentiert. Beide Operationsverfahren erbrachten gleiche tumorfreie und Gesamt-Überlebens-raten (3-Jahres-tumorfreies-Überleben: Lap. 74,2 % vs. Offen 76,2 %; 3-Jahres-Gesamtüberleben: Lap. 81,8 % vs. Offen 84,2 %, n.s.). Die laparoskopische Resektion ist nach den bisher publizierten Daten onkologisch der offenen (Standard)-Operation ebenbürtig.

(**28**) Eine Konversion im Rahmen der laparoskopische Kolonresektion ist nach bisheriger Datenlage mit schlechteren Frühergebnissen belastet. Auch eine ungünstigere Tumorprognose wurde berichtet. In einer multizentrischen deutschen Studie wurden zu dieser Frage Langzeitergebnisse laparoskopisch konvertierter Patienten publiziert. Die Konversionsrate betrug dabei 16 %. Das tumorfreie Gesamtüberleben nach Konversion war bei einem medianen Follow-up von 39,5 Monaten vergleichbar. Im Tumorstadium UICC II war der Umstieg auf eine offene Resektion mit signifikant schlechterer Prognose als nach primär offener Operation oder laparoskopisch beendetem Verfahren assoziiert.

(29) Die perioperativen Daten der deutschen prospektiv randomisierten Multicenterstudie (LAPKON II), in die Patienten mit Kolonkarzinom und Rektumkarzinom des oberen Rektumdrittels eingeschlossen sind, wurden jetzt

veröffentlicht und bestätigen im Wesentlichen die Ergebnisse der bisherigen Studien. Obwohl im Gegensatz zu allen anderen Studien bei LAPKON II die Randomisierung erst nach diagnostischer Laparoskopie erfolgte, war die Konversionsrate mit 11,2 % doch erstaunlich hoch, wenngleich niedriger als in den früheren Studien. Das mag auch ursächlich mit der zunehmenden Routine in laparoskopischen Kolonresektionen zusammenhängen. Aufgrund dieses Randomisierungsmodus wurden von initial 679 Patienten lediglich 250 Patienten in die laparoskopische und 222 Patienten in die offen-chirurgische Gruppe zugeteilt.

Kommentar: Die Vorteile der laparoskopischen Operationsmethode im frühen postoperativen Verlauf (schnellere Rekonvaleszenz, kürzere Krankenhausverweildauer, weniger intraop. Blutverlust) wurden auch in der deutschen LAPKON-II-Studie gesehen, jedoch mit zum Teil geringerer Ausprägung (KH-Verweildauer 10 vs. 12 Tage). Weshalb trotz initialer Laparoskpie zum Ausschluss der für das laparoskopische Verfahren ungeeigneten Patienten die Rate an Konversionen immer noch relativ hoch war, ist nicht ganz nachvollziehbar, insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass mit zunehmender Routine ein Umstieg nur noch selten erforderlich sein sollte.

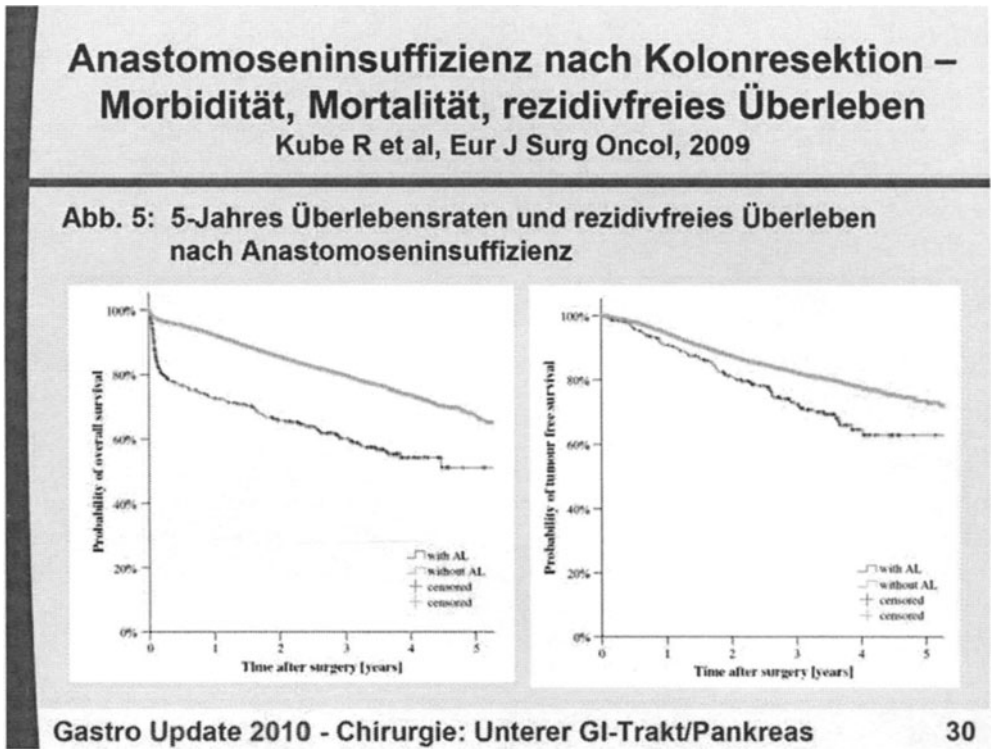
Die Gleichwertigkeit der Langzeit-Prognose nach Lap-OP wird durch die COLOR Studie zumindest nach 3 Jahren postuliert, weitere Ergebnisse mit lägerer Nachbeobachtung bleiben noch abzuwarten.

Es ist nach wie vor nicht ausgeräumt, dass der Umstieg von Lap-OP auf offene Resektion mit einer Beeinträchtigung der Früh- und Spätergebnisse verbunden ist.

12.2.3 Anastomoseninsuffizienzen

(**30**) Eine Arbeitsgruppe aus dem Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin an der Universität Magdeburg ging der Frage nach, welchen Einfluss eine Anastomoseninsuffizienz nach Kolonresektion wegen Karzinom auf die Früh- und Spätergebnisse der Patienten hat. Anhand der Daten von 28.271 Patienten, die in der Qualitätssicherung Kolon-/Rektum-Karzinome erfasst wurden, konnten verlässliche Ergebnisse bei ausreichend großen Beobachtungsgruppen erhoben werden.

3,0 % aller Kolonresektionen (n=844) entwickelten eine Anastomoseninsuffizienz. Dies hatte eine Krankenhausmortalität von 18,6 % (157/844) in der Insuffizienzgruppe zu Folge, dagegen verstarben nur 2,6 % (700/27.427) ohne Insuffizienz. Das Risiko zu versterben war bei Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz um das 7,2-fache erhöht. Insuffizienzbedingt traten in 62,7 % weitere Komplikationen auf, in der Kontrollgruppe nur in 19,9 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 51,0 % in der Patientengruppe mit Nahtbruch, 67,3 % ohne. Dieser Effekt kam nicht nur durch die postoperative Letalität zustande, sondern zeigte sich auch nach Ausschluss der OP-Letalität in der tumorfreien 5-Jahres Überlebensrate (74,6 % vs. 63 %). **(Abb. 5)**



Fazit der Autoren: Neben einer deutlich höheren perioperativen Morbidität und Mortalität wird durch eine Anastomoseninsuffizienz auch das onkologische Langzeitergebnis negativ beeinflusst.

12.2.4 Tumornachsorge im Stadium I und II

Während eine regelmäßige Nachsorge das Überleben in den Tumorstadien UICC II und III beim Kolonkarzinom verbessern kann, ist unklar, ob ähnliche Vorteile auch für die Tumorstadien UICC I und II a erzielt werden können.

(31) Diesem Thema widmet sich eine amerikanische Arbeitsgruppe, die mit Hilfe der Daten der prospektiv randomisierten Multicenterstudie zum Vergleich laparoskopischer und offener Kolonresektionen (COST-Trial) die Hypothese überprüfte, ob Patienten im UICC-Stadium I und IIa im Falle des Auftretens eines Rezidivs ein vergleichbares Outcome aufweisen wie Patienten unter engmaschiger Tumornachsorge in hohen UICC-Stadien. Im Rahmen dieser Studie erhielten alle Patienten unabhängig vom Tumorstadium eine intensivierte Tumornachsorge. Insgesamt wurden 872 Patienten mit Kolonkarzinom aus 48 Institutionen in diese Studie eingeschlossen. Die Rezidivrate betrug nach 5 Jahren in den früheren Tumorstadien 9,5 % und 35,7 % in den fortgeschritteneren ($p<0,0001$). Das mittlere Überleben war in den frühen Tumorstadien nach sekundärer Tumoroperation mit 51,2 Monaten im Vergleich zu 8,8 Monaten ohne sekundäre Resektion signifikant verlängert. Das mittlere Überleben von 32 Patienten in späten Tumorstadien mit Rezidiven und Sekundäroperation war ebenfalls mit 35,8 Monaten signifikant länger als ohne Sekundäroperation (11,3 Monate). Die sekundäre Operationsrate in den Früh- und Spättumorstadien war mit 35,9 % (20/55) und 37 % (32/91) gleich.

Fazit der Autoren: Auch Patienten mit einem Kolonkarzinom in einem frühen Stadium können Rezidive entwickeln und profitieren von einer Sekundär-

therapie des Rezidivs wie Patienten mit einem späteren Tumorstadium. Eine Ausweitung der Nachsorge auf Stadium I Patienten sei deshalb gerechtfertigt.

Kommentar: Diese Analyse konnte erstmalig belegen, dass auch Patienten in initial niedrigem Tumorstadium ähnliche Vorteile einer regelmäßigen Nachsorge aufweisen wie Patienten mit höhergradigen Tumorstadien. In Deutschland wird für Patienten im UICC-Stadium II und III eine Tumornachsorge empfohlen und ist in den überarbeiteten S-3-Leitlinien von 2008 enthalten. Eine regelmäßige Tumornachsorge wird bei Patienten im Tumorstadium UICC I nach R0-Resektion angesichts der günstigen Prognose mit geringer Rezidivrate dagegen nicht empfohlen.

12.3 Rektum

12.3.1 Lymphknotendissektion

(32) Der Einfluss der Zahl untersuchter (entfernter) Lymphknoten im UICC-Stadium II und III auf das Überleben und die Rezidivwahrscheinlichkeit beim Kolonkarzinom konnte in mehreren Studien gezeigt werden. Nur wenige Arbeiten haben diese Frage für das Rektumkarzinom beantwortet. Ziel der vorliegenden Studie aus Korea ist die Bedeutung der Entfernung von >12 Lymphknoten zur Bestätigung eines nodal negativen Tumorstadiums und deren Einfluss auf die Prognose beim Rektumkarzinom.

Dazu wurde eine konsekutive Patientenserie von 900 Patienten nach kurativer Rektumresektion und adjuvanter Radio-Chemotherapie im UICC-Stadium II und III untersucht. 325 Patienten wurden dem UICC-Stadium II und 575 Patienten dem Stadium III zugeordnet. Durchschnittlich 24,4 Lymphknoten wurden im Stadium II und 24,8 Lymphknoten im Stadium III gefunden und untersucht.

Wurden im UICC-Stadium II weniger als 15 Lymphknoten untersucht, so unterschied sich das tumorspezifische Überleben nicht von den Patienten im UICC-Stadium III. Dieser Effekt ließ sich bei mehr als 15 Lymphknoten nicht mehr nachweisen. Das rezidivfreie Überleben wies sogar Unterschiede in den Subgruppen mit mehr als 22 und mehr als 31 entfernten Lymphknoten sowohl im Stadium II als auch im Stadium III auf. In der multivariaten Analyse war eine Lymphknotenzahl von weniger als 15 sowohl für das tumorspezifische wie auch das rezidivfreie Überleben im Stadium II ein prognostisch negativer Faktor. Die Kaplan-Meier-Überlebensanalysen waren bei mehr als 22 bzw 23 untersuchten Lymphknoten im Stadium II identisch. Die Autoren schlussfolgern, dass die Anzahl der gewonnenen Lymphknoten eng mit dem Überleben und der Rezidivwahrscheinlichkeit der Patienten im UICC II Stadium zusammenhängt. Eine bessere prognostische Stratifizierung ist möglich, wenn 22 bis 23 Lymphknoten gewonnen werden

Kommentar: Nach derzeit gültigen Leitlinien wird eine Lymphadenektomie mit mindestens 12 Lymphknoten gefordert. Die Ergebnisse der o. g. Studie deuten darauf hin, dass zumindest manche Subgruppen von einer ausgedehnteren Lympkknotendissektion profitieren könnten. Ob dies tatsächlich für das Rektumkarzinom so Gültigkeit hat, ist wohl eher noch unklar. Vorausgesetzt dass eine komplette, technisch korrekte totale mesorektale Exzision durchgeführt wird

inkl. der Mitnahme der Abflussgebiete der A.mes. inferior ist die chirurgische Radikalität nicht zu verbessern. Deshalb ist unter dieser Prämisse die Zahl untersuchter Lymphknoten ein Maß für die exakte Stadienzuordnung und damit eine Verbesserung der Prognose im Stadium II durch möglichst komplette Bereinigung dieses Stadiums von LK positiven Fällen zu erreichen.

Die ausgedehnte, laterale pelvine Lymphknotendissektion beim Rektumkarzinom wird insbesondere von japanischen Kollegen zur Verbesserung der Lokalrezidivrate und auch der Prognose propagiert. Rationale dieser Strategie ist die Tatsache, dass ca 10-25 % der Patienten mit Rektumkarzinom laterale pelvine Lymphknotenmetastasen entwickeln.

(**33**) In einer Metaanalyse der Gruppe um Nicholls wurden insgesamt 20 Studien identifiziert, die sich mit dem Vergleich der Ergebnisse nach ausgedehnter (n=2577) versus normaler Standard-Dissektion (n=2925) beschäftigten. Die radikale Dissektion führte zu einer längeren Operationszeit und einem größeren intraoperativen Blutverlust. In einzelnen Studien wurden bei Männern vermehrt sexuelle Dysfunktionen und Blasenentleerungsstörungen beobachtet. Die Morbidität und operative Mortalität waren vergleichbar. Weder das Gesamt- noch das erkrankungsfreie 5-Jahresüberleben, noch die Lokalrezidivrate und die Fernmetastasierung unterschieden sich in den beiden Gruppen.

Als Fazit dieser Metaanalyse kann anhand bisher vorliegender Daten kein tumorspezifischer Vorteil durch eine laterale Dissektion belegt werden.

12.3.2 Laparoskopische Rektumresektion

12.3.2.1 Kurzzeitergebnisse

(34) Während Kurzzeiteffekte nach laparoskopischer Kolonresektion in prospektiv randomisierten Studien ausreichend belegt sind, fehlen entsprechende Daten für das Rektumkarzinom im mittleren und unteren Rektumdrittel. Aus Spanien kommt in diesem Jahr eine prospektiv randomisierte Studie mit Daten zu Kurz- und frühen Langzeitergebnissen nach laparoskopischer und offener Rektumresektion. 103 Patienten wurden offen chirurgisch und 101 Patienten laparoskopisch operiert. Sphinktererhaltend konnten 78,6 % in der offenen und 76,2 % in der laparoskopischen Gruppe operiert werden. Lediglich der intraoperative Blutverlust war signifikant geringer in der Laparoskopie-Gruppe, alle anderen primären (Zahl entfernter LKs, zirkumferentieller Tumorbefall, Komplikationen, KH-Verweildauer) und sekundären Endpunkte (Lokalrezidivrate, krankheitsfreies und Gesamt-Überleben) der Studie zeigten keine Vorteile für das minimal invasive Verfahren.

Die Autoren schlussfolgern, dass die laparoskopische Rektumkarzinomchirurgie im mittleren und unteren Rektumdrittel eine vergleichbare Komplikationsrate und identische onkologische Ergebnisse zum offenen Vorgehen aufweisen würde.

Kommentar: Einschränkend ist anzumerken, dass die Fallzahl zur statistisch verlässlichen Beantwortung der Endpunkte zu gering ist (dies wurde in zahlreichen Kommentaren zum Ausdruck gebracht). Weiterhin sind Aussagen zum Langzeitergebnis bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 33-34 Monaten nur eingeschränkt möglich.

(35) Die laparoskopische kolorektale Chirurgie senkt die Wundinfektionsrate im Vergleich zur offen Technik um mehr als 50 % und trägt damit wesentlich zur Reduktion chirurgisch bedingter Wundinfektionen bei. Zu diesem Ergebnis kamen Autoren aus Hongkong anhand von 1011 prospektiv erfassten Patienten mit offener (715) und laparoskopischer (296) kolorektaler Resektion. Die Rate inzisionaler Wundinfekte lag in der offenen Chirurgie bei 5,7 %, in der laparoskopischen Gruppe bei 2,7 %. In der multivariaten Analyse waren eine Anastomoseninsuffizienz, der intraoperative Blutverlust und die offene Resektion unabhängige Risikofaktoren für Wundinfekte.

12.3.2.2 Langzeitergebnisse

(**36**) Langzeitergebnisse zur Frage der Gleichwertigkeit der laparoskopischen Chirurgie des mittleren und unteren Rektumdrittels auf dem Boden (ausreichend dimensionierter) prospektiv randomisierter Studien sind bislang Mangelware. Lediglich im Rahmen der CLASICC-Studie wurden Rektumkarzinome mit eingeschlossen, jedoch mit hoher Konversionsrate von anfänglich 38 %.

Bei Rektumkarzinomen im oberen Rektumdrittel war von einer Gruppe aus Hongkong 2004 erstmalig eine prospektiv randomisierte Multicenterstudie mit 5-Jahres-Überlebensraten nach laparoskopisch assistierter anteriorer Rektumresektion publiziert worden. In diesem Jahr wurden nun die 10-Jahres-Daten veröffentlicht.

Geringe Fallzahl (76 Lap-OPs, 77 offen) und eine hohe Konversionsrate von 39,3 % schränken den Wert auch dieser Studie erheblich ein. Nicht eingeschlossen waren Tumoren im mittleren und unteren Rektumdrittel. Die kumulative Langzeitmorbidität nach offener Rektumresektion (25,9 %) und nach laparoskopischem Vorgehen (13,6 %) war signifikant unterschiedlich. Adhäsionsbedingte Darmobstruktionen waren in der konventionellen Gruppe signifikant häufiger (18,9 % vs. 2,7 %) wie auch Reoperationen (6,8 % vs. 0 %). Das karzinomspezifische (55,1 % vs. 63,9 %) und Gesamt-Überleben (83,5 % vs. 78 %) wie auch die Lokalrezidivrate (7,1 % vs. 4,9 %) ergaben auch nach 10 Jahren für die laparoskopisch operierten Patienten vergleichbare Resultate wie nach offener Resektion.

Die Autoren schlussfolgern, dass die laparoskopisch assistierte anteriore Rektumresektion für Rektumkarzinome im oberen Rektumdrittel mit einer geringeren Langzeitkomplikationsrate assoziiert ist und dabei das onkologische Resultat vergleichbar mit den Ergebnissen offen operierter Patienten ist.

In 2009 wurden eine Reihe weiterer, monozentrisch erhobener, nicht randomisierter Studien zur laparoskopischen Rektumkarzinomchirurgie publiziert. Diese Studien, meist aus spezialisierten Zentren, weisen zum Teil andere/ günstigere Ergebnisse aus.

(37) So zeigt eine Studie aus Bordeaux, Frankreich, bei insgesamt 233 laparoskopisch operierten Rektumkarzinom-Patienten vergleichbare 5-Jahres-Überlebensraten zu offen operierten Patienten und eine Konversionsrate von 15 %, welche – im Gegensatz zu anderen Daten – keinen negativen Einfluss auf die postoperative Mortalität und die onkologischen Ergebnisse hatte.

(38) In einer weiteren monozentrischen Verlaufsbeobachtungsstudie aus den USA wird gar von einer Konversionsrate von nur 2,9 % bei insgesamt 103

laparoskopischen Rektumresektionen im mittleren und unteren Rektumdrittel berichtet. Alle Resektate hatten dabei einen negativen Resektionsrand, die Anastomoseninsuffizienzrate lag lediglich bei 7,8 % und die Lokalrezidivrate bei 5 %.

Kommentar: Die laparoskopische Rektumresektion – insbesondere im mittleren und unteren Rektumdrittel – wird wegen der bislang unzureichenden Datenlage, da große prospektiv randomisierte Studien fehlen, z. T. kontrovers diskutiert. Neben fehlenden Langzeitdaten ist die chirurgisch deutlich anspruchsvollere tiefe Rektumresektion anfälliger für lokale Frühkomplikationen. Dies führt in zum Teil noch beträchtlichem Ausmaß zur Konversion mit negativem Einfluss auf das outcome.

12.3.2.3 Konversion

Die Konversion gilt als Risikofaktor für erhöhte perioperative Komplikationen und schlechtere Langzeitprognose.

(**39**) Eine japanische retrospektive Analyse von 1073 Patienten, welche in 28 Zentren eine laparoskopische Rektumresektion bei Rektumkarzinom erhalten hatten, untersuchte die Frühergebnisse und Ursachen einer Konversion, die in 7,3 % (n=78) beobachtet wurde. Patienten, bei denen auf eine offene Resektion umgestiegen werden musste, hatten einen höherer BMI (24,6 vs. 22,7) als auch eine höhere Rate an tiefen anterioren Resektionen (94,9 % vs. 83,5 %). Die multivariate Analyse bestätigte diese beiden Faktoren als unabhängige Risikofaktoren für eine Konversion.

Eine Konversion war mit einer längeren Operationszeit (295 min vs. 270 min), höherem Blutverlust (265 ml vs. 80 ml) und einem längeren Krankenhausaufenthalt (20 Tage vs. 14 Tage) assoziiert. Postoperative Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienz (18,0 % vs. 7,2 %), Wundinfektion (18,0 % vs. 5,6 %) und Darmatonie (10,0 % vs. 3,0 %) traten deutlich häufiger auf. Auch die Gesamt-Morbidität lag signifikant höher (43,6 % vs. 21,1 %).

Kommentar: Die Autoren bestätigen die ungünstigeren Ergebnisse nach Konversion und sehen den Body mass index und zum Teil das laparoskopische Verfahren als Risikofaktoren für einen Umstieg und empfehlen eine strenge Patintenselektion für minimal invasive Eingriffe. Ähnliche Daten wurden in der CLASSIC-Studie erhoben.

(40) Das Augenmerk einer weiteren japanischen retrospektiven Untersuchung lag auf den Faktoren, welche eine laparoskopische totale mesorektale Exzision möglicherweise erschweren und deshalb auch zum Umstieg führen können. Die Daten von 79 Patienten mit einem Rektumkarzinom weniger als 8 cm ab ano (median 58 mm) und einer laparoskopischen totalen mesorektalen Exzision wurden dazu herangezogen.

Eine verlängerte Operationszeit bedeutete in dieser Studie einen erhöhten Blutverlust. Die postoperative Morbidität war mit dem Tumorabstand vom Analrand assoziiert. Ebenfalls bestand ein Zusammenhang zwischen Anastomoseninsuffizienzen und schmalen Beckenverhältnissen.

Die multivariate Analyse wies den BMI, den Abstand des Tumors vom Analrand, die Tumoreindringtiefe und enge Beckenverhältnisse als unab-

hängige prognostische Faktoren für eine verlängerte Operationszeit und erhöhte Morbidität nach. Diese Faktoren sollten bei der Planung einer TME Berücksichtigung finden.

12.3.2.4 Roboter-assistierte Rektumchirurgie

(41) Nach ersten Studien über den Einsatz von Robotern in der laparoskopischen Cholecystektomie und Nissen-Fundoplicatio wird nun auch zunehmend über Erfahrungen in der Rektumchirurgie berichtet. Eine koreanische Arbeitsgruppe hat bei 56 Patienten roboterassistiert (DaVinci®-System) eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgefürt und die Ergebnisse mit 57 konventionellen laparoskopischen Eingriffen verglichen. Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht prospektiv randomisiert!

Die Operationszeit war in beiden Gruppen mit ca 190 min. gleich. Die Konversionsrate betrug 0 % in der Roboter-Gruppe und 10,5 % in der laparoskopischen. Komplikationen traten Roboter-assistiert in 10,7 % und laparoskopisch operiert in 19,3 % auf, der Kostaufbau erfolgte rascher (4,7 vs. 5,5 Tage) und die Krankenhausverweildauer war kürzer (5,7 vs. 7,6 Tage). Die histo-pathologischen Ergebnisse waren identisch.

Kommentar: Im Gegensatz zur Chirurgie der Prostata ist der Einsatz von Robotern in der laparoskopischen Viszeralchirurgie bislang spärlich. Wegen des aufwändigen Aufbaus sind mit den derzeit verfügbaren Systemen Eingriffe mit wechselnden Operationsfeldern eher ungeeignet. In der Rektumchirurgie wird deshalb auch meist nur die Mobilisation und Resektion des Rektums roboter-assistiert ausgeführt, die Mobilisation des linken Hemikolons und der linken Flexur dagegen auf normalem laparoskopischem Wege. In der vorliegenden Studie konnte die Machbarkeit, jedoch aufgrund fehlender Randomisierung keine Überlegenheit des roboter-assistierten Verfahrens gezeigt werden. Angesichts der enormen Kosten und des bisher nicht erkennbaren Vorteils bleibt die weitere Entwickling der Roboterchirurgie abzuwarten. Derzeit ist sie auch in der Rektumchirurgie nicht etabliert.

12.3.3 Rekonstruktion nach Rektumresektion

Die Rekonstruktion nach tiefer anteriorer Rektumresektion zielt auf die Wiederherstellung der Reservoirfunktion und möglichst normaler anorektaler Physiologie ab. Die gerade Anastomose mit dem linken Kolon führt in den ersten beiden Jahren postoperativ zu imperativem Stuhldrang mit mehrfachen, kurz hintereinander erfolgenden Entleerungen. Zusätzliche Schädigungen des Spinkters können eine Inkontinenz unterschiedlicher Ausprägung verstärken.

Zur Verbesserung der Kontinenzleistung und der Reservoirfunktion wurde der J-Pouch zur Rekonstruktion eingeführt. Ein enges (männliches) Becken und fettreiches Kolonmesenterium können die technische Durchführung eines J-Pouches erschweren. Als Alternativen wurden die transverse Koloplastie und eine End-zu-Seit Anastomose (sog. L-Pouch) entwickelt. Da die Datenlage trotz vieler Studien bisher keines der „reservoirrekonstruierenden" Verfahren im Vorteil sieht, wird diesem Thema weiter Aufmerksamkeit gewidmet.

J-Pouch vs. transverse Koloplastie

(42) In eine Metaanalyse chinesischer Autoren wurden sechs kontrollierte randomisierte Studien mit insgesamt 648 Patienten eingeschlossen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit eines Kolon-J-Pouches (n=326) und eines transversen Koloplastie-Pouches (n=322) nach anteriorer Resektion bei Rektumkarzinom miteinander verglichen. Beide Verfahren zeigten die gleiche Häufigkeit an Anastomoseninsuffizienzen und -stenosen, Wundinfektionen oder Fistelbildung. Kein Unterschied fand sich auch in der Stuhlfrequenz sechs Monate nach Operation bei beiden Rekonstruktionsformen. Nach 12 Monaten konnte jedoch ein gewisser Vorteil für die transverse Koloplastie nachgewiesen werden ($p<0,001$). Die nächtliche Stuhlinkontinenz war sechs Monate postoperativ nach transverser Koloplastie signifikankt günstiger, dieser Unterschied war nach 12 Monaten aber nicht mehr nachzuweisen.

Fazit der Autoren: Da die transverse Koloplastie vergleichbare klinische Ergebnisse erzielt wie der J-Pouch, aber technisch einfacher, häufiger durchführbar und schneller anzulegen ist, empfiehlt sich die breite klinische Anwendung.

12.3.4 Stomaanlage nach kolorektaler Anastomose

Die Anlage eines protektiven Stomas nach tiefer anteriorer Rektumresektion wird empfohlen, um die negativen Folgen einer Anastomoseninsuffizienz zu vermindern. Die (konsequente) Anwendung ist aber bislang nicht zwingend belegt und wird deshalb auch nicht von allen Chirurgen favorisiert.

(43) In der Metaanalyse von Tan und Mitarbeitern aus Singapur wurde der Nutzen einer Anlage eines protektiven Stomas nach tiefer anteriorer Rektumresektion untersucht. Vier randomisierte kontrollierte Studien (n=178 mit Stoma, n=180 ohne Stoma) und 21 nicht randomisierte Studien (n=4452 mit Stoma, n=6619 ohne Stoma) wurden separat analysiert. In der Metaanalyse der randomisierten Studien fand sich eine niedrigere Rate an klinischen Anastomoseninsuffizienzen und Reoperationen in der Gruppe mit Stoma. Die Mortalitätsrate war in beiden Gruppen gleich.

Die Analyse der nicht-randomisierten Studien wies ebenfalls eine geringere Rate an Anastomoseninsuffizienzen mit einem Stoma und eine geringere Reoperationsrate auf, daneben war auch die Mortalitätsrate niedriger.

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass ein protektives Stoma die klinische Insuffizienzrate und die Reoperationshäufigkeit nach tiefer Anastomose signifikant vermindern kann und deshalb grundsätzlich nach tiefer Rektumresektion zu empfehlen ist.

Unklarheit besteht in der Frage, welchem Stomatyp der Vorzug zu geben ist. Es konkurriert die protektive Loop-Ileostomie mit der Loop-Kolostomie im rechten Querkolon.

(44) In einer weiteren Metaanalyse diesmal italienischer Autoren wurde dieser Frage nachgegangen. 12 Studien konnten eingeschlossen werden (fünf randomisierte kontrollierte Studien und sieben Beobachtungsstudien). 894 (58,5 %) Patienten wurde ein protektives Loop-Ileostoma und 635 (41,5 %) Patienten ein protektives Loop-Kolostoma angelegt.

Das Augenmerk wurde auf folgende vier Studienenpunkte gelegt:

Generelle Probleme (Dehydratation und Wundinfekte), Stomabedingte Komplikationen (Hernien, Stenosen, Sepsis, Prolaps, Retraktion, Nekrose, Blutung), Probleme des Stomaverschlusses (Anastomoseninsuffizienz, Wundinfektion, Darmverschluss, Hernie) und Probleme der Stomafunktion (Okklusion, Hautirritation).

Kein Patient aus der Gruppe mit einem Kolostoma dehydrierte im Gegensatz zu elf Patienten aus der Loopileostomie-Gruppe (OR=4,61). Die Loopileostomie hatte Vorteile in der Inzidenz eines Prolaps (OR=0,21) und einer Sepsis (OR=0,54). Die Anlage eines Loopileostomas war mit einem erhöhten Risiko einer Okklusion nach Stomaverschluss assoziiert (OR=2,13). Hinsichtlich der Stomaanlage zeigten sich 44 Ereignisse in der Loopileostoma-Gruppe und 105 Ereignisse in der Kolostomagruppe (OR=0,47).

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass keines der beiden Verfahren eindeutig überlegen ist, sie favorisieren aber die Loop-Ileostomie.

12.3.5 Einflussfaktoren auf die Sphinktererhaltende Rektum-Chirurgie

(45) Die Auswirkungen klinischer und tumorspezifischer Faktoren auf eine sphinktererhaltende Rektumresektion an 7 Kliniken des National Comprehensive Cancer Network wurden in einer amerikanischen Untersuchung anhand von 674 Patienten mit Rektumkarzinom aus einem prospektiven Register untersucht. Bei einem mittleren Alter von 58,2 Jahren und einem Anteil von 60 % Männern erhielten insgesamt 520 Patienten (77 %) sphinktererhaltende Maßnahmen. Bei 240 Patienten wurde eine tiefe anteriore Resektion mit koloanaler Anastomose durchgeführt, bei den übrigen eine kolorektale Anastomose. Ein temporäres protektives Stoma wurde bei etwa zwei Drittel (62 %) der Patienten angelegt. Die meisten der Patienten waren von weisser Hautfarbe (84 %) und privatversichert (62 %) mit einem durchschnittlichen Einkommen von 48.499 $. In der multivariaten Analyse zeigten sich folgende Faktoren unabhängig mit einer sphinktererhaltenden Chirurgie assoziiert: junges Alter, NCCN Institution, fehlende Tumorfixation und höherer Lage des Tumors. Klinisches TNM-Stadium und eine präoperative Radiochemotherapie hatten keinen Einfluss auf den Anteil sphinktererhaltender Verfahren.

Die Autoren plädieren angesichts des hohen Anteils von 77 % sphinktererhaltender Resektionen an den NCI Kliniken auch in der Rektum-Chirurgie für eine Konzentrierung auf spezialisierte Zentren.

12.3.6 Hospital-Volume und Chirurgen-Volume

(46) Auch in diesem Jahr wird die Diskussion um die Sicherheit eines kolorektalen Eingriffs in Abhängigkeit von der Operationsfrequenz des Operateurs und der Institution weitergeführt. Hintergrund vorliegender Analyse war die Frage, ob auch bei häufigen Operationen wie der kolorektalen Resektion insbesondere auch wegen gutartiger Erkrankungen der Effekt einer fallzahlabhängigen Ergebnisqualität nachzuweisen ist.

Gegenstand der Analyse war die Datenbank des Instituts für kanadische Gesundheitsinformation mit 21.074 kolorektalen Resektionen. Eine maligne

Erkrankung führte in 56,8 % der Fälle zur Operation gefolgt von Divertikulitiden in 16,2 %. Über alle Patienten betrug die Mortalität 5,3 %.

Chirurgen mit größerer Operationsfrequenz hatten eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate. Für Chirurgen mit nur einem Eingriff pro Jahr errechnete sich eine Operationsmortalität von 5,6 %, dagegen von nur 4,5 % mit mehr als 43 Resektionen pro Jahr. Die Zahl behandelter Patienten pro Krankenhaus hatte keinen Einfluss auf die operationsbedingte Sterblichkeit.

12.3.7 Endo-Sponge-Therapie einer Insuffizienz nach tiefer Rektumanastomose

(**47**) In einer niederländischen Untersuchung an 16 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz nach Rektumresektion wegen Rekumkarzinom (n=13) und Colitis ulcerosa (n=3) wurden die Therapieergebnisse unter Anwendung eines Endo-Schwammes analysiert. Neun Patienten hatten eine präoperative Bestrahlung bei malignem Leiden erhalten. Die mittlere Anastomosenhöhe lag bei 5 cm ab ano. Acht Patienten wurde während der initialen Operation ein protektives Stoma angelegt, sieben Patienten erhielten dieses nach diagnostizierter Anastomoseninsuffizienz. Kein Patient entwickelte eine generalisierte Peritonitis während der Endo-Schwamm-Therapie. Bei acht Patienten wurde die Therapie innerhalb von 6 Wochen nach initialer Operation begonnen. Hier wurde der Schwamm durchschnittlich 24 Tage (13-39 Tage) nach der Operation platziert. Bei den anderen acht Patienten erfolgte die Endo-Schwamm-Therapie später als sechs Wochen nach initialer Operation mit Beginn der Therapie durchschnittlich 74 Tage (43-1.602 Tage) postoperativ. Der definitive Verschluss wurde bei neun von 16 Patienten (56 %) durchschnittlich nach 40 Tagen (28-90 Tage) mit 13 Schwammwechseln (8-17 Wechsel) erreicht. Der Verschluss wurde in der Gruppe mit einer frühen Schwammeinbringung bei sechs von acht Patienten (75 %) erreicht, wohingegen die Verschlussrate in der Gruppe mit der Schwammplatzierung 6 Wochen nach initialer Operation bei 38 % (3/8) lag (ns). Bei sechs Patienten (46 %) aus der Gruppe mit Karzinomen und allen (3/3) aus der Gruppe mit benigner Erkrankung führte die Endo-Schwamm-Therapie zu einem Erfolg (ns).

Kommentar: Mit Hilfe eines Endo-Schwammes kann häufig eine raschere Abheilung einer Anastomoseninsuffizienz nach kolorektaler Chirurgie erzielt werden. Der frühe Einsatz scheint zu besseren Ergebnissen zu führen. Ob sich dieser subjektive Eindruck erster Erfahrungen an größeren Fallzahlen bestätigen lässt, bleibt abzuwarten.

12.4 Divertikulitis

12.4.1 Operationsindikation zur elektiven Resektion

(**48**) Der Zeitpunkt zur elektiven Resektion einer (Sigma)-Divertikulitis wird schon immer und in letzter Zeit wieder zunehmend kontrovers diskutiert. Die Annahme, dass mit Anzahl der Schübe die Rate an Komplikationen zunimmt und die konservative Therapie weniger wirksam ist führte zur Empfehlung, nach dem zweiten Schub einer Divertikulitis die chirurgische Entfernung anzustreben. Wie viele andere Statements in der Behandlung der Divertikulitis

war auch diese „Richtlinie" durch keine klaren Studienergebnisse belegt. Zur Überprüfung dieser Annahme haben Schweizer Kollegen (wieder mal nur) eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt, in der untersucht wurde, ob rezidivierende Divertikulitiden im Vergleich mit der Erstmanifestation einer akuten Divertikulitis ein unterschiedliches Outcome nach konservativer oder chirurgischer Therapie haben.

Insgesamt wurden 271 konsekutive Patienten erfasst, bei denen die Divertikulitis klinisch und mittels CT bestätigt worden war. Von 271 Patienten mit der klinischen und CT-gestützten Diagnose einer akuten Divertikulitis hatten 202 Patienten die Erkrankung als Erstmanifestation und 69 Patienten eine rezidivierende Divertikulitis. 15,8 % aller Erstmanifestationen (Letalität 3 %), dagegen nur 5,8 % der Patienten mit vorausgegangenen Divertikulitisschüben (Letalität 0 %) mussten operiert werden. Das Versagen der konservativen Therapie war in beiden Gruppen mit 10 % gleich.

Als Fazit halten die Autoren fest, dass rezidivierende Episoden einer Divertikulitis nicht zu vermehrten Komplikationen führen und kein geringeres Ansprechen auf eine konservative Therapie haben. Daher sei ein operatives Vorgehen bei Patienten wegen akuter komplizierter Divertikulitis mit vorausgegangenen Schüben seltener notwendig als bei solchen mit der Erstmanifestation der Erkrankung.

(**49**) Eine weitere retrospektive Studie aus Israel mit 96 Patienten zu diesem Thema verglich das Ausmaß der Divertikulitiskomplikation von notfallmäßig operierten Patienten in Abhängigkeit von der Zahl vorrausgegangener Divertikulitisschübe (71 % 0 vs. 29 % ≥ 1 Schübe). Eine generalisierte Peritonitis war bei 74 % der Patienten mit Erstmanifestation und nur in 14 % bei den Patienten mit vorausgegangenen Schüben der Grund zum Notfalleingriff. Im Rahmen der Erstmanifestation einer akuten Divertikulitis war die Perforation häufiger, während perikolische Abszesse und Phlegmone nach (wiederholten) Schüben vermehrt zu beobachten waren.

Als Schlussfolgerungen stellen die Autoren fest, dass wiederholte Schübe einer Divertikulitis nicht mit einem erhöhten Risiko für eine komplizierte Divertikulitis einhergehen. Rezidivierende Divertikulitisschübe sind somit nicht mit einem schlechteren Outcome und einem höheren Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen assoziiert.

Kommentar: Bereits im Vorjahr war zu dieser Fragestellung eine umfangreiche Literaturübersicht publiziert worden (50), die jetzt bestätigt wurde. Aus diesem Grunde ist auch die bisher geltende Operationsempfehlung einer elektiven Sigmaresektion nach zwei Schüben heute nicht mehr aufrecht zu erhalten. Vielmehr muss die Operationsindikation individuell in Abhängigkeit vom Beschwerdebild und der Komorbidität gestellt werden.

(51) Anhand einer größeren retrospektiven Datensammlung von 5.097 Fällen werden die Ergebnisse der notfallmäßigen (27 %) und der elektiven Sigmaresektion im Rahmen einer Divertikulitis dargestellt. Erwartungsgemäß hatte die elektive Operation einen signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalt zur Folge und verursachte geringere Behandlungskosten. Morbidität (29,0 % vs. 14,9 %) und Letalität (7,4 % vs. 0,8 %) sowie der Anteil an Diskontinuitätsresektionen mit Kolostomie (48,9 % vs. 5,7 %) waren in der Gruppe der notfallmäßig operierten Patienten signifikant höher.

Die Autoren ziehen aus Ihren Ergebnissen den Schluss, dass bei rezidivierender Divertikulitis die prophylaktische Entfernung des Sigmas dazu beitragen würde, Notfalloperationen mit ihrer hohen Morbidität und und 9-fach höheren Mortalität zu vermeiden.

Kommentar: Leider liefern die Autoren keine nachhaltigen Beweise, dass die Zahl der Notfalleingriffe durch vorbeugende Resektion tatsächlich vermindert werden kann. Wir wissen aus anderen Untersuchungen, dass die freie Perforation am häufigsten im Rahmen der Erstmanifestation einer Divertikulitis auftritt und nur noch selten in der Folge bei weiteren Entzündungsschüben. Deshalb ist diese „theoretische" Schlussfolgerung nach bisheriger Datenlage nicht haltbar.

12.4.2 Wiederherstellung der Darmkontinuität nach Diskontinuitätsresektion

Die Diskontinuitätsresektion nach Hartmann ist bei akut perforierter Divertikulitis nach wie vor die Methode der Wahl. Nachteilig wird die Notwendigkeit eines zweiten Eingriffs und der damit verbundenen Risiken zu Wiederherstellung der Darmkontinuität gesehen. Es werden Morbiditätsraten von 29 %-55 % und eine Letalität von bis zu 4 % beschrieben. Deshalb gilt es bei jedem Patienten sorgfältig abzuwägen ob ein Hartmann-Reversal durchgeführt werden kann. Zwei Arbeiten haben sich dieser Fragestellung gewidmet.

(52) Ziel einer amerikanischen retrospektiven Analyse war die Quantifizierung des Risikos, das Stoma dauerhaft zu behalten mit Hilfe eines Vorhersagescores. Zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit der Nicht-Rückverlagerung wurden die Daten von 117 Patienten nach Hartmann-Operation zu Grunde gelegt. 68,4 % (n=80) der Patienten erhielten eine Wiederherstellungsresektion innerhalb eines Jahres nach Primäroperation. Die Patienten, bei denen kein Hartmann-Reversal durchgeführt wurde, waren signifikant älter und wiesen einen höheren ASA-Score und andere Risikoscores zum primären Op-Zeitpunkt auf wie kolorektaler POSSUM-Score, APACHE II Score und Mannheimer Peritonitisindex. Interessanterweise waren die Patienten, bei denen eine Wiederherstellungsresektion erfolgte, signifikant schwerer mit entsprechend höherem BMI. Es bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der 30-Tages-Komplikationsrate, Operationszeit oder Wiedereinweisungs-Rate.

Die multivariate Analyse identifizierte Alter, ASA-Score, pulmonale Erkrankung, präoperative Bluttransfusion, Perforation und Antikoagulanzieneinnahme als Risikofaktoren für Verzicht auf eine Wiederherstellungsoperation. Diesen Faktoren wurden eine bestimmte Punktzahl zugeordnet, deren Summe das individuelle Patientenrisiko abbildet. 36 Patienten mit einem Score von unter 14 erhielten alle ein Hartmann-Reversal. Lag die Punktzahl jedoch über 18, so wurde den meisten (88 %, 22/25) Patienten von einer Wiederanschlussoperation abgeraten. Die Vorhersagekraft war ähnlich bei alleiniger Anwendung des kolorektalen POSSUM-Scores.

(53) Vermeulen und Mitarbeiter haben in einer retrospektiven Studie die Unterschiede in der Häufigkeit der Stomarückverlagerungen zwischen Hartmann-Diskontinuitätsresektion und primärer Anastomose mit protektivem Ileostoma untersucht. Zusätzlich wurden die Faktoren analysiert, die bei Wiederherstellung der Kontinuität des Darmtraktes Einfluss auf die Morbidität hatten. In der Studie sind insgesamt 158 Patienten erfasst, die notfallmäßig wegen akut

perforierter Sigmadivertikulitis in fünf niederländischen Krankenhäusern in den Jahren 1995-2005 operiert worden waren. Von den 158 Patienten waren 139 Patienten einer Diskontinuitätsresektion nach Hartmann zugeführt worden, 19 waren primär anastomosiert worden und hatten ein protektives Ileostoma erhalten.

Die Rückverlagerungsrate war mit 74 % bei den Patienten mit protektivem Ileostoma signifikant höher als nach Diskontinuitätsresektion (45 %). Die Rückverlagerung des Ileostomas erfolgte signifikant früher (nach 3,9 Monaten) als die Wiederherstellungsoperation nach einer Hartmann-OP (nach 9,1 Monaten). Auch die Morbidität (44 % vs. 15 %) und die Operationsletalität (ca 5 % vs. 0) war nach Hartmann-Reversal schlechter. Komplikationen bezüglich der Anastomosen wurden signifikant seltener bei spezialisierten kolorektalen Chirurgen beobachtet (10 % vs. 33 %).

Fazit der Autoren: Die Wiederherstellungsoperation nach Hartmann ist mit einer hohen postoperativen Morbidität und Letalität belastet. Dies sollte bei der Operationsindikation für eine Hartmann-Operation im Rahmen einer akut perforierten Sigmadivertikulitis mit Eingang finden und einer primären Anastomose mit protektivem Loop-Ileostoma wenn vertretbar der Vorzug zu geben sein

Kommentar: Notfalleingriffe im Rahmen einer perforierten Sigmadivertikulitis sind schon primär mit einer hohen Morbidität und Mortalität (z.T. >10 %) vergesellschaftet. Unter dieser Vorraussetzung gilt immer noch die Prämisse, dass unter den Bedingungen eines operativen Eingriffs bei Peritonitis und kreislaufinstabilem Patienten die kürzeste und risikoärmste Methode zur Anwendung kommen sollte. Deshalb hat die Diskontinuitätsresektion nach Hartmann weiterhin ihren Stellenwert nicht zuletzt unter den Bedingungen einer Versorgung zu ungünstigen Zeiten. Eher sollte deshalb ein dauerhaftes Stoma in Kauf genommen werden als das Leben des Patienten zusätzlich zu gefährden.

12.4.3 Laparoskopische Sigmaresektion bei Divertikulitis

12.4.3.1 Prospektiv randomisierte Studie: Lap vs. offen

Seit Einführung der minimal invasiven Verfahren in die kolorektale Chirurgie ist die elektive Resektion der Sigmadivertikulitis eine Domäne der laparoskopischen Methoden. Bisher wurde die Gleichwertigkeit bzw Überlegenheit dieses Verfahrens noch nicht in einer randomisierten prospektiven Studie überprüft. Diese liegt jetzt vor.

(**54**) In 5 Zentren in den Niederlanden wurden 104 Patienten in eine multizentrische, doppel-blind randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich der laparoskopischen mit der offenen Sigmaresektion bei symptomatischer Divertikulitis eingeschlossen. Die Operationszeit in der Laparoskopie-Gruppe war zwar (erwartungsgemäß) länger, der Blutverlust intraoperativ jedoch geringer. Die Konversionsrate betrug 19,2 % (n=10). Die Patienten der laparoskopischen Gruppe hatten signifikant weniger Schmerzen postoperativ, benötigten weniger Analgetika und wurden schneller entlassen. Zwar war die Gesamtkomplikationsrate vergleichbar, jedoch fanden sich nach Laparoskopie weniger Major-Komplikationen (5 vs. 13). Die Mortalität betrug 1 %.

Die Autoren schließen aus ihren Daten, dass die laparoskopische Sigmaresektion eine Reduktion von 15,4 % Major-Komplikationen, weniger Schmerzen,

eine verbesserte Lebensqualität und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt bieten würde auf Kosten einer verlängerten Operationszeit.

12.4.3.2 Konversionsrate und Zahl der Divertikulitisschübe

(55) Eine amerikanische retrospektive Analyse hat sich mit der Wahrscheinlichkeit der Konversion bei laparoskopischer Sigmaresektion beschäftigt. Es wurde die Frage gestellt, ob mit Zunahme der Divertikulitisschübe häufiger auf offene Resektion umgestiegen werden muß.

Grundlage waren die Daten von 216 Patienten, von denen 151 (70 %) laparoskopisch, und 46 (21 %) offen operiert wurden. 19 mal (9 %) musste von laparoskopisch auf offen konvertiert werden. Der Umstieg war wegen Adhäsionen, Blutungen, schweren Entzündungen oder Anastomosenleckagen erforderlich.

Patienten, welche anamnestisch bis maximal zwei Schübe einer Divertikulitis präoperativ aufwiesen, konnten mit einer Konversionsrate von nur 2,6 % meist erfolgreich laparoskopisch operiert werden. Dagegen musste bei Patienten mit drei oder mehr Schüben in 25 % umgestiegen werden (p=0,04). Das Vorliegen eines Abszesses führte ebenfalls zu einer Konversionsrate von 23 %. Der Umstieg wirkte sich aber weder auf die postoperative Atonie noch auf die Krankenhausverweildauer negativ aus.

Fazit der Autoren: Die Anzahl der Divertikulitisschübe und Vorhandensein eines Abszessgeschehens sind mit einer gehäuften Konversionsrate assoziiert. Die Krankenhausverweildauer und die postoperative Atonie sind jedoch nicht verlängert, so dass auch bei Patienten mit drei oder mehr Divertikulitisschüben oder einer komplizierten Divertikulitis ein laparoskopisches Verfahren angestrebt werden sollte.

(56) Eine argentinische retrospektive Untersuchung kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Es wurden die Daten von 137 Patienten analysiert, welche eine elektive laparoskopische Sigmaresektion bei Divertikulitis erhielten. Die Konversionsrate betrug insgesamt 9,4 % (n=13). Signifikante Risikofaktoren für eine Konversion waren lokale schwere Entzündung, abdominelle Eingriffe in der Vorgeschichte und geringe Erfahrung des Chirurgen. Bei drei oder mehr Episoden eines Divertikulitisschubes war das Risiko einer Konversion signifikant erhöht. Es zeigte sich zusätzlich eine Korrelation zwischen Schwere der lokalen Entzündung und den perioperativen Komplikationen sowie der Konversion und den postoperativen Komplikationen.

Kommentar: Mit zunehmender Schwere der Entzündung, die sich auch, aber nicht nur durch die Anzahl der Divertikulitisschübe in der Anamnese bemessen lässt, wird (naturgemäß) das laparoskopische Vorgehen erschwert oder nicht mehr in vernünftiger Operationszeit und risikoarm durchführbar, weil z.B. anatomische Strukturen nicht mehr sicher identifizierbar sind (z.B. Ureter). Ob das ein Argument für einen frühzeitigeren operativen Eingriff darstellt, ist zu bezweifeln, weil die Zahl der Entzündungsschübe nicht proportional mit dem Ausmaß der peridivertikulären Entzündung mit entzündlichem Tumor oder Abszess inkl. Verklebung mit Nachbarorganen (Ureter, Harnblase, Dünndarm) einhergeht.

12.4.4 Langzeitergebnisse

12.4.4.1 Lebensqualität und Symptomfreiheit nach Sigmaresektion wegen Divertikulitis

Wesentliches Ziel der elektiven operativen Behandlung der Divertikulitis ist die Beseitigung von Beschwerden und die Verbesserung der Lebensqualität.

(57) Scarpa und Mitarbeiter haben die Lebensqualität und Symptomfreiheit bei 71 konsekutiven Patienten mit konservativer (n=46) oder operativer (n=25) Behandlung einer akuten Divertikulitis nach einem medianen Follow-up von 47 Monaten erfragt. Der Schweregrad der Erkrankung wurde nach der Hinchey-Klassifikation erfasst. Die Zahl operierter Patienten war naturgemäß im Stadium Hinchey II (52 % vs. 6 %) höher, die der konservativ therapierten Patienten im Hinchey Stadium I und bei unkomplizierter Divertikulitis (Hinchey 0). Im Gesamtkollektiv fanden die Autoren keinen Unterschied in der Lebensqualität und dem Auftreten posttherapeutischer Symptome zwischen beiden Gruppen. Speziell die Parameter, die die gesundheitliche Lebensqualität erfassten, waren sogar signifikant schlechter in der Gruppe der operierten Patienten, was aber möglicherweise auf den Anteil von 24 % Stomaträger und 12 % Notfalleingriffe bei Peritonitis zurückzuführen ist. Aber auch die Subgruppenanalyse nur des Hinchey Stadium I (9 operiert, 17 konservativ) führte zu gleichen Ergebnissen.

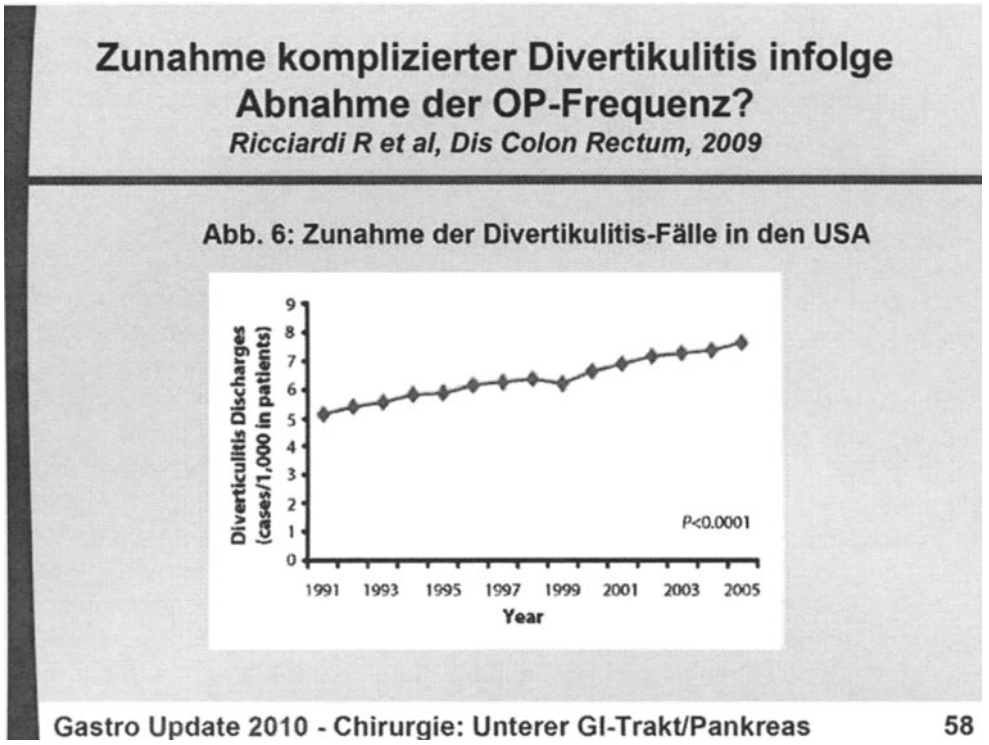
Fazit der Autoren: Eine Kolonresektion kann die Lebensqualität und Symptomfreiheit im Vergleich zur nicht-operativen Therapie bei der Divertikulitis nicht verbessern.

Kommentar: Wie aus verschiedenen Arbeiten ersichtlich verhindert die elektive Resektion einer Sigmadivertikulitis weniger eine Komplikation, sondern soll die Beschwerden der Patienten beseitigen. Deshalb kommt der postoperativen Lebensqualität und Symptomfreiheit entscheidende Bedeutung zu. Vorraussetzung ist eine korrekte Indikation zur elektiven Sigmaresektion. Insbesondere Patienten mit unspezifischen, langjährig bestehenden Symptomen scheinen von einer elektiven Resektion eher nicht zu profitieren. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl der vorliegenden Arbeit ist die Interpretation dieser Daten jedoch erheblich eingeschränkt.

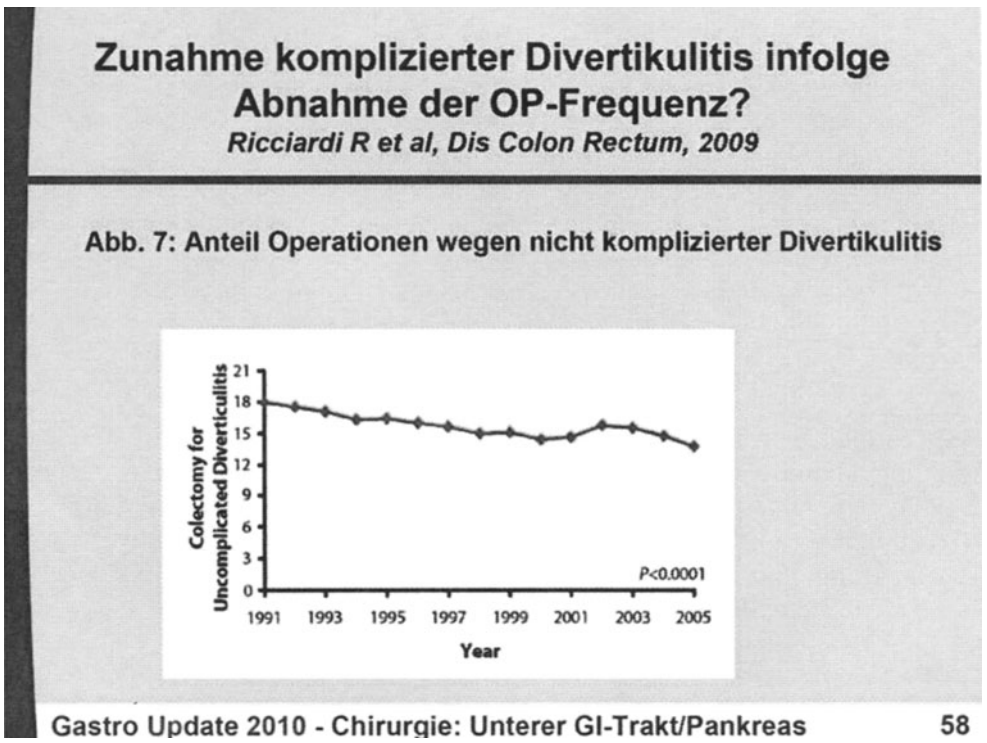
12.4.4.2 Zunahme komplizierter Divertikulitis infolge weniger Resektionen?

(**58**) Die Indikation zur operativen Therapie einer Divertikulitis wurde in letzter Zeit zunehmend hinterfragt. Die Ausgangshypothese vorliegender retrospektiver Analyse einer großen Datenbank stationärer Patienten in den USA (685.390 Divertikulitis-Fälle) war die Frage, ob die Zahl chirurgischer Eingriffe abnimmt und dabei gleichzeitig mehr komplizierte Divertikulitis-Fälle (freie Perforation und/oder Abszess) beobachtet werden.

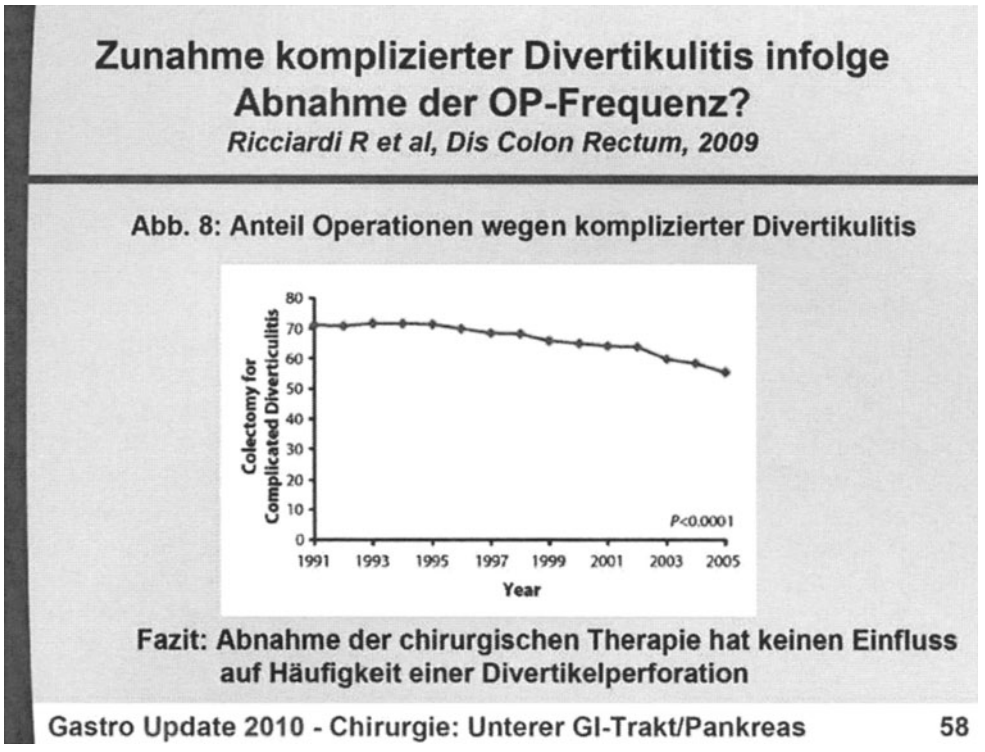
Insgesamt war eine Zunahme der Entlassungen mit der Diagnose einer Divertikulitis von 1991 bis 2005 zu verzeichnen (31530 vs. 60970) mit einem Anstieg von 5,1 auf 7,6 pro 1000 stationäre Fälle. **(Abb. 6)**



Die Anzahl der Patienten mit freier Perforation stieg von 504 Patienten im Jahre 1991 auf 910 Patienten im Jahr 2005, der Anteil der freien Perforationen am Gesamtkrankengut veränderte sich jedoch nicht (1991: 1,6 % vs. 2005: 1,5 %). Die absolute Zahl der Kolonresektionen stieg zwar von 5656 auf 8375, jedoch nahm im gleichen Zeitraum das Verhältnis der unkomplizierten Fälle mit anschließender Resektion von 17,9 % auf 13,7 % ab. **(Abb. 7)**



Trotz Zunahme der Abszedierungen von 5,9 % (1855) auf 9,6 % (5837) war ein Rückgang der Entlassungen mit operativer Behandlung einer komplizierten Divertikulitis von 71 % auf 55,5 % festzustellen. **(Abb. 8)**



Diese Daten zeigen insgesamt eine deutliche Zunahme der Patientenzahlen mit Divertikulitiserkrankung mit einer Zunahme an Abszessen und unverändertem Verhältnis an freier Divertikulitisperforation bei gleichbleibendem Anteil an chirurgischen Maßnahmen.

Die Autoren schlussfolgern, dass die signifikante Abnahme der chirurgischen Therapie der Divertikulitis keinen Einfluss auf die Häufigkeit der Komplikation einer Divertikelperforation hat.

12.4.5 Risikofaktoren für postoperative Komplikationen

(59) Die Heidelberger Uniklinik hat in einer retrospektiven Analyse ihrer prospektiv erhobenen Daten von 168 Patienten mit einer chirurgisch behandelten Sigmadivertikulitis mögliche potenzielle Risikofaktoren wie Alter, Hinchey-Klassifikation, Art und Dauer der Operation, Erfahrung des Chirurgen, Blutverlust und Komorbidität auf den postoperativen Verlauf mit perioperativen Komplikationen und Mortalität analysiert.

Ein Drittel aller Patienten (n=55, 33 %) wurde notfallmäßig operiert. 95 Patienten (35,1 %) konnten laparoskopisch reseziert werden, fünf mal (8,4 %) war eine Konversion erforderlich. 76,2 % der Patienten hatten einen unkomplizierten postoperativen Verlauf, 10,7 % entwickelten kleinere Komplikationen, welche keine Revision erforderten. Eine primäre Anastomoseninsuffizienz zeigte sich bei 4 Patienten (3,3 %), eine Insuffizienz des Hartmann-Stumpfes bei 2 (4,3 %) von 47 Patienten. Die postoperative Mortalität betrug 4,1 % (n=7), die ausschließlich zu Lasten einer Notfalloperation im Hinchey-Stadium IV gingen. In der multivariaten Analyse konnte herausgearbeitet werden, dass die

Hinchey-Klassifikation und die intraoperative Bluttransfusion als unabhängige Risikofaktoren mit postoperativen Infektionen, Komplikationen und Mortalität assoziiert sind.

Kommentar: Eine nette Übersicht der Heidelberger Daten zur chirurgischen Therapie der Divertikulitis, die aber keine wesentlich neuen Aspekte liefert ausser dass der intraoperative Blutverlust, der mit chirurgischer Qualität gleichgesetzt wird, mit schlechterem Outcome verknüpft ist, was so bisher nicht zwingend gezeigt werden konnte.

12.4.6 Ergebnisse der perforierten Divertikulitis

(60) Eine niederländische Analyse von insgesamt 291 Patienten mit perforierter Sigmadivertikulitis ergab im Gegensatz zu den Heidelberger Daten eine postoperative Krankenhaussterblichkeit von 29 % (n=83). In den meisten Fällen wurde eine Hartmann-Resektion durchgeführt (n=221 vs. primäre Anastomose: n=75). Das Alter, ASA-Klassifikation, Hinchey-Stadium und der Mannheim Peritonitis Index (MPI) waren in diesen Fällen signifikant erhöht. Die postoperative Krankenhaussterblichkeit war assoziiert mit dem Patientenalter und der ASA-Klassifikation. Kolorektal spezialisierte Chirurgen führten mehr primäre Anastomosen durch als nicht-spezialisierte Chirurgen (39 % vs. 16 %). Zwischen den beiden Operationsverfahren fand sich jedoch kein Unterschied im postoperativen Versterben.

12.4.7 Neue Verfahren: Laparoskopische Lavage bei komplizierter Divertikulitis

Die Divertikulitisperforation muß nicht zwangsläufig zu einer nofallmäßigen Resektion meist mit Anlage einer Hartmann-Situation führen. Seit einigen Jahren finden sich immer wieder Berichte, die ein konservatives Operationsregime bei der Perforation im Hinchey-Stadium III mit laparoskopischer ausgiebiger Lavage des Abdomens mit gegenbenenfalls Übernähung und Abklebung einer sichtbaren Perforation und ausreichender Drainage favorisieren.

(61) Eine französische Arbeitsgruppe hat dieses Konzept mit einer laparoskopischen Peritoneallavage an 35 Patienten mit einem Hinchey-Stadium III prospektiv verfolgt. Es erfolgte eine Matched-Pair Analyse mit 24 Patienten, die eine primäre Anastomose mit protektivem Stroma erhielten. In der Laparoskopie-Gruppe wurde in 6 Fällen eine spontane Kolonperforation beobachtet, welche vernäht und mit Fibrin-Kleber versorgt wurde. Die Lavage wurde durchschnittlich mit 15 Litern Flüssigkeit durchgeführt. Es traten keine intraoperativen Komplikationen und kein postoperativer Todesfall auf. 25 Patienten (71 %) hatten keine postoperativen Komplikationen. Frühe Komplikationen traten in 9 Fällen (26 %) auf. Ein Patient mit einem chronischen Nierenversagen und Kolonfistel musste am 7. postoperativen Tag nach Hartmann dann doch offen operiert werden.

Keine elektive Kolonresektion erfolgte im weiteren Verlauf bei 9 Patienten (26,5 %), da diese entweder von den Patienten verweigert wurde, oder das perioperative Risiko aufgrund von Komorbiditäten als zu hoch erschien, ein Patient infolge einer Leberzirrhose verstarb und ein Patient am Follow-up nicht teilnahm. Nach durchschnittlich vier Monaten wurde bei den verbleibenden 24

Patienten eine elektive laparoskopische Sigmaresektion durchgeführt. Bei einem Patienten musste eine Konversion wegen Adipositas und schlechter Übersicht erfolgen.

In der Patientengruppe mit primärer Anastomose und einem protektiven Stoma gab es keinen postoperativen Todesfall. 58 % (n=14) der Patienten wiesen keine postoperative Morbidität auf. 10 Patienten (42 %) hatten frühe Komplikationen wie Wundabszess (n=4), intraabdomineller Flüssigkeitsverhalt, welcher eine CT-gesteuerte Drainage erforderte (n=1), Wunddehiszenz (n=1) oder Ileus (n=1). Es trat keine Anastomoseninsuffizienz auf. Bei allen Patienten wurde das protektive Ileostoma nach durchschnittlich 3 Monaten zurückverlegt.

Die mediane Krankenhausverweildauer war in der laparoskopischen Peritoneallavage-Gruppe kürzer (14 Tage vs. 23 Tage, p<0,0001) und die kumulative chirurgische Morbidität geringer (16 % vs. 37,5 %, p=0,0507).

(**62**) Eine dänische PubMed-Suche zu diesem Thema schloss acht Studien ein, die über 213 Patienten mit akuter komplizierter Sigmadivertikulitis mit laparoskopischer Lavage berichten. Keine dieser Studien war kontrolliert oder randomisiert. Lediglich eine Studie war prospektiv. Die Therapie bestand aus einer laparoskopischen Peritoneallavage mit Drainageanlage und anschließender antimikrobieller Therapie.

Primär (intraoperativ) war eine Konversion in 3 % (n=6) erforderlich. Wegen persistierender Peritonitis oder Abszess im kleinen Becken mussten im weiteren Verlauf 5 Patienten offen reoperiert werden. Die Komplikationsrate betrug insgesamt 10 % (n=22). Lediglich in der prospektiven Studie verstarben 3 von 92 (3,3 %) Patienten (2 Patienten waren immunsupprimiert) nach laparoskopischer Drainage. Die Mortalität bezogen auf alle publizierten Patienten betrug 1,4 %. Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 38 Monaten erhielten 78 Patienten (38 %) eine elektive Kolonresektion mit primärer Anastomose.

Kommentar: Wenn auch den guten Ergebnissen insbesondere der Operationsletalität ein Selektions-Bias zugrunde liegen dürfte, sind die ersten Daten dieses konservativen chirurgischen Vorgehens beachtenswert. Eine laparoskopische Peritoneallavage bei komplizierter Divertikulitis (Hinchey III) könnte bei geringer Mortalitätsrate und geringem Risiko einer Stomaanlage eine Alternative zur Resektion sein. Möglicherweise kann mit diesem Vorgehen die hohe operative Letalität der Notfalloperation bei perforierter Sigmadivertikulitis (siehe Heidelberger (4,1 %) oder holländische Daten (29 %)) gesenkt werden. Hierzu bedarf es aber einer prospektiv randomisierten Studie.

12.5 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

12.5.1 M.Crohn

12.5.1.1 Laparoskopische vs. offene Resektionen

(63) Eine japanische nicht randomisierte Studie untersuchte die klinischen Ergebnisse von 48 Patienten mit Morbus Crohn, welche sich einer chirur-

gischen Therapie unterziehen mussten. 20 Patienten wurden laparoskopisch assistiert, 28 konventionell operiert. Die Indikationen zur Operation waren gleich, die Verteilung der Eingriffsprozeduren unterschied sich jedoch signifikant. In der laparoskopischen Gruppe wurden häufiger nicht-resezierende Verfahren angewandt (u.a. Strikturoplastik oder Bougierung).

Operationszeit, postoperative Komplikationen, die Krankenhausverweildauer und Anzahl der Reoperationen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die Laparoskopie–typischen Vorteile geringerer Blutverlust und schnellerer Kostaufbau konnten auch in dieser Studie beobachtet werden. Zur Beurteilung der Langzeitergebnisse wurden die Rezidivraten und das kosmetische Ergebnis erhoben. Eine größere Zufriedenheit nach dem Body-Image-Lebensqualitätsbogen empfanden Patienten der laparoskopischen Gruppe. Crohnrezidive fanden sich unabhängig von der Verfahrenswahl gleich häufig.

Fazit: Die laparoskopische chirurgische Therapie ist auch beim M.Crohn insgesamt der offenen überlegen. Sie ist bei Patienten ohne schwere Adhäsionen, Fisteln oder Abszesse sicher durchführbar und die Methode der Wahl beim Primäreingriff.

Kommentar: Obwohl die technische Machbarkeit nur für eine selektionierte Patientengruppe gilt, ist bei den meist jüngeren Patienten die Bedeutung der Kosmetik in der Erfolgsbeurteilung eines Eingriffs nicht von der Hand zu weisen. Die Vorteile der minimal invasiven Chirurgie in der Rekonvaleszenz sind ausreichend belegt.

(64) Ein signifikanter Anteil von Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen benötigt eine chirurgische Therapie im Laufe ihrer Erkrankung. Trotz zunehmenden Interesses an laparoskopischen Eingriffen und dem Nachweis der Machbarkeit für nahezu alle denkbaren Eingriffe wird der überwiegende Teil der Operationen (94,4 %) offen durchgeführt. Die in einer großen nationalen Datenbank gesammelten Informationen zu stationären Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung waren Grundlage, die Ergebnisse der bislang laparoskopisch operierten Patienten mit dem herkömmlichen offenen Verfahren anhand einer ausreichenden Fallzahl zu vergleichen.

Von 209.206 stationären Aufnahmen im Jahr 2004 mit der Diagnose IBD wurden 16.713 (8 %) einer Darmresektionen unterzogen. 884 Operationen wurden laparoskopisch, und 15.829 Operationen konventionell durchgeführt. Laparoskopische Resektionen wurden vermehrt in Zentren mit IBD-Erfahrung durchgeführt. Der Anteil an Resektionen wegen Morbus Crohn (6,3 %) lag etwas höher als bei Colitis ulcerosa (3,1 %,).

Deutlich mehr junge Patienten erhielten eine laparoskopische Resektion (40,6 % vs. 32,0 %), Risikoeingriffe wegen Komorbidität wurden dagegen eher offen durchgeführt. In der multivariaten Analyse waren Fistelerkrankung und Notfalleinweisung negativ, eine Fallzahl von mehr als 50 IBD-Eingriffen pro Jahr in einem Zentrum positiv mit dem laparoskopischen Vorgehen assoziiert.

Die postoperative Verweildauer war in der laparoskopischen Gruppe deutlich verkürzt (-1,9 Tage), die Frequenz der postoperativen Komplikationen geringer.

Fazit der Autoren: Anhand dieser Datenanalyse ist in der Gruppe der bislang laparoskopisch resezierten Patienten kein Anstieg postoperativer Komplika-

tionen (sicherlich zum Teil auf Patientenselektion zurückzuführen) bei signifikant kürzerer stionärer Verweildauer zu verzeichnen

(65) Eine irische Fall-Kontrollstudie mit 28 Patienten konnte ähnliche Ergebnisse nachweisen. Hier zeigte sich im Vergleich zur offenen Resektion eine signifikante Reduktion der postoperativen Verweildauer (5,5 Tage vs. 12,5 Tage) bei schnellerem Kostaufbau (2 Tage vs. 4 Tage) und rascherem Eintritt der Darmmotilität (2 Tage vs. 4 Tage).

Kommentar: Die minimal invasive Chirurgie konnte sich in der operativen Therapie des M.Crohn nur langsam über das Stadium eines experimentellen Verfahrens hinaus entwickeln. Gut 6 % Anteil an allen Eingriffen ist noch zu wenig, um von Standard sprechen zu können. Ob sich gerade beim M.Crohn diese Zahlen schnell nach oben entwickeln, darf mit Recht angezweifelt werden. Die OP-Indikation wird dank neuer Medikamente später gestellt bei meist schwerwiegenderen pathologischen Veränderungen am Darm wie entzündlichem Konglomerattumor, Fistelungen, interventionell drainierten Abszessen und ähnlichem. Daneben ist der Rezidiveingriff, insbesondere wenn der primäre schon offen durchgeführt wurde, eine laparoskopische „Herausforderung". Sicher gibt es einzelne, die auch dieses Repertoire beherrschen, aber eine flächendeckende Weiterentwicklung auf diesem Gebiet ist noch ein längerer Weg.

12.5.1.2 Ist der Anastomosen-Typ mit einem erhöhtem Rezidiv assoziiert?

Seit längerer Zeit wurde die Anastomose nach Ileocoecalresektion beim M.Crohn als Ausgangspunkt oder sogar Trigger für ein Crohn-Rezidiv diskutiert. Manche Studien beobachteten seltener Rezidive nach maschineller Seit-zu-Seit-Anastomose als nach End-zu-End-Handnaht. Die Breite der Seit-zu-Seit-Anastomose wurde als Rezidiv-Protektion postuliert.

(**66**) Eine prospektive randomisierte kanadische Studie widmete sich erneut diesem Thema und schloss 170 Patienten mit Morbus Crohn ein, bei welchen eine ileozoekale Resektion geplant war. In der einen Gruppe erfolgte die Anastomosierung End-zu-End mit 2-0 PDS-Naht. Die andere Gruppe erhielt eine Seit-zu-Seit-Anastomose mit Hilfe eines Staplers. 12 Monate nach der Operation konnten 139 Patienten koloskopiert werden.

Die perioperativen Ergebnisse (Komplikationen, Anastomoseninsuffizienz (7 %), Reoperationsraten, postop. Verweildauer) waren bis auf eine kürzere OP-Dauer der Seit-zu-Seit-Gruppe vergleichbar. Beim Follow-up zeigte sich eine endoskopische Rezidivrate von 42,5 % in der End-zu-End-Gruppe verglichen mit 37,9 % in der Seit-zu-Seit-Gruppe. Auch die symptomatischen Rezidive waren gleich häufig (21,9 % vs. 22,7 %). In der multivariaten Analyse war eine vorangegangene Resektion ein praediktiver Risikofaktor für ein Rezidiv. Patienten-Compliance mit postoperativer Aufrechterhaltung der medikamentösen Rezidivprophylaxe wies ein niedrigeres Risiko für ein symptomatisches Rezidiv auf.

Kommentar: Wie so manche neuen „Entdeckungen" in der Medizin ist auch die Hypothese der Rezidivprophylaxe durch Anlage einer weiten Seit-zu-Seit-Anastomose durch Folgestudien widerlegt worden.

12.5.1.3 Verhältnis der Anzahl der Crohn-Strikturen und Strikturoplastiken zu postoperativen Rezidiven

Die Strikturoplastik wurde als darmsparende Methode in der chirurgischen Therapie von Crohn-Stenosen etabliert um ein Kurzdarmsyndrom zu vermeiden. Das (vorprogrammierte) Rezidiv stellt nach wie vor ein Problem dieser Methode dar. Exakte Daten zur Rezidiventwicklung und damit assoziierter Risikofaktoren sind spärlich.

(**67**) In einer retrospektiven Analyse aus dem Mount Sinai Medical Center, New York konnten zwischen 1984 und 2004 88 Patienten mit 339 Strikturoplastiken eingeschlossen werden. Ziel der Studie war die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen Zahl der Strikturen und Strikturoplastiken und dem zeitlichen Auftreten eines Rezidivs besteht. Hauptsächlich wurden Strikturoplastiken nach Heineke-Mikulicz (93 %, n=313) durchgeführt. Der größte Anteil an Strikturoplastiken erfolgte im Bereich des Jejunums (48 %) und Ileums (45 %). Es entwickelten sich neun Komplikationen wie Abszedierung (n=2), Ileus (n=3) und Wundinfektionen (n=4). Die Reoperationsrate war mit steigender Anzahl an Strikturen erhöht. Die 5-Jahres-Reoperationsrate betrug 14 % bei Patienten mit ≤ acht Strikturen und 31 % bei Patienten mit mehr als acht Strikturen. Die 5-Jahres-Reoperationsrate lag bei 14 % bei Patienten mit ≤ vier Strikturoplastiken und bei 33 % bei Patienten mit mehr als 4 Strikturoplastiken. In der multivariaten Analyse waren beide – Striktur und Strikturoplastik – ein unabhängiger Risikofaktor für Rezidiventwicklung. So fand sich eine 7%-ige Rezidiv-Erhöhung für jede zusätzliche Striktur und eine 23%-ige Rezidiv-Erhöhung für jede zusätzliche Strikturoplastik. **(Abb. 9)**

Einfluss der Anzahl der Crohn-Strikturen und Strikturoplastiken zu postoperativen Rezidiven

Greenstein AJ et al., J Am Coll Surg 2009;

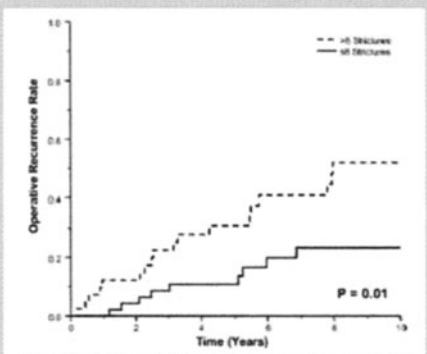


Figure 1. Operative recurrence based on number of strictures (≤ 8 versus > 8). Recurrence events were significantly positively associated with a higher number of strictures (p = 0.01).

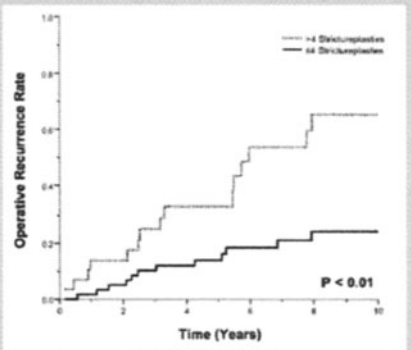


Figure 2. Operative recurrence based on number of strictureplasties (≤ 4 versus > 4). Surgical reintervention was significantly more likely for patients with more strictureplasties performed (p < 0.01).

Abb. 9: Die Anzahl der Strikturen bzw. Strikuroplastiken ist mit einem Crohn-Rezidiv assoziiert und kann als prognostischer Faktor dienen

Gastro Update 2010 - Chirurgie: Unterer GI-Trakt/Pankreas 67

12.5.2 Colitis ulcerosa

12.5.2.1 Kontinente Ileostomie nach Pouchversagen einer IPAA

(68) Eine Analyse von 64 Patienten aus den USA mit Anlage eines kontinenten Ileostomas nach Versagen einer ileo-pouchanalen Anastomose (IPAA) wies in 56,3 % septische Pouch-Komplikationen als Indikation nach. Bevor ein kontinentes Ileostoma angelegt wurde, hatten die Patienten bereits diverse Operationen, wie z.B. Sphinkteroplastiken, Abzessdrainagen, Fistelexcisionen oder Pouchrevisionen. 17,2 % (n=11) Patienten erhielten eine wiederholte IPAA.

Es trat keine postoperative Letalität auf. Die 30-Tages-Komplikationsrate betrug 31,3 %. Unter anderem entwickelten zwei Patienten eine postoperative Blutung, sechs eine Wundinfektion, und neun Patienten hatten einen postoperativen Ileus. Die Langzeitrate einer Dysfunktion der kontinenten Ileostomie betrug 50 % infolge von Schwierigkeiten bei der Intubation und Klappenleckagen. Die gesamte Langzeit-Komplikationsrate betrug 60,9 %. Eine Revision erfolgte in 45,3 %.

Kommentar: Eine kontinente Ileostomie als Ultima ratio nach (endgültigem) Versagen einer Pouch-Anlage nach Proktokolektomie wegen Colitis und M.Crohn stellt eine Option für hoch motivierte Patienten dar, für eine gewisse Zeit weiterhin einen Stomabeutel zu vermeiden. Jedoch ist angesichts der doch hohen Komplikations- und Revisionsrate bei einer medianen kontinenten Pouchfunktion von 4,2 Jahren die Indikation nach ausführlicher Aufklärung des Patienten streng zu stellen. Auffällig ist auch immer wieder bei solchen Publikationen, dass derlei Eingriffe – nach vorausgegangenen z.T. mehrfachen Reoperationen wegen septischen Pouchkomplikationen – (fast) immer ohne Operationsletalität ausgeführt worden sein sollen.

12.5.2.2 Lebensqualität nach IPAA

(69) In einer brasilianischen Untersuchung von 36 Patienten mit Colitis ulcerosa, welche eine Proktokolektomie mit ileo-pouchanaler Anastomose erhalten hatten, wurde die Lebensqualität mit Hilfe des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) analysiert. Insgesamt zeigten sich hier in 25 % (n=9) eine exzellente, in 30,6 % (n=11) eine gute, in 36,1 % (n=13) eine normale und in 8,3 % (n=3) eine schlechte Lebensqualität. Die Ergebnisse waren geschlechts- und altersunabhängig.

12.5.2.3 Reoperationen wegen Pouchkomplikationen

Pouchkomplikationen können je nach Art und Lokalistion sowohl perineal wie transabdominell erneut angegangen werden und so eine nicht unbeträchtliche Zahl an Pouches gerettet werden.

(70) Reoperationen bei Komplikationen des Pouches waren Thema einer amerikanischen retrospektiven Untersuchung von 51 Patienten. 44 Patienten hatten eine mukosale Colitis ulcerosa, 6 Patienten eine familiäre adenomatöse Polyposis und 1 Patient eine unbestimmte Colitis. Die häufigste Indikation für eine Revision waren septische Komplikationen. Die gesamte Erfolgsrate betrug 74,5 %. 28 Patienten erhielten eine lokale perineale Operation bei Abszessen,

Fisteln oder Strikturen mit einer Erfolgsquote von 75 %. Bei 23 Patienten musste ein abdomineller Zugang zur Reoperation erfolgen, wobei hier die Erfolgsrate 71,4 % betrug.

12.5.2.4 Offene vs. laparoskopische IPAA

(71) In einer Match-Pair-Analyse wurde die laparoskopische mit der offenen ileoanalen Pouchanlage bezüglich Patientensicherheit, Kurz- und Langzeiteffekte, Lebensqualität und funktioneller Ergebnisse verglichen. Insgesamt wurden 119 Patienten laparoskopisch und 238 offen-chirurgisch behandelt. Das Follow-up war mit durchschnittlich 2,9-3,4 Jahren relativ kurz. Blutverlust und Operationszeit waren gleich, der postoperative stationäre Aufenthalt war mit 5 vs. 6 Tagen nach laparoskopischer Chirurgie signifikant kürzer. Über 90 % der Patienten wurden mit einer Stapleranastomose operiert. Das kumulative Risiko für Komplikationen war in beiden Gruppen vergleichbar ebenso wie die postoperative Pouch-Funktion und die Lebensqualität.

Schlussfolgernd zeigt die Match-Pair-Analyse, dass die laparoskopisch-assistierte ileoanale Pouchanlage ein zum offen-chirurgischen Vorgehen vergleichbares Outcome aufweist, jedoch auch nicht so überlegen ist, dass diesem Verfahren grundsätzlich der Vorzug zu geben ist.

(**72**) In einem Cochrane-Review aus den Niederlanden erfolgte der Vergleich zwischen der offenen und laparoskopisch (assistierten) ileo-pouchanalen Anastomose bei Colitis ulcerosa und familiärer adenomatöser Polyposis. 11 Artikel wurden eingeschlossen mit insgesamt 607 Patienten (n=253, 41 %: Laparoskopisch; n=354, 59 %: Offen). 85 % der Patienten (n=516) wiesen eine Colitis ulcerosa auf und 14,7 % (n=89) eine FAP. Keine der untersuchten Studien wies separate Ergebnisse für die jeweiligen Erkrankungen auf. Lediglich eine der eingeschlossen Studien war eine randomisierte kontrollierte Studie. Es gab vier prospektive und sechs retrospektive Analysen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Operationszeiten, wobei für die laparoskopische Resektion im Durchschnitt 214 Minuten und in der offenen Gruppe 133 Minuten benötigt wurden. Der Blutverlust war in der offenen Gruppe mit durchschnittlich 300 ml im Vergleich zu der laparoskopischen Gruppe (median 263 ml) erhöht (p=0,98). Der Kostaufbau war in der laparoskopischen Gruppe nach durchschnittlich sechs Tagen (4-19 Tage) abgeschlossen, wohingegen in der offenen Gruppe die Patienten sieben Tage (4-15 Tage) benötigten. Ebenfalls unterschied sich die Krankenhausverweildauer in beiden Gruppen geringgradig. Bei Patienten, welche eine laparoskopische Resektion erhalten hatten, dauerte der Krankenhausaufenthalt durchschnittlich 10 Tage (5-13 Tage) und in der offenen Gruppe 11 Tage (6-28 Tage). Für die Mortalität, Komplikationen, Reoperationen und Wiedereinweisungsrate konnten keine statistischen Unterschiede nachgewiesen werden.

Kommentar: Die laparoskopische (assistierte) Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage wird in letzter Zeit zunehmend angewendet. Im Gegensatz zur laparoskopischen Kolonchirurgie beim Kolonkarzinom erscheinen dabei die Vorteile schwerer nachweisbar zu sein. Die oben zitierte Metaanalyse bestätigt die Machbarkeit und Sicherheit der laparoskopischen ileoanalen Pouchanlage. Aber selbst Aussagen zu vorteilhaften Kurzzeiteffekten waren limitiert, deren klinische Bedeutung ist zu hinterfragen. Lediglich erscheinen kosmetische Effekte, wenn gleichzeitig wenig einschränkende funktionelle Ergebnisse bestehen, im Langzeitverlauf vorteilhaft für die Patienten zu sein.

12.5.2.5 Outcome nach ileopouch-analer Anastomose (IPAA)

(73) In einer deutschen retrospektiven Untersuchung von 131 Patienten mit Colitis ulcerosa, welche eine Proktokolektomie mit handgenähter ileopouch-analer Anastomose erhielten, wurden die Auswirkungen der Erhaltung des mesorektalen Gewebes analysiert. Es erfolgte eine rektale Präparation nahe der Darmwand, so dass das mesorektale Fettgewebe geschont wurde. Bei 21 Patienten wurde kein protektives Stoma angelegt (einzeitige Prozedur). Eine klassische zweizeitige Operation wurde bei 79 durchgeführt. 31 Patienten erhielten ein dreizeitiges Vorgehen mit subtotaler Kolektomie und endständigem Ileostoma, anschließender Proktokolektomie mit IPAA und protektiver Ileostomie sowie letztendlich Rückverlagerung des Ileostomas. Zwei Patienten (1,5 %) wiesen lokale septische Komplikationen auf, wobei eine Patientin eine anovaginale Fistel entwickelte, welche über einen transanalen Zugang ohne Anlage eines Ileostomas erfolgreich behandelt werden konnte. Ein pelviner Abzess basierend auf einem infizierten Hämatom wurde mit CT-gesteuerter Drainage saniert. Die Rate der Anastomoseninsuffizienzen betrug 0,8 % (n=1). Im Langzeitverlauf verloren neun Patienten ihren Pouch. Das Pouchversagen betrug somit 7,6 % (9/118). Von 94 erreichbaren Patienten hatten 52,1 % (n=49) 3 Monate postoperativ niemals eine Pouchitis. 17 Patienten beklagten eine Episode einer Pouchitis, 13 Patienten mehr als eine Episode und 15 Patienten hatten eine Pouchitis pro Jahr. Die durchschnittliche Stuhlfrequenz lag bei 6 Defäkationen pro Tag. 53 % (n=50) konnten nicht zwischen Stuhlgang und Flatus differenzieren.

Fazit der Autoren: Die Erhaltung des mesorektalen Fettgewebes resultiert zumindest zu einem Teil in einer niedrigen Rate lokaler septischer Komplikationen.

Kommentar: Da in den meisten Studien die Operationstechnik ob mit oder ohne Entfernung des mesorektalen Fettgewebes nicht beschrieben wird, ist dies anhand der vorliegenden Daten nicht zu klären.

(74) Das Langzeit-Outcome bei Patienten mit Colitis ulcerosa und unbestimmter Colitis mit IPAA wurde in einer prospektiven amerikanischen Evaluation betrachtet. Hier wurde bei 236 Patienten histologisch eine Colitis ulcerosa bestätigt. Bei 98 Patienten zeigte sich histologisch eine unbestimmte Colitis. Nach einem medianen Follow-up von 26 Monaten waren 90 Patienten (27 %) an einer Pouchitis erkrankt. Die Diagnose einer Pouchitis wurde durchschnittlich nach 9 Monaten gestellt. Bei 16 % (n=53) trat eine akute Pouchitis, bei 11 % (n=37) eine chronische Pouchitis auf. 40 Patienten (12 %) entwickelten eine de novo Crohn-Colitis des Pouch nach IPAA. Hier erhielten 25 Patienten eine immunsuppressive Therapie, 10 Patienten eine Ileostomie nach Versagen der immunsuppressiven Therapie und bei 5 Patienten konnten die Symptome durch eine alleinige antimikrobielle Therapie kontrolliert werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der akuten Pouchitis, chronischen Pouchitis oder der de novo Crohn-Colitis zwischen den verschiedenen Patientengruppen.

Eine Pouchitis nach restaurativer Proktokolektomie ist häufig. Entzündungszeichen proximal des Pouches wurden neuerdings beschrieben, Häufigkeit und Bedeutung sind indes noch wenig erforscht.

(**75**) Eine prospektive britische Untersuchung von 742 Patienten analysierte 1448 Pouchoskopien um Inzidenz, Symptome und Langzeitverhalten einer diagnostizierten Praepouch-Ileitis (PPI) zu erfassen. Bei 576 Patienten war eine Colitis ulcerosa oder eine unbestimmte Colitis Ursache einer Pouchanlage. In dieser Patientengruppe wurde eine PPI in 5,7 % (n=34) diagnostiziert. 162 Patienten hatten eine FAP oder ein heriditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom mit einer PPI-Häufigkeit von 0,6 % (n=1). Endoskopische Zeichen einer Pouchitis waren bei 41 % (n=237) mit Colitis ulcerosa und 10 % (n=17) mit Polyposis vorhanden. Eine Inflammation proximal des Pouches bei nachgewiesener Pouchitis fand sich in 13 % (n=34).

Eine PPI war nicht häufiger zu beobachten bei Patienten mit einer starken endoskopischen Pouchitis oder ungünstiger histologischer Einteilung der Pouchitis. Die Gesamtinzidenz einer Präpouch-Ileitis betrug 5,7 %. Die mediane Länge der PPI lag bei 10 cm. 26 % der Patienten waren asymptomatisch. Eine Therapie erfolgte hauptsächlich als Kombination aus Antibiotika (Ciprofloxacin und/oder Metronidazol) und 5-ASA. Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 12 Monaten wurde kein Patient als Crohn-Erkrankung reklassifiziert. Bei knapp der Hälfte der PPI-Patienten (48 %, n=12) zeigte sich endoskopisch eine weiter bestehende Entzündung, jedoch erhielt kein Patient eine Ileostomie aufgrund einer schlechten Pouch-Funktion.

Kommentar: Die nahezu nur nach Colitis-bedingter Pouchanlage beobachtete Praepouch-Ileitis ist in ihrer Bedeutung für den postoperativen Verlauf hinsichtlich klinischer Symptomatik, Pouchfunktion und -Komplikationen bis hin zu Pouchverlust noch nicht richtig einzuordnen. Nach den vorliegenden Ergebnissen scheint sie eher ein Begleitphänomen als eine eigene Entität im Pouchitis-Geschehen zu sein.

(76) In einer amerikanischen retrospektiven Untersuchung von 250 pädiatrischen Patienten (<18 Jahre) erfolgte ein Vergleich von geraden Anastomosen (SIAA) mit J-Pouch-Anastomosen (JPAA) bei Proktokolektomie innerhalb der ersten drei postoperativen Jahre. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 15 Jahren. 112 Patienten erhielten eine SIAA, 91 eine JPAA. 171 Patienten wurden laparotomiert, bei 24 Patienten erfolgte eine laparoskopisch-assistierte Kolektomie. 92 % der Patienten (n=187) erhielten ein protektives Ileostoma. Es trat keine perioperative oder postoperative Mortalität auf. Acht Patienten (3 % SIAA, 5 % JPAA) hatten eine Anastomoseninsuffizienz. Bei neun Patienten (6 % SIAA, 2 % JPAA) entwickelte sich ein intraabdomineller Abszess. Eine Anastomosenstenose zeigte sich bei 29 Patienten (5 % SIAA, 14 % JPAA). 19 Patienten (13 % SIAA, 5 % JPAA) entwickelten eine Fistelung. Insgesamt wurde bei 21 Patienten ein erneutes Ileostoma angelegt (14/112 SIAA, 7/91 JPAA). Innerhalb der ersten 24 Monate nach Ileostomie-Rückverlagerung war in der SIAA-Gruppe die Tages- und Nacht-Stuhlfrequenz signifikant höher als in der JPAA-Gruppe ($p<0,013$). Eine symptomatische Pouchitis trat häufiger in der JPAA-Gruppe auf, wobei die Frequenz im Laufe der Jahre abnahm.

Fazit: Ein geringer Vorteil im Stuhlverhalten der Pouch-Rekonstruktion wird durch eine hohe Frequenz einer Pouchitisentwicklung erkauft. Welche Operationsmethode bei Kindern und Jugendlichen langfristig erfolgreicher ist, muß in längeren Nachbeobachtungen eruiert werden.

12.6 Literatur

1. **Welsch T, Buechler J, Schmidt J: Chirurgie des Pankreaskarzinoms. Z Gastroenterol 2008; 46; 1393-1403.**

2. Chiang KC, Yeh CN, Lee WC, Jan YY, Hwang TL: Prognostic analysis of patients with pancreatic head adenocarcinoma less than 2 cm undergoing resection. World J Gastroenterol 2009; 15:4305-4310

3. **Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, Vollmer C, Strasberg SM, Schulick RD: Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009; 16: 1736-1744**

4. Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, Abraham AT, Bhattacharya S, Tekkis PP, Kocher HM: A comparison of pancreaticoduodenectomy with extendes pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients. EJSO 2009; 35: 79-86

4b. Lavu H, Mascaro AA, Grenda DR, Sauter PK, Leiby BE, Croker SP, Witkiewicz A, Berger AC, Rosato EL, Kennedy EP, Yeo CJ: Margin Positive Pancreaticoduodenectomy is Superior to Palliative Bypass in Locally Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. J Gastrointest Surg, 2009: DOI 10.1007/s11605-009-1000-x

5. **Massucco P, Ribero D, Sgotto E, Mellano A, Muratore A, Capussotti L: Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers. Ann Surg Oncol 2009, DOI 10.1245/s10434-009-0672-5**

6. Abramson MA, Swanson EW, Whang EE: Surgical resection versus palliative chemoradiotherapy for the management of pancreatic cancer with local venous invasion: a decision analysis. J Gastrointest Surg. 2009, 13:26-34.

7. **Ramacciato G, Mercantini P, Petrucciani N, Giaccaglia V, Nigri G, Ravaioli M, Cescon M, Cucchetti A, Del Gaudio M: Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma? Ann Surg Oncol 2009; 16: 817-825**

8. Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, Vistoli F, Signori S, Moretto C, Amorese G, Mazzeo S, Cappelli C, Campani D, Mosca F: Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peropancreatic vessels in resected pancreatic cancer. Surgery 2009; 146: 869-881

9. Toomey P, Hernandez J, Morton C, Duce L, Farrior T, Villadolid D, Ross S, Rosemurgy A: Resection of portovenous structures to obtain microscopically negative margins during pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma is worthwile. Am Surg 2009, 75: 804-810

10. Reddy S, Wolfgang CL, Cameron JL, Eckhauser F, Choti MA, Schulick RD, Edil BH, Pawlik TM. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival. Ann Surg. 2009, 250: 282-7.

11. Stauffer JA, Nguyen JH, Heckman MG, Grewal MS, Douzgherty M, Gill KRS, Jamil LH, Scimeca D, Raimondo M, Smith CD, Martin JK, Asbun HJ: Patients outcomes after total pancreatectomy: a single centre contemporary experience. HPB 2009; 11: 483-492

12. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, Doi R, Monden M, Hatori T, Tanaka M, Shimada M, Kanemitsu K: A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. Br J Cancer. 2009, 101: 908-15.

13. Mezhir JJ, Brennan MF, Baser RE, D´Angelica MI, Fong Y, DeMatteo RP, Janargin WR, Allen PJ: A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified. J Gastrointest Surg 2009; DOI 10.1007/s11605-009-1046-9

14. Coates JM, Beal SH, Russo JE, Venderveen KA, Chen SL, Bold RJ, Canter RJ: Negligible effect of selective preoperative biliary drainage on perioperative resuscitation, morbidity and mortality in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. Arch Surg 2009; 144: 841-847

15. **Velanovich V, Kheibek T, Khan M: relationship of postoperative complications from preoperative biliary stents after pancreaticoduodenectomy. A new cohort analysis and meta-analysis of modern studies. JOP 2009; 10:24-29**

16. **Hüser N, Michalski CW, Schuster T, Friess H, Kleeff J: Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastreoenterostomie for unresectable advanced pancreatic cancer. Br J Surg 2009; 96: 711-719**

17. Corea Gallego C, Andrew L, Warshaw, Castillo C. Fluid CEA in IPMNs: A useful test or the Flip of a Coin? Am J of Gastroenterology; 2009: doi 10.1038.

18. Maire F, Voitot H, Aubert A, Palazzo L, O'Toole D, Couvelard A, Levy P, Vidaud M, Sauvanet A, Ruszniewski P, Hammel P.: Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: performance of pancreatic fluid analysis for positive diagnosis and the prediction of malignancy. Am J Gastroenterol. 2008; 103: 2871-7.

19. Weinberg BM, Spiegel BM, Tomlinson JS, Farrell JJ.: Asymptomatic Pancreatic Cyst Neoplasms: Maximizing Survival and Quality of Life Using Markov-Based Clinical Nomograms. Gastroenterology.. [Epub ahead of print]

20. Finan KR, Cannon EE, Kim EJ, Wesley MM, Arnoletti PJ, Heslin MJ, Christein JD: Laparoscopic and open distal pancreatectomy: a comparison of outcomes. Am Surg 2009; 75: 671-680

21. Baker MS, Bentrem DJ, Ujiki MB, Stocker S, Talamonti MS: A prospective single institution comparison of peri-operative outcomes for laparoscopic and open distal pancreatectomy. Surgery 2009; 146: 635-645

22. Hölzel D, Eckel R, Engel J.: Colorectal cancer metastasis. Frequency, prognosis, and consequences. Chirurg. 2009; 80: 331-40.

23. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. J Clin Oncol. 2010 28: 272-8.

24. Mitchell PJ, Ravi S, Griffiths B, Reid F, Speake D, Midgley C, Mapstone N: Multicentre review of lymph node harvest in colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2009; 24: 915-921

25. Earle CC, Weiser MR, Ter Veer A, Skibber JM, Wilson J, Rajput A, Wong YN, Benson AB 3rd, Shibata S, Romanus D, Niland J, Schrag D.: Effect of lymph node retrieval rates on the utilization of adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer. J Surg Oncol. 2009; 100: 525-8.

26. Vaccaro CA, Im V, Rossi GL, Ojea Quintana GO, Benati ML, Perez de Arenaza D, Bonadeo FA: Lymph node ratio as prognosis factor for colon cancer treated by colorectal surgeons. Dis Colon Rectum 2009; 52: 1244-1250

27. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, Påhlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy A, Bonjer HJ. Lancet Oncol. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. 2009;10:44-52.

28. Ptok H, Kube R, Schmidt U, Köckerling F, Gastinger I, Lippert H; "Colon/Rectum Carcinoma (Primary Tumor)" Study Group. Conversion from laparoscopic to open colonic cancer resection - associated factors and their influence on long-term oncological outcome. Eur J Surg Oncol. 2009; 35::1273-9.

29. Neudecker J, Klein F, Bittner R, Carus T, Stroux A, Schwenk W; LAPKON II Trialists. Short-term outcomes from a prospective randomized trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer. Br J Surg. 2009; 96:1458-67.

30. Kube R, Mroczkowski P, Granowski D, Benedix F, Sahm M, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H: Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and dishminished tumor-free survival. Eur J Surg Oncol 2009; DOI: 10.1016/j.ejso.2009.08.011

31. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, Christensen B, Whelan R, Hyder J, Marcello P, Larach S, Lauter D, Sargent DJ, Nelson H: Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the Clinical Outcomes of Surgical Therapy trial. J Clin Oncol 2009; 27:3671-3676

32. Kim YW, Kim NK, Min BS, Lee KY, Sohn SK, Cho CH. The influence of the number of retrieved lymph nodes on staging and survival in patients with stage II and III rectal cancer undergoing tumor-specific mesorectal excision. Ann Surg. 2009;2 49: 965-72.

33. Georgiou P, Tan E, Gouvas N, Antoniou A, Brown G, Nicholls RJ, Tekkis P: Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. The Lancet 2009; DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70224-4

34. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, Parrilla P: Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. Br J Surg 2009; 96:982-989

35. Poon JT, Law WL, Wong IW, Ching PT, Wong LM, Fan JK, Lo OS. Impact of laparoscopic colorectal resection on surgical site infection. Ann Surg. 2009; 249: 77-81.

36. Ng SSM, Leung KL, Lee JFY, Yiu RYC, Li JCM, Hon SSF: Long-term morbidity and oncologic outcomes of laparoscopic-assisted anterior resection for upper rectal cancer: ten-year results of a prospective, randomized trial. Dis Colon Rectum 2009; 52: 558-566

37. Laurent C, Leblanc F, Wütrich P, Scheffler M, Rullier E. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. Ann Surg. 2009; 250: 54-61.

38. Milsom JW, de Oliveira O Jr, Trencheva KI, Pandey S, Lee SW, Sonoda T. Long-term outcomes of patients undergoing curative laparoscopic surgery for mid and low rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2009; 52: 1215-22.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

39. **Yamamoto S, Fukunage, Miyajima N, Okuda J, Konishi F, Watanabe M: Impact of conversion on surgical outcomes after laparoscopic operation for rectal carcinoma: a retrospective study of 1073 patients. J Am Coll Surg 2009; 208: 383-389**

40. Akiyoshi T, Kuroyanagi H, Oya M, Konishi T, Fukuda M, Fujimoto Y, Ueno M, Miyata S, Yamaguchi T: Factors affecting the difficulty of laparoscopic total mesorectal excision with double stapling technique anastomosis for low rectal cancer. Surgery 2009; 146: 483-489

41. Baik SH, Kwon HY, Kim JS, Hur H, Sohn SK, Cho CH, Kim H: Robotic versus laparoscopic low anterior resection of rectal cancer: short-term outcome of a prospective comparative study. Ann Surg Oncol 2009; DOI: 10.1245/s10434-009-0435-3

42. Liao C, Gao F, Tan A, Li X, Wu D: Meta-analysis of the colon-J-pouch versus transverse coloplasty pouch after anterior resection for rectal cancer. Colorectal Dis 2009; DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01964.x

43. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW: Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection for rectal cancer. Br J Surg 2009; 96: 462-472

44. Rondelli F, Reboldi P, Rulli A, Barberinio F, Guerrisi A, Izzo L, Bolognese A, Covarelli P, Boselli C, Becattini C, Noya G: Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2009; 24: 479-488

45. Temple LK, Romanus D, Niland J, Ter Veer A, Weiser MR, Skibber J, Wilson J, Rajput A, Benson A, Ning Wong Y, Schrag D: Factors associated with sphinkter-preserving surgery for rectal cancer at National Comprehensive Cancer Network Centers. Ann Surg 2009; 250(2): 260-267

46. Karanicolas PJ, Dubois L, Colquhoun PH, Swallow CJ, Walter SD, Guyatt GH. The more the better? the impact of surgeon and hospital volume on in-hospital mortality following colorectal resection. Ann Surg. 2009; 249: 954-9.

47. **Van Koperen PJ, Van Berge Henegouwen MI, Rosman C, Bakker CM, Heres P, Slors JFM, Bemelman WA: The Dutch multicenter experience of the Endo-Sponge treatment for anastomotic leakage after colorectal surgery. Surg Endosc 2009; 23: 1379-1383**

48. **Pittet O, Kotzampassakis N, Schmidt S, Denys A, Demartines N, Calmes JM. Recurrent left colonic diverticulitis episodes: more severe than the initial diverticulitis? World J Surg. 2009; 33: 547-52.**

49. **Issa N, Dreznik Z, Dueck DS, Arish A, Ram E, Kraus M, Gutman M, Neufeld D. Emergency surgery for complicated acute diverticulitis. Colorectal Dis. 2009;11:198-202.**

50. Collins D, Winter DC. Elective resection for diverticular disease: an evidence-based review. World J Surg. 2008;32(11):2429-33)

51. Novitsky YW, Sechrist C, Payton BL, Kercher KW, Heniford BT. Do the risks of emergent colectomy justify nonoperative management strategies for recurrent diverticulitis? Am J Surg. 2009; 197: 227-31.

52. Riansuwan W, Hull TL, Millan MM, Hammel JP: Nonreversal of Hartmann´s procedure for diverticulitis: derivation of a scoring system to predict nonreversal. Dis Colon Rectum 2009; 52: 1400-1408

53. Vermeulen J, Coene PPLO, van Hout NM, van der Harst E, Gosselink MP, Mannaerts GHH, Weidema WF, Lange JF: Restoration of bowel continuity after surgery for acute perforated diverticulitis: should Hartmann´s procedure be considered a one-stage procedure? Colorectal Dis 2009; 11: 619-624

54. **Klarenbeek BR, Veenhof AA, Bergamaschi R, van der Peet DL, van den Broek WT, de Lange ES, Bemelman WA, Heres P, Lacy AM, Engel AF, Cuesta MA: Laparoscopic sigmoid resection for divertikulitis decreases major morbidity rates: a randomized control trial. Ann Surg 2009; 249(1): 39-44**

55. Cole K, Fassler S, Suryadevara S, Zebley DM: Increasing the number of attacks increases the conversion rate in laparoscopic diverticulitis surgery. Surg Endosc 2009; 23: 1088-1092

56. Rotholtz NA, Montero M, Laporte M, Bun M, Lencinas S, Mezzadri N: Patients with less than three episodes of diverticulitis may benefit from elective laparoscopic sigmoidectomy. World J Surg 2009; 33: 2444-2447

57. Scarpa M, Pagano D, Ruffolo C, Pozza A, Polese L, Frego M, D'Amico DF, Angriman I . Health-related quality of life after colonic resection for diverticular disease: long-term results. J Gastrointest Surg. 2009;13: 105-12.

58. **Ricciardi R, Baxter NN, Read TE, Marcello PW, Hall J, Roberts PL: Ist he decline in the surgical treatment for diverticulitis associated with an increase in complicated diverticulitis? Dis Colon Rectum 2009; 52: 1558-1563**

59. Antolovic D, Reissfelder C, Koch M, Mertens B, Schmidt J, Büchler MW, Weitz J: Surgical treatment of sigmoid diverticulitis-analysis of predictive risk factors fore postoperative infections, surgical complications, and mortality. Int J Colorectal Dis 2009;24:577-584

60. Vermeulen J, Gosselink MP, Hop WCP, Lange JF, Coene P-PLO, van der Harst E, Weidema WF, Mannaerts GHH: Ziekenhiussterfte na een spoedoperatie vanwege geperforeerde diverticulitis. Nedtijdschr Geneeskd 2009;6;153(25):1209-1214

61. Karoui M, Champault A, Pautrat K, Valleur P, Cherqui D, Champault G: Laparoscopic peritoneal lavage or primary anastomosis with defunctioning stoma for Hinchey 3 complicated diverticulitis: results of a comparative study. Dis Colon Rectum 2009;52:609-615

62. Alamili M, Gögenur I, Rosenberg J: Acute complicated diverticulitis managed by laparoscopic lavage. Dis Colon Rectum 2009;52:1345-1349

63. Tanaka S, Matsuo K, Sasaki T, Nakano M, Shimura H, Yamashita Y: Clinical outcomes and advantages of laparoscopic surgery for primary Crohn´s disease: are they significant? Hepato-Gastroenterology 2009; 56: 416-420

64. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K, Binion DG: Laparoscopic resection for inflammatory bowel disease: outcomes from a nationwide sample. J Gastrointest Surg; DOI 10.1007/s11605-009-1040-2

65. Boyle E, Ridgway PF, Keane FB, Neary P: Laparoscopic colonic resection in inflammatory bowel disease: minimal surgery, minimal access and minimal hospital stay. Colorectal Disease 2009; 10: 911-915

66. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M: Recurrence of Crohn´s disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. Dis Colon rectum 2009; 52(5): 919-927

67. Greenstein AJ, Zhang LP, Miller AT, Yung E, Branco BC, Sachar DB, Greenstein AJ: Relationship of the number of Crohn´s strictures and stricturoplasties to postoperative recurrence. J Am Coll Surg 2009; 208(6): 1065-1070

68. Lian L, Fazio VW, Remzi FH, Shen B, Dietz D, Kiran RP: Outcome for patient undergoing continent ileostomy after failed ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 2009; 52(8): 1409-1416

69. Meyer ALM, Teixeira MG, de Almeida MG, Kiss DR, Nahas SC, Cecconello I: Quality of life in the late follow-up of ulcerative colitis patients submitted to restorative proctocolectomy with sphincter preservation over ten years ago. Clinics 2009; 64(9): 877-883

70. Shawki S, Belizon A, Person B, Weiss EG, Sands DR, Wexner SD: What are the outcomes of reoperative restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis surgery? Dis Colon Rectum 2009; 52: 884-890

71. El-Gazzaz GS, Kiran RP, Remzi FH, Hull TL, Geisler DP. Outcomes for case-matched laparoscopically assisted versus open restorative proctocolectomy. Br J Surg. 2009; 96: 522-6.

72. Ahmed AU, Keus F, Heikens JT, Bemelman WA, Berdah SV, Gooszen HG, van Laarhoven CJHM: Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis (Review); The Cochrane Library 2009; 3: 1-83

73. Rink AD, Radinski I, Vestweber K-H: Does mesorectal preservation protect the ileoanal anastomosis after restorative proctocolectomy? J Gastrointest Surg 2009; 13: 120-128

74. Murrell ZA, Melmed GY, Ippoli A, Vasiliauskas EA, Dubinsky M, Targan SR, Fleshner PR: A prospective evaluation of the long-term outcome of ileal pouch-anal anastomisis in patients with inflammatory bowel disease-unclassified and indeterminate colitis. Dis Colon rectum 2009; 52: 872-878

75. McLaughlin SD, Clark SK, Bell AJ, Tekkis PP, Ciclitira PJ, Nicholls RJ: Incidence and short-term implications of prepouch ileitis following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 2009; 52(5): 879-883

76. Seetharamaiah R, West BT, Ignash SJ, Pakarinen MP, Koivusalo A, Rintala RJ, Liu DC, Spencer AU, Skipton K, Geiger JD, Hirschl RB, Coran AG, Teitelbaum DH: Outcomes in pediatric patients undergoing straight vs. J pouch ileoanal anastomosis: a multicenter analysis. J Ped Surg 2009; 44: 1410-1417

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

Prof. Dr. Christian Ell



Klinik für Allgemein- und
Viszeralchirurgie
Dr. Horst Schmidt Kliniken GmbH

Ludwig-Erhard-Straße 100
65199 Wiesbaden

christian.ell@hsk-wiesbaden.de
Tel.: +49 (611) 43-2421
Fax: +49 (611) 43-2418

Endoskopie

- Zenker-Divertikulotomie
- Antireflux-Prozeduren
- Barrett-Ablation
- Ösophaguskarzinom
- Varizen/Ösophagus und Magen
- Ulkusblutung
- Magenkarzinom/-polypen/GIST
- PEG/PEJ
- ERCP – Papille – Gallenwege
- ERCP – Pankreas
- Endosonografie
- Dünndarmendoskopie
- M. Crohn/Colitis ulcerosa
- Kolonpolypen/Kolorektales Karzinom
- Prämedikation/Überwachung/Komplikationen
- Virtuelle (Endoskopie-, Chromo-, Mikroskopie-) Techniken
- NOTES

13 ENDOSKOPIE

13.1 Ösophagus
13.1.1 Ösophagusvarizen
13.1.1.1 Akute Varizenblutung
13.1.1.2 Sekundärprävention
13.1.2 Refluxkrankheit
13.1.2.1 Diagnostik
13.1.2.2 Antirefluxverfahren
13.1.3 Barrett-Ösophagus
13.1.3.1 Definition
13.1.3.2 Diagnostik
13.1.4. Barrett-Ösophagus: Therapie
13.1.5. Frühkarzinome
13.1.5.1 Barrett-Frühkarzinome – Hochgradige intraepitheliale Neoplasie
13.1.5.2. Plattenepithel-Frühkarzinome
13.1.6 Fortgeschrittenes Karzinom
13.1.6.1 Ösophagus-Stents
12.1.7 Varia
13.1.7.1 Stents für benigne Strukturen oder Anastomosenleckagen
13.1.7.2 Magenschleimhautheterotopie: Argonplasmakoagulation zur Therapie des Globusgefühls?

13.2 Magen
13.2.1 Perkutane Gastrostomie – Buried-Bumper-Syndrom
13.2.2 Ulkus/Ulkusblutung/nicht-variköse OGI-Blutung
13.2.3 Magenfrühkarzinom
13.2.3.1 Früherkennung mit ultradünnen Endoskopen
13.2.3.2 Endoskopische Therapie beim schlecht/undifferenzierten Magenkarzinom
13.2.3.3 Megastudien aus Asien zur Submukosadissektion
13.2.3.4 Die westliche Welt meldet sich „schüchtern" zu Wort
13.2.3.5 AFP-produzierendes Frühkarzinom – Magnetunterstützte ER
13.2.4 Fortgeschrittenes Magenkarzinom
13.2.5 Intragastrischer Magenballon zur Gewichtsreduktion

13.3 Gallenwege
13.3.1 ERCP: DBE-ERCP – eine sinnvolle Erweiterung des Methodenspektrums
13.3.2 ERCP: Perorale Cholangioskopie mit neuer Technik
13.3.3 Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (SOD)
13.3.4 ERCP: Therapeutisch (einschl. Schnitttechniken)
13.3.5 Cholangitis – Gallensteine
13.3.5.1 Gallengangssteine
13.3.5.2 Cholangitis (primär, sekundär, autoimmun)
13.3.6 Gallengangsstenosen
13.3.6.1 Posttransplant- und andere benigne Strikturen
13.3.6.2 Maligne Stenosen – endosonographisch gezielte biliäre Drainage
13.3.6.3 Photodynamische Therapie und Strahlentherapie

13.4 Pankreas
13.4.1 Papillentumore
13.4.2 Akute Pankreatitis

13.2.1 Post-ERCP Pankreatitis
13.2.2 Endoskopische Therapie, Nekrosektomie-Zystendrainage
13.2.3 Biliäre Pankreatitis
13.4.3 Chronische Pankreatitis: Plexus-Coeliacus-Blockade/Neurolyse
13.4.3.1 Pankreastumore

13.5 Dünndarm
13.5.1 Kapselendoskopie
13.5.1.1 Vorbereitung – Technische Aspekte: Keine Interferenz mit implantierbaren Defibrillatoren
13.5.1.2 Mittlere gastrointestinale Blutung (MGI) – Polyposen oder Tumore
13.5.2 Flexible Enteroskopie
13.5.2.1 Doppelballon-Enteroskopie
13.5.2.2 Singleballon-Enteroskopie
13.5.2.3 Single versus Doppelballon: Der 2. Ballon macht den Unterschied!
13.5.3 Neue Enteroskopieverfahren: Spiralenteroskopie
13.5.4 Varia

13.6 Kolon
13.6.1 Koloskopie
13.6.1.1 Qualität
13.6.1.2 Darmvorbereitung
13.6.1.3 Sedierung
13.6.2 Alternative bildgebende Verfahren
13.6.2.1 CT/MR-Colographie
13.6.2.2 Alternative Koloskopiesysteme: Kolon-Kapsel vor dem Aus?
13.6.3 Polypen
13.6.3.1 Screening-Koloskopie „der frühe Vogel entdeckt den Polypen"
13.6.3.2 Differenzierung Adenom – Hyperplastischer Polyp – Serratiertes Adenom
13.6.3.3 Virtuelle Chromoendoskopie enttäuscht bei der Screening-Diagnostik
13.6.3.4 Polypektomie/Endoskopische Resektion
13.6.3.5 Rektumperforation durch Inversionsposition des Koloskops

13.7 Varia
13.7.1 Endosonographie
13.7.2 Neue Verfahren
13.7.2.1 Over-The-Scope-Clip
13.7.2.2 Transnasale Endoskopie
13.7.2.3 NOTES
13.7.3 Sedierung
13.7.4 Antikoagulation und Endoskopie
13.7.5 Endokarditisprophylaxe
13.7.6 Varia

13.8 Literatur

13.1 Ösophagus

13.1.1 Ösophagusvarizen

13.1.1.1 Akute Varizenblutung (1-3)

Nach Jahren der relativen Ruhe gibt es in diesem Jahr doch einige interessante neue Arbeiten: Eine retrospektive Studie an über 200 Patienten mit stabiler akuter Varizenblutung zeigt auf, dass der Zeitpunkt der endoskopischen Therapie keinen Einfluss auf die Letalität hat (1). Dies bedeutet, dass bei stabiler Varizenblutung eine Notfallendoskopie und -therapie in der Nacht nicht erforderlich ist, sondern die Spiegelung am nächsten Morgen im regulären Dienstbetrieb erfolgen kann. Bei der Arbeit muss allerdings berücksichtigt werden, dass 70 % der Patienten eine begleitende Octreotid-Infusion erhalten haben. Diese Tatsache schwächt – zusammen mit dem retrospektiven Ansatz – das Gewicht der Studie.

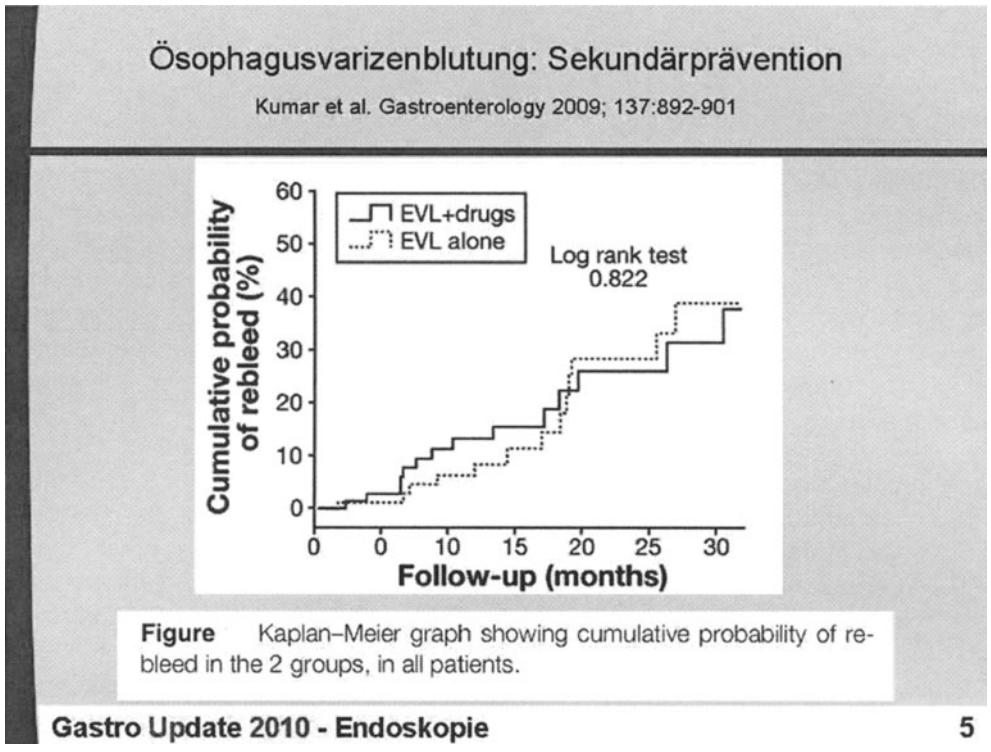
Eine prospektive randomisierte Studie untersucht die Wertigkeit von Terlipressin gegenüber Octreotid als adjuvante Therapie zur Bandligatur bei der akuten Varizenblutung (2). Die aus Pakistan stammende Studie umfasst über 300 Patienten und zeigt auf, dass die Octreotid-Behandlung der Terlipressin-Therapie nicht unterlegen ist. Das gilt für alle Parameter, wie Letalität, Kontrolle der Varizenblutung, Bluttransfusion und Länge des Hospitalaufenthaltes. Wichtig ist auch, dass bezüglich der Nebenwirkungen kein Unterschied offenkundig wurde. Für den praktischen Alltag hierzulande bedeutet dies, dass Octreotid aufgrund der Kostensituation (Tagesdosis Terlipressin ca. 300 €, Tagesdosis Octreotid ca. 180 €) bevorzugt werden sollte.

Eine weitere prospektive Untersuchung aus Taiwan zeigt bei der Betrachtung der frühen Rezidivblutung, dass die Kombiniationsbehandlung Ligatur plus Terlipressin besser ist als die alleinige Terlipressingabe (Therapieversager 2 % vs. 24 %)! Diese eindeutigen Ergebnisse machen klar, dass die entscheidende Behandlung zur Vermeidung der frühen Re-Blutung die endoskopische Behandlung ist und die vasokonstriktorischen Substanzen lediglich ein Adjuvans darstellen und allenfalls in der Akutsituation bis max. 2 Tage (wie in der vorliegenden Studie) eingesetzt werden sollten. Letzteres reduziert nochmals die Medikamentenkosten (3).

13.1.1.2 Sekundärprävention (4a-**5**)

Seit mindestens 2006 gilt allgemein die Kombitherapie aus Ligatur und Betablockade mehrheitlich als Standard der Sekundärprävention (Gastro Update 2006; 3). Dies beschreiben auch die letzten Metaanalysen zu diesem Thema (4a, 4b). Eine aktuelle Arbeit der Arbeitsgruppe von Sarin aus Indien kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass die alleinige Ligaturtherapie der Kombibehandlung (Ligatur, Propranolol und Isosorbid-Mononitrat) nicht unterlegen ist (**5**). Die einzige Erklärung für dieses neue, abweichende Ergebnis liegt zweifelsohne in der Optimierung der endoskopischen Therapie. Zum einen waren in den Metaanalysen 90 % der erfassten Studien solche, bei denen als endoskopische Therapie die Sklerotherapie und nicht die Ligatur eingesetzt wurde. Was die bessere Effizienz der Ligaturbehandlung anbelangt, könnte von Relevanz sein, dass die Intervalle zwischen den Ligatursitzungen

verlängert wurden und die Ligaturen ganz konsequent, zahlreich und auch bei kleinen Rezidiven im Intervall gesetzt wurden. Letztlich bleibt es spannend abzuwarten, ob diese aktuelle Studie durch zukünftige in ihrer Aussage weiter abgesichert wird.



Fazit für die Praxis:

1. die stabile Varizenblutung erfordert keine Notfallendoskopie, sondern kann in der Regelarbeitszeit behandelt werden.

2. Octreotid ist Terlipressin nicht unterlegen und stellt derzeit aus Kostengründen das Mittel der Wahl der medikamentösen Therapie der akuten Varizenblutung dar.

3. zur Vermeidung der frühen Re-Blutung ist die endoskopische Therapie die entscheidende Maßnahme. Adjuvante vasoaktive Substanzen können nach 48 Stunden abgesetzt werden.

4. bei der Sekundärprophylaxe wird möglicherweise die Kombinationstherapie aus Betablocker und Ligatur durch die alleinige konsequente Ligaturtherapie zukünftig ersetzt werden.

13.1.2 Refluxkrankheit

13.1.2.1 **Diagnostik** (6)

Die reale Chromoendoskopie mit Lugolfärbung kann minimale Refluxläsionen bei als NERD eingestuften Patienten gut nachweisen (Gastro Update 2006; 4). Dies gelingt auch recht gut mit der virtuellen Chromoendoskopie, wie eine Arbeit aus Singapur aktuell aufzeigt (6). Patienten mit einem pathologischen Reflux-symptom-Score wurden untersucht und mit gesunden asymptomatischen

Kontrollen verglichen. Bezogen auf die NERD-Gruppe, bei der die konventionelle Endoskopie weder Mikroerosionen noch eine verstärkte Vaskularität am Übergang von Speiseröhre zu Magen objektivierte, fanden sich mittels NBI–Endoskopie in 53 % Mikroerosionen und in über 90 % eine verstärkte Vaskularität.

Kommentar: Sehr schöne Arbeit, die aufzeigt, dass mittels virtueller Chromoendoskopie bei eindeutigen NERD-Patienten nahezu immer eine pathologische Veränderung an der Übergangszone diagnostiziert werden kann, so dass die 24-h-pH-Metrie noch mehr zur Reserve wird.

13.1.2.2 Antirefluxverfahren

In 2009 keine relevanten neuen Daten, so dass weiterhin keine Indikation für die klinische Anwendung außerhalb von Studien besteht!

13.1.3 Barrett-Ösophagus

13.1.3.1 Definition (7)

Die Definition des Barrett-Ösophagus „wackelt". War hierzulande eine Zylinderzellenmetaplasie (intestinale Metaplasie mit Becherzellen) gefordert, weden international die Becherzellen weitgehend nicht mehr als Kriterium für eine Barrett-Schleimhaut angesehen. Auch nicht-becherzellhaltige Metaplasie beinhaltet offensichtlich ein Risiko für Malignität (7).

13.1.3.2 Diagnostik (8-10)

Die Vier-Quadranten-Biopsie im Abstand von 1 – 2 cm ist in jeder Leitlinie zum Barrett-Ösophagus zu finden. Doch wer hält sich daran? In einer amerikanischen Untersuchung halten sich nur 50 % der Untersucher an diese Vorgabe (8). Was nützt aber ein Gebot, wenn sich keiner daran hält?

Methylenblau spielt bei der Barrettdiagnostik und -überwachung wahrscheinlich keine Rolle mehr, wie eine im letzten Jahr erschienene Metaanalyse aufzeigt (9). In mit der Methodik erfahrenen Händen mag dieses Verfahren dennoch in ausgewählten Fällen hilfreich sein; in der Breite ist die Anwendung nicht mehr zu empfehlen.

In einer kleinen prospektiven Serie von Überwachungspatienten (n = 23) und Barrettneoplasie verdächtigen Patienten (n = 16), versucht die Gruppe um Frau Canto aufzuzeigen, dass die optische Biopsie (Endomikroskopie) hilfreich ist, um die Zahl der realen Biopsien zu reduzieren. In der tumorverdächtigen Gruppe war dann auch der Prozentsatz der „Neoplasie-positiven Biopsien" in der Endomikro-Gruppe doppelt so hoch wie in der Standardgruppe, die lediglich mit einem hochauflösenden Endoskop untersucht wurde. Die Zahl der entnommenen realen Biopsien war insbesondere in der Überwachungsgruppe drastisch geringer. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Quadrantenbiopsie virtuell erfolgte und lediglich bei auffälliger Endomikroskopie eine gezielte reale Biopsie entnommen wurde. Allerdings verdoppelte die Endomikroskopie die Untersuchungszeit: Durchschittlich erforderte allein die optische Mikroskopie zusätzlich 18 Minuten (10).

Kommentar: Auch die Endomikroskopie löst das Dilemma der Quadrantenbiopsie nicht, sondern forciert die Frage, ob wir die Quadrantenbiopsie wirklich brauchen.

13.1.4. Barrett-Ösophagus: Therapie (11a-14)

Kleinserien aus Amsterdam weisen darauf hin, dass nach Radiofrequenztherapie Motilitätsstörungen nicht vorkommen und auch das Risiko von „buried glands" unter dem Neo-Plattenepithel bei optimaler Anwendung der Ablation selten sind bzw. sogar gänzlich fehlen (11 a, 11 b).

Eine kleine, aber wichtige Mitteilung aus Chicago weist darauf hin, dass bereits vor einer endoskopischen Therapie unter dem Plattenepithel „burried glands" vorliegen können. Bei gut 30 % von Patienten, bei denen eine initiale endoskopische Resektion erfolgt war, fand der Pathologe unter dem Plattenepithel Barrett-Schleimhaut. Dabei betrug der Abstand zum sichtbaren Barrett-Epithel bis zu 6 mm! 20 % des „buried" Barrett war dann auch neoplastisch; in einem Fall sogar ein Karzinom (12).

Kommentar: Die Arbeit weist darauf hin, dass bereits vor ablativen Therapiemaßnahmen – wahrscheinlich durch vorherige PPI-Gabe – Plattenepithel über die Barrett-Schleimhaut wachsen kann und deshalb besondere Aufmerksamkeit auch dem Plattenepithel im Bereich von ½ bis 1 cm proximal der Barrett-Schleimhaut gewidmet werden muss.

„Wohl abgestimmt" zu der ersten großen klinischen Arbeit zur Ablationstherapie mit der Radiofrequenztechnik erscheinen Kosten-Nutzen-Berechnungen, die plötzlich sogar den nicht-dysplastischen Barrett wieder als eine Option für eine endoskopische Therapie diskutieren. In einem theoretischen Modell kommt man zu dem Ergebnis, dass sich die Ablation auch bei nicht-dysplastischem Barrett-Ösophagus lohnen würde, wenn bei mindestens 40 % aller Patienten eine komplette Eradikation der Barrettschleimhaut erfolgt und dann dauerhaft auf eine weitere Überwachung verzichtet werden könnte (13, 14).

Kommentar: Theorie und Praxis weichen häufig voneinander ab; noch dazu, wenn die Theorie (Kostenberechnung) aus den USA stammt und die Praxis hierzulande gelebt werden muss.

13.1.5. Frühkarzinome

13.1.5.1 Barrett-Frühkarzinome – Hochgradige intraepitheliale Neoplasie (**15**-18,**19**)

Pünktlich zur DDW 2009 erschien die prospektiv randomisierte Multicenter-Studie zur Radiofrequenzablation von niedriggradigen und hochgradigen Dysplasien im New England Journal of Medicine (**15**). 127 Patienten wurden in 19 Zentren (durchschnittlich 6 Patienten/Zentrum) eingeschlossen. Die Anzahl der niedriggradigen und hochgradigen Dysplasien war gleich verteilt, es erfolgte eine 2 : 1 Randomisierung zugunsten der Radiofrequenzablation (42 Patienten mit HGIN radiofrequenztherapiert, 21 scheintherapiert). Durchschnittlich wurden 3,5 Ablationsschritte, verteilt über bis zu 9 Monate durchgeführt. 12 Monate nach Therapiebeginn erfolgte die Auswertung. Eine komplette

Beseitigung der Barrett-Schleimhaut war nach Radiofrequenzablation in 77 % möglich (Scheintherapie 2 %). Relevante Komplikationen traten in der Therapiegruppe bei etwa 6 % auf, „buried glands" wurden in 5 % nachgewiesen. Die Schlussfolgerung der Arbeit ist, dass mit der Radiofrequenzablation eine effektive Therapie von „endoskopisch evidenten", nichtnodulären neoplastischen Barrett-Veränderungen zur Verfügung steht. Diese Studie mit ihrer finalen Aussage muss deutlich kritisiert werden:

1. Eine komplette Entfernung des Barrett-Segments konnte nur in 77 % erreicht werden. Dies entspricht exakt einer deutschen Multicenter-Studie zur APC-Ablation (Gastro Update 2007; 18).

2. Knapp 20 % der hochgradigen Neoplasien konnten trotz mehrerer RFA-Sitzungen nicht beseitigt werden. Dies ist nicht zu akzeptieren.

3. Ein Regress von 20 % der hochgradigen Neoplasien im scheinbehandelten Arm legt die Vermutung einer Überdiagnose durch den Pathologen nahe.

4. Da keine endoskopische Resektion in diagnostischer Absicht durchgeführt wurde, bleibt letztendlich unklar, welche Tiefeninfiltration die Neoplasien aufwiesen und es gibt keine Aussagen zum G-, L-, V-Status der Neoplasie.

5. Das Follow-Up in dieser Studie beträgt 3 bis max. 12 Monate und erlaubt keinerlei Aussagen über mittel- und langfristigen Effekt der Therapie.

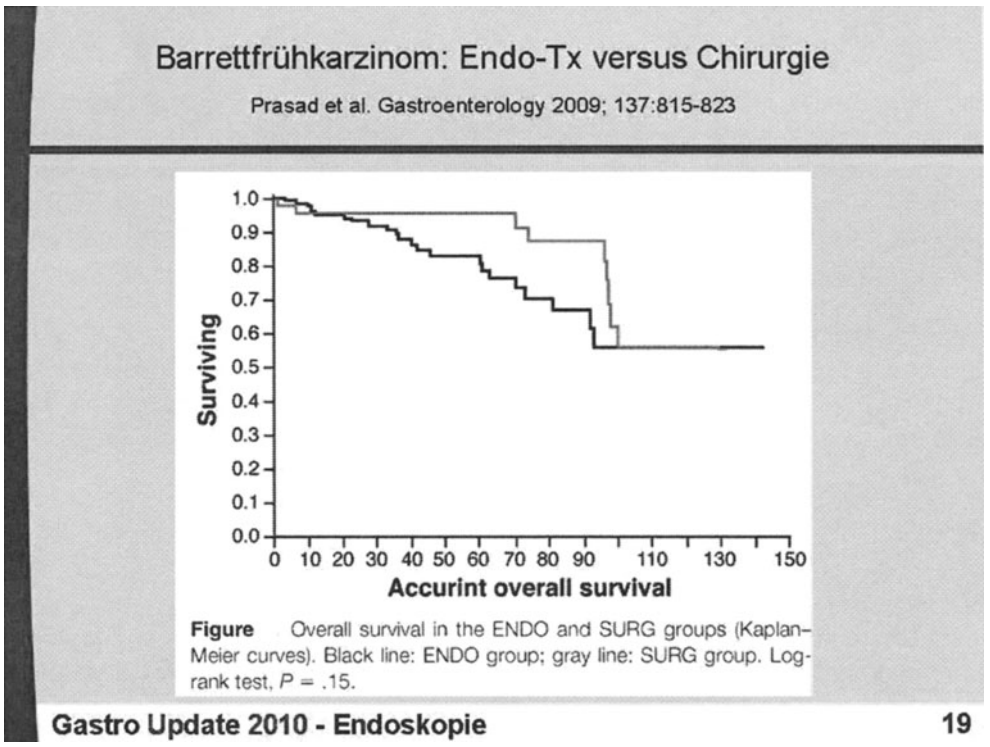
Die Aussage Nr. 4 wird durch 2 Arbeiten unterstrichen, die zeigen, dass bei bioptischem Nachweis einer HGIN in 5 – 12 % mit Karzinomen, die die Submukosa infiltrieren, zu rechnen ist (16 a, 16 b). Die gleichen Vorwürfe wie der RFA müssen der Kryoablation gemacht werden, bei der bei einem Follow-Up von 12 Monaten die Beseitigung einer hochgradigen Dysplasie ebenfalls nur in 70 % gelang (17).

Kommentar: Die primäre ablative Behandlung mittels Hitze- oder Kältesonden von hochgradigen Neoplasien oder frühen Karzinomen ist aus onkologischer Sicht nicht zu akzeptieren. Die endoskopische Resektion mit der Option der histologisch exakten Aufarbeitung ist die Therapie der Wahl.

Die Ablationstherapie kann allerdings nach der Resektion der Neoplasie eine wichtige Rolle spielen, um die hohe Rezidivneigung zu reduzieren. So zeigte sich in der bislang größten Patientenserie zur endoskopischen Therapie von Barrettfrühneoplasien, dass die Rezidivrate bei Patienten, die nach Tumorresektion eine Ablation des nichtneoplastischen Barretts erhielten, halbiert werden konnte (16 % vs. 30 %) (Gastro Update 2009; 18). Zumindest eine theoretische Alternative zur Hitzeablation des Restbarretts stellt die radikale endoskopische Resektion des gesamten Barrett-Segments dar. In einer retrospektiven Analyse an 49 Patienten, die zwischen 2003 und 2008 in Chicago behandelt wurden, konnte aufgezeigt werden, dass bei einem Follow-Up von durchschnittlich knapp 2 Jahren die Rezidivrate lediglich bei 3 % lag. Allerdings wurde dies erkauft mit einer bougierungsbedürftigen Strikturrate von 37 % (18).

Kommentar: Die radikale und komplette endoskopische Resektion des gesamten Barrett-Segmentes ist kein klinisch praktikabler Weg zur Reduktion der Rezidivrate.

Trotz „missionarischer Tätigkeit" unserer Arbeitsgruppe über mehr als 10 Jahre ist vielerorts noch immer die chirurgische Ösophagusresektion die Therapie der Wahl beim frühen Barrett-Karzinom. Eine der vielen Ursachen hierfür ist, dass bis heute keine randomisierte prospektive Studie, die Chirurgie und Endoskopie vergleicht, durchgeführt wurde. Wahrscheinlich ist es aufgrund der Datenlage inzwischen auch mehr als zu spät! Aus diesem Grunde erfuhr ein retrospektiver Kohortenvergleich von 132 Patienten mit mukosalem Karzinom, die endoskopisch therapiert wurden, und 46 Patienten, die ösophagektomiert wurden, in Gastroenterology hohe Aufmerksamkeit (**19**). Die Ergebnisse spiegeln die Erfahrungen der Mayo Clinic über einen 10-Jahres-Zeitraum (1998 – 2007) wieder. Die Hälfte der Patienten in der endoskopischen Therapiegruppe wurde mit einer Kombination aus endoskopischer Resektion und photodynamischer Therapie behandelt, die andere Hälfte lediglich endoskopisch reseziert. In der Publikation wurde keine Erklärung abgegeben aufgrund welcher Kriterien der Patient welcher Gruppe zugeordnet wurde und auch nicht, in welcher Reihenfolge die Kombinationstherapie durchgeführt wurde. Ergebnis dieses Vergleiches ist, dass das Gesamtüberleben für beide Gruppen nach 10 Jahren gleich ist. Bei der endoskopischen Gruppe lag die Rezidivrate bei immerhin 30 %, wobei die meisten endoskopisch therapiert werden konnten. Die postoperative Letalität lag bei 4 %, die chirurgische Komplikationsrate bei 34 %.



13.1.5.2 Plattenepithel-Frühkarzinome (20,21)

Eine chinesische Arbeitsgruppe bestätigt das Potential der konfokalen Laserendomikroskopie, wie es im Jahr zuvor von unserer Gruppe bereits beschrieben wurde (Gastro Update 2009; 21) (20). Eine beeindruckende

retrospektive Serie der Submukosadissektion als Resektionstechnik bei Plattenepithelfrühkarzinom wird von Herrn Ono aus Japan vorgelegt (21). Bei 84 Patienten wurden insgesamt 107 Neoplasie-Läsionen entfernt. Eine En-Bloc-Resektion gelang bei allen mit einer 88-%igen R-0-Rate. Bei 4 Patienten kam es zur Perforation und bei keinem zu einer relevanten Blutung. Bemerkenswert ist die niedrige Rezidivrate von 1 % bei einem durchschnittlichen Follow-Up von 1 Jahr. 1/5 der Patienten entwickelte allerdings Strikturen, die einer Dilatation zugeführt werden mussten.

Kommentar: Die niedrigen Rezidivraten beeindrucken, wenn man noch die Zahlen von z. B. 2007 mit ca. 20 % in Erinnerung hat (Gastro Update 2008; 23 – 25). Allerdings muss auch der Preis für die geringe Rezidivrate, nämlich die Komplikationsrate von insgesamt 25 % berücksichtigt werden.

13.1.6 Fortgeschrittenes Karzinom

13.1.6.1 Ösophagus-Stents (22-24)

Im letzten Jahr ging der Niti-S® Stent als Sieger aus einem prospektiven Dreiervergleich mit dem Ultraflex® und Polyflex® hervor (Gastro Update 2009; 24). In diesem Jahr wurde über einen neuen, intern komplett gecoverten Stent (Alimaxx-E), der auch noch außen Haltestützchen aufweist, berichtet. Während der amerikanische Bericht bei 31 Patienten zu positiven Eindrücken kam, bereitete der Stent in der multizentrischen Studie aus Europa doch immerhin bei der Hälfte der Patienten Probleme, im wesentlichen hervorgerufen durch Stentmigrationen. Die europäischen Autoren fordern ein Re-Design des Stents, der mehr Probleme aufweist als z. B. die Stents aus dem asiatischen Raum (22, 23).

Ein interessanter Ansatz kommt aus China (24). Hier wird in einer kleinen prospektiven Serie der Effekt von selbstexpandierenden Stents, die mit radioaktiven Seeds beladen waren, mit einem konventionellen Metallstent verglichen. In der Serie wurden signifikante Verbesserungen hinsichtlich der Dysphagie und hinsichtlich des Überlebens für die bestrahlte Gruppe berichtet. Sollte sich dies auch in größeren Serien und vor allem auch hierzulande bestätigen, könnte die „Stent-Bestrahlung" ein Fortschritt in der Palliativtherapie werden.

13.1.7 Varia

13.1.7.1 Stents für benigne Strikturen oder Anastomosenleckagen (25,26)

Die Berichte aus dem letzten Jahr haben den selbstexpandierenden Stent vom Typ Polyflex® als Verfahren weitestgehend diskreditiert (Gastro Update 2009; 25, 26). In diesem Jahr erschien ein retrospektiver Bericht über eine Serie von 31 konsekutiven Patienten, die über 5 Jahre mit selbstexpandierenden Metallstents behandelt wurden. Erfreulicherweise konnte hier das Leck (iatrogen oder postoperativ) in 29 von 31 Patienten (92 %) erfolgreich gedeckt werden (25).

Bei Strikturen nach Ösophagusresektion zeigte sich in einer prospektiv randomisierten multizentrischen Studie aus Holland die elektrochirurgische

Inzision mit einem Nadelmesser der klassischen Bougierung in allen Aspekten gleichwertig (26).

13.1.7.2 Magenschleimhautheterotopie: Argonplasmakoagulation zur Therapie des Globusgefühls? (27)

Eine randomisierte scheinkontrollierte Studie mit Cross-Over-Option, die in ihren Ergebnissen nicht eindeutiger sein kann (**27**): 80 % der wegen Globusgefühl in den APC-Arm randomisierten Patienten gaben eine gravierende Verbesserung des Globusgefühls an, keiner in der Scheingruppe. Nach Cross-Over-Therapie ergab sich ein Langzeittherapieeffekt von immerhin 76 %, bei einem medianen Follow-Up von etwa 1,5 Jahren. Die Autoren empfehlen die APC-Therapie bei Globusgefühl ohne Ansprechen auf PPI.

Kommentar: Die Ergebnisse scheinen eindeutig, aber

1. die Studie ist ausgesprochen klein (11 bzw. 10 Patienten/Studienarm)
2. das Follow-Up relativ kurz und
3. der Plazeboeffekt in der Verumgruppe ausgesprochen stark (Schmerzen nach APC > Globusgefühl).

13.2 Magen

13.2.1 Perkutane Gastrostomie – Buried-Bumper-Syndrom (28)

Durch dauerhaften Zug auf die PEG-Sonde kommt es immer wieder zur Mobilisation der PEG-Halteplatte in den Sondenkanal mit Überwucherung durch Magenmukosa und schließlich zum Verschluss der Ernährungssonde. Die klassischen operativen Verfahren können durch endoskopische Techniken von innen oder von außen häufig vermieden werden. Eine mitteilenswerte Fallserie über die Technik, die von Herrn Dormann verwendet wird, wurde in diesem Jahr publiziert (28). Zunächst wird ein Führungsdraht nach gastral eingeführt und darüber ein Papillotom vorgeschoben. Die Schleimhautwulst wird dann in mehrere Richtungen eingeschnitten und danach über den liegenden Führungsdraht mit einem Standardbougie die eingewachsene PEG-Platte in den Magen geschoben und entfernt. In 8 von 9 Patienten war dieses Vorgehen unproblematisch und erfolgreich.

13.2.2 Ulkus/Ulkusblutung/nicht-variköse OGI-Blutung (29,**30**,31)

Eine interessante Aufarbeitung der Hospitalisationsdaten von über 200.000 Patienten, die wegen oberer gastrointestinaler Blutung zwischen 1993 und 2005 in amerikanische Krankenhäuser eingewiesen wurden, zeigte, dass eine Blutung am Wochenende ein unabhängiger Risikofaktor ist für eine erhöhte Letalität (29).

Kommentar: Ob dies hierzulande ähnlich ist? In jedem Fall sollten diejenigen Krankenhäuser, die über keine funktionierende Notfallendoskopie verfügen, bei

klinischen Zeichen einer relevanten gastrointestinalen Blutung versuchen, die Patienten in ein Hospital mit Notfallendoskopiebereitschaft zu verlegen.

Die wahrscheinlich letzte und in diesem Fall weltweit multizentrisch durchgeführte Studie zur Hochdosis Esomeprazol bei der Ulkusblutung ist in diesem Jahr erschienen und hochkarätig publiziert (**30**). In den Jahren zuvor waren ja aus der Hongkonger Gruppe methodisch unterschiedliche, aber in der Gesamtaussage identische Arbeiten zur Hochdosis-PPI-Therapie bei der Ulkusblutung publiziert worden (Gastro Update 2001; 44, Gastro Update 2005; 65, Gastro Update 2008; 40). Die aktuelle Studie, die an 91 Hospitälern durchgeführt wurde und wahrscheinlich als Zulassungsstudie gedacht war, zeigte dann auch einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Rezidivblutungsrate für die Hochdosis-PPI-Therapie gegenüber Plazebo (6 % vs. 10 %). Auch die Rate an Operationen und die Gesamtletalität wurden unter PPI halbiert! Wiederum wurde auf den ethisch und inhaltlich entscheidenden dritten Arm, nämlich die niedrig dosierte Säureblockade, in Form von 40 mg PPI i.v. oder oral verzichtet, obwohl dies bei fast 800 Patienten „spielend" möglich gewesen wäre.

Kommentar: Man kann nur hoffen, dass die FDA das Gastro Update 2008 mit dem italienischen multizentrischen Vergleich von Normaldosis und Hochdosis (Gastro Update 2008; 35) gelesen hat. Also nicht verwirren lassen: 40 mg PPI pro Tag genügen!

Überall, wo möglich, sollte bei Versagen der endoskopischen Therapie vor der Chirurgie die interventionelle Radiologie mit arterieller Embolisation der blutenden Gefäße vorgeschaltet werden. Wie effektiv diese Therapie ist, zeigt eine 10-Jahres-Nachbetrachtung an 60 Patienten aus Frankreich (31): Die primäre Erfolgsrate lag bei 72 %. Nach Wiederholung der Prozedur konnte sie sogar auf 77 % gesteigert werden. Der Eingriff verursachte keine relevanten interventionsbedingten Komplikationen. Die Gesamtletalität lag bei 27 % (16 von 60 Patienten), was zweifelsohne als eher niedrig einzustufen ist. Die frühe Re-Blutungsrate war signifikant korreliert mit Koagulationsstörungen, Komorbidität, hohem Bluttransfusionsbedarf und langem Intervall bis zur Embolisation. Als technischer Risikofaktor wurde die Verwendung von Coils als einziges Embolisationsmaterial errechnet.

Kommentar: Vor der Chirurgie steht beim Maximalversorger die interventionelle Radiologie beim blutenden Ulkus ventriculi et duodeni.

13.2.3 Magenfrühkarzinom

13.2.3.1 Früherkennung mit ultradünnen Endoskopen (32)

In einer kleineren, aber methodisch guten back-to-back-Studie bei 60 Patienten mit immerhin 126 Läsionen, davon 41 superfiziale gastrische Neoplasien, wurde geprüft, ob das 4,9 mm Videoendoskop der Firma Olympus dem Standardgerät gleichwertig ist (32). Für die Diagnostik von gastrischen Neoplasien betrug die Sensitivität des ultradünnen Gerätes lediglich 60 % bei einer Spezifität von 90 %. Die Rate der übersehenen oder falsch diagnostizierten gastrischen Neoplasien betrug mit dem ultradünnen Gerät insgesamt 40 %, was signifikant höher war als mit dem Standardgerät (20 %).

Somit weist die Studie klar darauf hin, dass zumindest dieses ultradünne Videoendoskop für Spezialdiagnostik (noch) nicht geeignet ist.

13.2.3.2 Endoskopische Therapie beim schlecht/undifferenzierten Magenkarzinom (33)

Bereits in früheren Jahren haben Autoren aus Asien darauf hingewiesen, dass auch schlecht differenzierte Frühkarzinome mit gutem Erfolg endoskopisch therapiert werden dürfen. In einer retrospektiven Analyse bei fast 600 Patienten, die gastrektomiert wurden, zeigten sich bei gerade mal 2 % der mukosalen Karzinome, aber immerhin bei 20 % der submukosalen Karzinome Lymphknotenmetastasen. Bei multivariater Analyse war die Lymphknotenmetastasierung abhängig von der lymphovaskulären Invasion (L-Status), der Tiefe der Invasion und des Tumordurchmessers. Beim Mukosakarzinom war das Lymphknotenmetastasenrisiko bei Tumoren, die < 2 cm waren 0 % und 2 % bei größeren ohne lymphvaskuläre Invasion. Bei kleinen Tumoren mit lymphvaskulärer Invasion betrug das Lymphknotenrisiko immerhin gut 2 % (33).

Kommentar: Bei differenzierter Betrachtung sind auch schlecht/undifferenzierte Frühkarzinome des Magens gute Kandidaten für die endoskopische Therapie.

13.2.3.3 Megastudien aus Asien zur Submukosadissektion (34,35)

Aus der Flut der Studien zur ESD seien die zwei zahlenmäßig größten herausgegriffen und kurz referiert: Monozentrisch aus Nagasaki und multizentrisch aus Korea werden die Daten zu über 500 bzw. über 900 Patienten retrospektiv analysiert: die En-Bloc-Resektion gelang in Japan ähnlich gut wie in Korea in 95 %. In beiden Studien fanden die expandierten Kriterien Anwendung, d.h. es wurden auch mukosale Karzinome mit unbegrenzter Größenausdehnung und zum Teil auch ulzerierte Läsionen therapiert. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 97 % und die krankheitsspezifische Überlebensrate bei 100 %. Dabei zeigte sich in der japanischen Studie kein Unterschied zwischen der Gruppe mit Standardkriterien und expandierten Kriterien (**34**). Die koreanischen Daten berichten nicht über die Langzeitergebnisse, dafür aber andere wichtige Details, wie z. b. einer mittleren Operationszeit von lediglich 50 Minuten und einer extrem niedrigen Perforationsrate von 1 %. Auch die schwere Blutung lag knapp unter 1 %, während leichtere Blutungen und auch verzögerte Blutungen in gut 15 % auftraten (**35**).

Kommentar: Blickt man auf diese exzellenten Ergebnisse, kann man nur blass werden und herzlich gratulieren. Allerdings haben die Asiaten bereits vor Jahren mit der klassischen Saug- und Schneideresektionstechnik ähnlich gute Ergebnisse vorgelegt (Gastro Update 2008;44)

13.2.3.4 Die westliche Welt meldet sich „schüchtern" zu Wort (36,37)

Abgesehen von Fallberichten und Kleinserien gab es bis zum letzten Jahr keine größeren Mitteilungen zur endoskopischen Resektion von Frühkarzinomen aus der westlichen Welt. Dies ist durch Mitteilungen aus Augsburg und Wiesbaden nun ein bisschen anders geworden (36, 37). Während sich die Augsburger Gruppe auf die Beschreibung der ESD und deren Akutergebnisse

bei 30 Patienten konzentriert, berichtet unsere Arbeitsgruppe über die akuten und Langzeitergebnisse bei 43 Niedrigrisiko-Karzinomen aus dem Zeitraum 1997 – 2004. In der Augsburger Gruppe konnte immerhin bei 2/3 der Tumore eine R0-Resektion erreicht werden, wobei auch einige dabei waren, die die Standardkriterien überschritten hatten. Die Augsburger Gruppe dokumentierte eine eindeutige Lernkurve über den Erfahrungszeitraum von 2003 bis 2007, bezogen auf die Resektatgröße, die Untersuchungszeit und die Komplikationsrate. In der Studie aus Wiesbaden konnte mit der Saug- und Schneidetechnik eine komplette Tumorfreiheit in nahezu allen Patienten erreicht werden (97 %). Allerdings wurde eine nicht unerhebliche Rezidivrate bei einem Follow-Up von 5 Jahren beobachtet. Zwar konnten alle Rezidive wiederum endoskopisch therapiert werden und es kam zu keinem tumorverursachten Versterben während dieser Zeit, dennoch weist die Rezidivrate auf die Limitation der angewandten Technik und Erfahrung hin. Selbstkritisch betrachtet ist wahrscheinlich der Sicherheitsabstand zu knapp gewählt worden, was in den letzten Jahren entsprechend angepasst wurde.

Kommentar: Die ersten beiden Serien aus der westlichen Welt weisen darauf hin, dass zum einen auch hierzulande die ESD möglich ist und zum anderen auch vergleichbar gute Langzeitergebnisse wie in Asien erreicht werden können.

13.2.3.5 AFP-produzierendes Frühkarzinom – Magnetunterstützte ER (38,39)

Erwähnenswert ist der Fallbericht über ein Magenfrühkarzinom, das zu einem signifikanten AFP-Anstieg im Serum geführt hat (28 ng/ml, normal 0 – 10). Nach endoskopischer Resektion normalisierte sich der Blutwert (38).

Ferner soll über eine trickreiche Hilfstechnik berichtet werden, bei der durch ein Magnetfeld ein magnetisches Ankersystem dazu benutzt wird, das frühkarzinomtragende Gewebeareal anzuheben, um die Dissektion zu erleichtern. Ich bin gespannt, ob die „Magnet-ESD" auch zeitnah von Siemens oder Phillips angeboten wird (39).

13.2.4 Fortgeschrittenes Magenkarzinom (40,41)

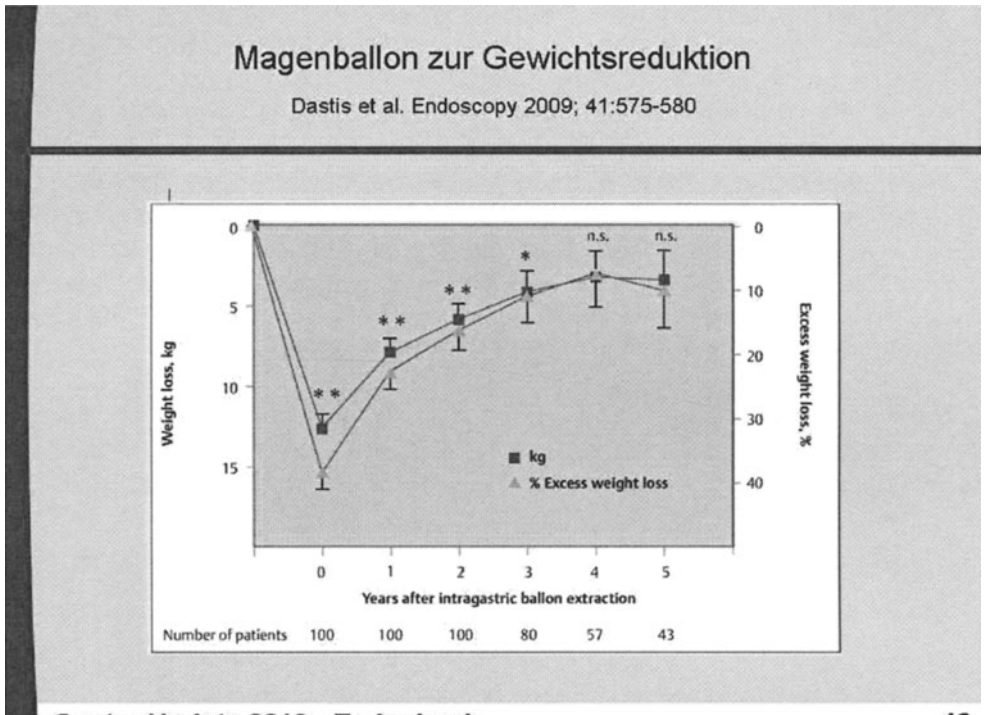
Zwei prospektive Fallserien aus Holland und den USA berichten über die Effizienz eines neuen Enteral-Stents (WallFlex®) an 43 bzw. 51 Patienten. Über alles gesehen lag der technische Erfolg bei 95 – 100 %, der klinische bei 80 – 85 %. Die Komplikationsrate durch den Stent lag bei ca. 20 % (40, 41).

Kommentar: In Anbetracht der infausten Gesamtsituation durchaus respektable Ergebnisse, die allerdings keinen Vergleich zu anderen Stents und zur Gastroenterostomie erlauben.

13.2.5 Intragastrischer Magenballon zur Gewichtsreduktion (42)

Erstmals wurde eine relativ große prospektive Studie mit Langzeitergebnissen zur Gewichtsreduktion mit einem Magenballon aus Genf und Brüssel berichtet (**42**). Bei 100 konsekutiven Patienten mit einem BMI von 35 wurde der Ballon für 6 Monate eingelegt. Als Erfolg wurde eine Gewichtsreduktion von ≥ 10 % des Ausgangswertes (ohne bariatrische Operation) gewertet. Nach 6 Monaten

betrug der mittlere Gewichtsverlust 13 kg. Immerhin über 60 % erreichten das Zielkriterium nach 6 Monaten, nach 2,5 Jahren war jedoch nur noch bei 25 % der Patienten das Zielkriterium erhalten geblieben. Die Toleranz des Ballons war mehrheitlich gut, allerdings musste bei immerhin 15 % der Patienten der Ballon innerhalb eines Monats wegen Inakzeptanz entfernt werden.



Kommentar: Die erreichten Ergebnisse sind bescheiden, so dass die intragastrische Ballonbehandlung sicherlich kein Standard werden wird und nur unter kontrollierten Bedingungen Anwendung finden sollte.

13.3 Gallenwege

13.3.1 ERCP: DBE–ERCP – eine sinnvolle Erweiterung des Methodenspektrums (43-47)

Die Doppelballon-Enteroskopie bei Roux-Y-Anastomosensituation wird immer mehr zur Alternative zur Perkutan Transhepatischen Cholangio-Drainage (PTCD). Kleinere Serien berichteten bereits 2008 (Gastro Update 2008; 53, 54) und 2009 (Gastro Update 2009; 45, 46) über den Einsatz von Standard-Doppelballongeräten. In diesem Jahr folgen wiederum 2 kleinere Serien aus Wiesbaden und Magdeburg mit 25 bzw. 17 DBE-ERCP-Einsätzen (43, 44). Der diagnostische Erfolg lag bei beiden Serien über 80 %. Es wurde die gesamte therapeutische „Palette", wie Stentimplantation oder Steinextraktion erfolgreich durchgeführt. Probleme sind die Verfügbarkeit und Praktikabilität von entsprechenden Accessories für das lange DBE-Gerät. Eine sehr gute Alternative ist die Verwendung eines kurzen Doppelballon-Enteroskops, welches initial als Doppelballon-Koloskop konstruiert wurde und lediglich 1,50 m lang ist. Über den 2,8 mm Arbeitskanal können alle herkömmlichen Instrumente eingesetzt

werden. Aus Japan kommt hierzu auch die bislang größte Serie zur DBE-ERCP mit einer Erfolgsrate von 97 % bei 68 Patienten (45). Dass das Erreichen der Papille bei den zum Teil komplex voroperierten Patienten nicht ganz so einfach ist, zeigt auch die Komplikationsrate von immerhin 5 Perforationen bei 103 Prozeduren.

Kommentar: Bei Roux-Y-Situation und Gallenwegsproblemen stellt die DBE-ERCP eine sehr gute Alternative zur perkutanen Technik (PTCD) dar. Allerdings besteht mit der DBE-ERCP nur in wenigen Zentren ausreichend Erfahrung.

Die Führungsdrahtkanülierung des Gallenganges ist durch Studien der letzten beiden Jahre auch wissenschaftlich gut belegt (Gastro Update 2008; 52, Gastro Update 2009; 47, 48). Ob die Doppeldraht-Technik – also die Drahteinlage in beide Gangsysteme – bei schwieriger Kanülierung zusätzliche Vorteile bietet, wurde in einer gut durchgeführten spanischen Studie untersucht (46). Bei schwieriger Gangkanülierung wird bei dieser Technik zunächst ein Führungsdraht in den Pankreasgang eingelegt und dann über diesen versucht, den Gallengang zu kanülieren. Das Ergebnis dieser Studie fiel allerdings zu Ungunsten der Doppeldraht-Technik aus. Insbesondere die Post-ERCP-Pankreatitisrate war doppelt so hoch wie in der konventionellen Kanülierungstechnik mit einem Führungsdraht.

CO_2-Insufflation sollte Standard werden, nicht nur bei der Doppelballon-Endoskopie, sondern auch bei der ERCP, nachdem eine norwegische Studie 2007 dies eindrucksvoll gezeigt hat (Gastro Update 2008; 51). In diesem Jahr wurde eine randomisierte Bestätigungsstudie aus den USA mit ähnlichen Ergebnissen vorgelegt (47).

13.3.2 ERCP: Perorale Cholangioskopie mit neuer Technik (48,49)

Eine neue Methode der Cholangioskopie wird aus Korea berichtet (**48**, 49). Sie könnte die aufwändige Mutter-Kind-Endoskopie vielleicht ersetzen, da sie keinen zusätzlichen Endoskopiker benötigt. Nach Durchführung der konventionellen ERCP wird ein Führungsdraht eingelegt, das Duodenoskop entfernt und danach ein 5 mm dünnes Endoskop, welches einen 2 mm Kanal hat, zusammen mit einem 5 F Ballonkatheter in die Gallenwege vorgeführt. Nach Passage der Papille wird der Ballonkatheter weit intrahepatisch platziert und dort blockiert im Sinne einer Ankerbildung. Danach kann das dünne Endoskop weiter in die intrahepatischen Gallenwege vorgeführt werden. Die Koreaner berichten, dass mit der Ballontechnik in 20 von 21 Fällen die Cholangioskopie auch erfolgreich war, während bei reiner Drahttechnik nur bei der Hälfte der Einsätze Erfolg verzeichnet wurde. Darüber hinaus berichteten sie auch über die erfolgreiche Lithotripsie mittels Laser oder elektro-hydraulischer Lithotripsie, wobei zuvor der Ballonkatheter entfernt wurde.

12.3.3 Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (SOD) (50,51)

Früher erfolgte die Messung des Sphinkterdrucks mit wasserperfundiertem Trilumenkatheter, was allerdings aufwändig war und mit einem erheblichen Risiko der Pankreatitis verbunden war. Die vorliegende kontrollierte Untersuchung bestätigt die Gleichwertigkeit des Perfusionskatheters mit den neuen Mikrotransducer-Systemen, wie sie schon vor Jahren von den Herren Wehrmann, Schönfeld und japanischen Kollegen beschrieben wurde (50).

Phosphodiesterase-Typ-5–Hemmer (PDE-5) vom Typ Viagra reduzieren hochsignifikant den Sphinkterdruck und eröffnen möglicherweise therapeutische Optionen bei der Sphinkter-Oddi-Dysfunktion bzw. zur Verhinderung einer Post-ERCP-Pankreatitis (51). Dies zeigte eine unkontrollierte Pilotstudie bei 20 konsekutiven Patienten. Man darf gespannt sein, ob hier in den nächsten Jahren klinische Folgestudien mitgeteilt werden.

13.3.4 ERCP: Therapeutisch (einschl. Schnitttechniken) (52,53)

Sollte die Precut-Technik bei schwieriger Gallengangskanülierung früh oder spät erfolgen? Dieser Frage gingen 2 prospektiv randomisierte Studien aus Italien nach und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen (52, 53). Während die eine Studie mit 146 Patienten keinen Vorteil für den frühen Einsatz des Vorschnitts sah, zeigte die andere genau das Gegenteil. Bei spätem Einsatz lag die Pankreatitisrate bei 15 % vs. 2,6 %, bei frühem Einsatz, in der zweiten italienischen Studie lag die Pankreatitisrate bei 6 % vs. 3 % (nicht signifikant unterschiedlich).

Kommentar: Auch wenn die Fallzahlen in den beiden Studien relativ klein sind, ist mein persönliches Fazit: wenn Vorschnitt, dann eher früher.

13.3.5 Cholangitis – Gallensteine

13.3.5.1 Gallengangssteine (54,55-57)

Eine prospektive kontrollierte Studie, die den Wert der Ultraschall-Minisonden im Vergleich zur konventionellen Endosonographie bei der Frage Gallengangsstein untersucht, wurde in Hannover durchgeführt (54). Dabei zeigte sich an 155 Patienten mit klinischem, laborchemischem und ultrasonographischem Verdacht auf Gallengangssteine, dass die Minisonden-Endosonographie der konventionellen Endosonographie nahezu gleichwertig ist. Dies könnte für die praktische Tätigkeit bedeuten, dass die Untersuchung primär mit einem Duodenoskop erfolgt, über das dann vor invasiver ERCP noch eine Minisonde zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Choledocholithiasis vorgeschoben wird.

Kommentar: Es handelt sich um eine gut durchgeführte Studie, die den Wert der Mini-EUS belegt. Aus Sicht des Praktikers wird sie jedoch das Vorgehen nicht verändern, da die EUS in der klinischen Praxis immer mit dem Ziel des Ausschlusses einer Choledocholithiasis zum Einsatz kommt. Bei hoher Wahrscheinlichkeit auf ein Steinleiden (z. B. 50 % Choledocholithiasis wie in der vorliegenden Studie) ist in jedem Fall die primäre Gangdarstellung (ERCP) ohne Verzögerung durch eine Endosonographie gerechtfertigt.

Ein wirklich methodisch neues Konzept wird aus Brasilien/USA vorgelegt (**55**): Die EUS-geführte Therapie von Gallengangssteinen im randomisierten Vergleich zur konventionellen ERCP. Die endosonografisch gesteuerte Kanülierung und Steintherapie war in 89 % in der EUS-Gruppe und in 96 % in der ERCP-Gruppe erfolgreich. Hinsichtlich der Behandlungszeit, der Steingröße und der Komplikationsrate ergaben sich keinerlei Unterschiede.

Kommentar: Diese Studie ist sensationell, denn die beschriebene Methodik hat die Option, die Steintherapie „röntgenfrei und ökonomischer" zu machen.

Zwei retrospektive Studien aus Korea und Japan propagieren die großkalibrige Ballondilatation bei Gallengangssteinen (56, 57). Es wurden Hochdruckballons mit 15 bis 20 mm Durchmesser eingesetzt, ohne dass gravierende Komplikationen beobachtet wurden. In einem unkontrollierten retrospektiven Vergleich lag beispielsweise die Gesamtkomplikationsrate nach großkalibriger Ballondilatation lediglich bei 4 %, während sie in der Vergleichsgruppe nach Sphinkterotomie bei 6 % lag. Die japanische Studie weist darauf hin, dass in der Dilatationsgruppe weniger häufig die mechanische Lithotripsie zum Einsatz kommen musste und die Behandlungszeit signifikant kürzer war als in der Sphinkterotomie-Gruppe.

Kommentar: Es wird interessant sein, zukünftig prospektive kontrollierte Studien zu diesem Thema zu haben, da möglicherweise das Potential mit großkalibrigen Dilatationseingriffen größer ist als bisher für die Standard-Dilatation mit 10 mm angenommen wurde.

13.3.5.2 Cholangitis (primär, sekundär, autoimmun)

Nichts Neues in 2009.

13.3.6 Gallengangsstenosen

13.3.6.1 Posttransplant- und andere benigne Strikturen (58,59)

Bis auf 2 unkontrollierte Mitteilungen zur Implantation von komplett gecoverten Metallstents bei benignen Stenosen gab es keine wesentlichen Neuigkeiten (58, 59). Den Wert der komplett ummantelten und auch extrahierbaren Metallstents gegenüber den preisgünstigen Stents mit Kunststoff kann sicherlich nur in einer kontrollierten Untersuchung bewertet werden.

13.3.6.2 Maligne Stenosen – endosonographisch gezielte biliäre Drainage (60-63)

Wiederum gab es einige Fallserien zur endosonographisch gesteuerten Prothesenanlage (Kunststoff und Metall) als Alternative zur PTCD, die allerdings eine Wertung des Verfahrens nicht wirklich zulassen (60, 61).

Kommentar: Die EUS-Drainage ist weiter im Vormarsch – allerdings nur in entsprechend erfahrenen Zentren: kontrollierte Studien sind sicher bald zu erwarten.

Zu verschiedenen neueren Metallstents wurden randomisierte Studien vorgelegt, die letztendlich nur die höhere Effizienz der Stents mit 10 mm Durchmesser gegenüber kleineren Durchmessern belegen und unser Vorgehen nicht wesentlich beeinflussen werden (62, 63). Die Qualitäten der verschiedenen Metallstents werden immer besser und nähern sich immer mehr an.

13.3.6.3 Photodynamische Therapie und Strahlentherapie

Zur photodynamischen Therapie gibt es keine neuen Mitteilungen von Relevanz.

Ein interessanter Bericht kommt aus China, der über mit radioaktivem Material beschichtete Kunststoffstents berichtet. Ob diese Technik, ähnlich wie beim Ösophagus einen Einfluss hat auf das Überleben oder die Offenheitsrate der Stents, ist auf der Basis der kleinen Fallserie an 11 Patienten nicht zu beurteilen (64).

13.4 Pankreas

13.4.1 Papillentumore (65)

Vor 4 Jahren wurden die Ergebnisse über 20 Jahre an über 100 Patienten von Altmeister Soehendra publiziert (Gastro Update 2006; 91). In diesem Jahr wurden die Daten von einem anderen Pionier, Richard Kozarek, aus Seattle vorgestellt (**65**). Die Autoren berichten über insgesamt sogar 168 Patienten, wobei hier jedoch ein gutes Drittel dann letztlich chirurgisch behandelt wurde. Papillektomien wurden bei 102 Patienten durchgeführt. Ähnlich wie in der Serie in Hamburg waren die Tumore etwa 2 cm groß und die Komplikationsrate lag bei 21 %. Der Gesamterfolg lag bei gut 80 %. Interessant ist, dass die Kollegen aus Seattle entweder vor der Papillektomie oder nach der Papillektomie sowohl den Gallensphinkter als auch auch den Pankreassphinkter durchtrennen. Zusätzlich erfolgte ein Stenting beider Gallengangssysteme jeweils nach der Resektion für 4 – 8 Wochen. In der multivariaten Analyse waren lediglich die Größe < 2 cm und die fehlende Erweiterung der Gallenwege Faktoren, die den Erfolg des Unternehmens signifikant beeinflussen.

Kommentar: Wieder mal eine große retrospektive Serie aus einem Zentrum, die zur Vorsicht bei der Papillektomie mahnt und bei fehlender ausreichender Fallfrequenz (< 5/Jahr) die Überweisung des Patienten an ein erfahrenes Zentrum empfiehlt.

13.4.2 Akute Pankreatitis

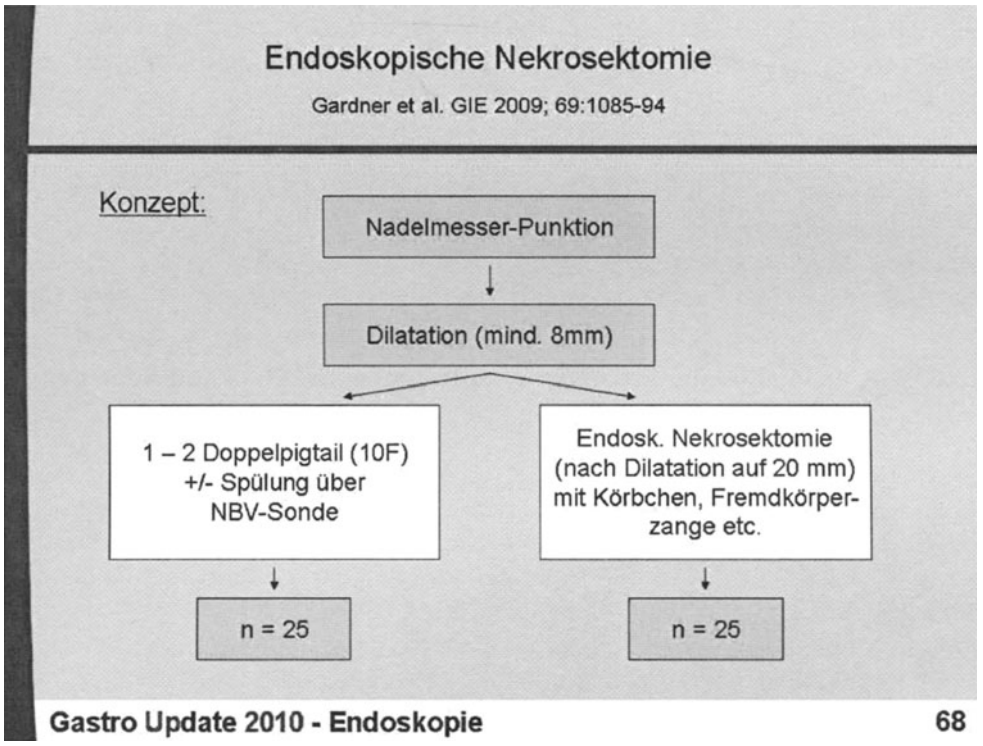
13.4.2.1 Post-ERCP-Pankreatitis (66,67)

In den letzten 2 Jahren erschienen insgesamt 3 Studien, die drahtgeführte Kanülierung mit der konventionellen Kanülierung verglichen und Vorteile für die drahtgeführte Kanülierung nachwiesen. Im letzten Jahr erschien nun eine vierte Arbeit, wiederum mit 300 konsekutiven Patienten, die ebenfalls zeigt, dass insbesondere die Post-ERCP-Pankreatitis hochsignifikant seltener auftritt, wenn eine drahtgeführte Kanülierung erfolgt (66).

Wenig ist bisher beschrieben über die Post-ERCP-Pankreatitis bei Durchtrennung des Pankreassphinkters. Eine große Serie aus einem der amerikanischen Zentren zeigt retrospektiv an knapp 500 Patienten, die wegen pankreastypischen Schmerzen (?) oder Pankreatitis eine Durchtrennung des Sphinkters erhielten, dass zwischen der Technik mit dem Nadelmesser und dem klassischen Papillotom kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Post-ERCP-Pankreatitis ist (6,4 vs. 7,8 %) (67).

13.4.2.2 Endoskopische Therapie, Nekrosektomie-Zystendrainage (**68**,**68a**,69)

Die endoskopische Nekrosektomie gewinnt auch in der Literatur „immer mehr an Fahrt". Im letzten Jahr wurde eine Serie von 45 Patienten aus der Mayo Clinic vorgelegt, bei denen differenziert wurde, ob nach Punktion und Dilatation auch noch eine endoskopische Nekrosektomie erfolgte oder lediglich Stents eingelegt wurden. Die Erfolgsrate war signifikant höher, wenn die Nekrosehöhle endoskopisch inspiziert und gereinigt wurde. Schwerwiegende Komplikationen wurden erfreulicherweise nicht beobachtet (68). Eine retrospektive Sammlung von 93 Patienten, die in 6 deutschen Kliniken über einen Zeitraum vom 6 Jahren nekrosektomiert wurden, stellt die derzeit umfangreichste Serie dar (**68 a**): Die initiale Erfolgsrate lag bei 80 %, die Letatlität bei 7,5 %, Die Komplikationsrate bei 26 % und der Langzeiterfolg bei einem mittleren Follow-up von mehr als 3 Jahren bei annährend 85 %.



Die endosonographisch geführte Drainage von Pankreaspseudozysten ist die derzeit bevorzugte Technik, obwohl früher auch ohne Endosonographie transmural Pseudozysten drainiert wurden. Es ist das Verdienst einer Gruppe aus Korea, eine randomisierte Studie durchzuführen, wo beide Techniken verglichen wurden (69). Insgesamt war die Erfolgsrate für die endosonographisch geführte Technik mit 94 % vs. 72. % signifikant höher. Ursache hierfür war die Tatsache, dass bei den erfolglosen, rein endoskopisch geführten Drainagen die Zysten sich nicht in den Magen bzw. Darm vorgewölbt haben. Die Komplikationsrate war insgesamt gleich und auch der Langzeiterfolg bei den drainierten Zysten identisch.

Kommentar: Die EUS-Nekrosektomie entwickelt sich – ähnlich wie vor längerer Zeit bereits die EUS-Zystendrainage – zum Standard und ersetzt zunehmend perkutane Drainageverfahren.

13.4.2.3 Biliäre Pankreatitis (70)

In einer Post-hoc-Analyse der sogenannten PROPATRIA-Studie, bei der der Einfluss von Probiotika auf den Verlauf einer akuten Pankreatitis untersucht wurde, wurde der frühe bzw. späte (jenseits von 72 Stunden) ERCP-Einsatz analysiert (**70**). Dabei ging man ganz pragmatisch vor: Patienten mit hohem Fieber im Sinne einer Cholangitis wurden ausgeschlossen und direkt endoskopisch therapiert. Bei den Patienten ohne Cholangitis wurde dann differenziert zwischen Patienten mit Cholestase (Bilurubinerhöhung und/oder dilatierte Gallenwege) oder keiner Cholestase. Die Entscheidung für eine frühe ERCP wurde dem jeweiligen Zentrum bzw. Therapeuten überlassen. Bei der Auswertung fanden sich 78 Patienten mit Cholestase und 75 Patienten ohne Cholestase. In der Gruppe der Patienten mit Cholestase war die Komplikationsrate mit 25 % vs. 54 % hochsignifikant geringer, wenn eine frühe ERCP erfolgte. Die Letalität war mit 6 % gegenüber 15 % ebenfalls deutlich niedriger; dieser Unterschied war aufgrund der geringen Zahlen nicht signifikant. Bei Patienten ohne Cholestase ergab sich zwischen beiden Gruppen kein Unterschied.

Kommentar: Auch wenn die Studie eine Post-hoc-Analyse ist und keine Randomisation erfolgen konnte, weist sie doch darauf hin, dass Patienten mit Cholestase und erwarteter schwerer biliärer Pankreatitis von der frühen ERCP ebenso profitieren wie alle Patienten mit Cholangitis. Liegt keine Cholestase vor, sollte sicherlich auch im Interesse des Patienten eher zugewartet werden.

13.4.3 Chronische Pankreatitis: Plexus-Coeliacus-Blockade/Neurolyse (71-73)

Eine randomisierte Untersuchung zeigt, dass eine Injektion der gesamten Dosis (Lokalanästhetikum und Kortison) genauso effektiv ist wie die zweimalige Injektion der gleichen Menge (71). Im Gegensatz dazu kommt eine nicht randomisierte größere Studie an 180 Patienten zu der Aussage, dass eine bilaterale Blockade (Lokalanästhetikum) bzw. Neurolyse (Alkohol) günstiger sei als eine zentrale Applikation. Mit der bilateralen Injektion kommt es zu einer 70-%igen Schmerzreduktion, mit der zentralen lediglich zu einer 45-%igen (72).

Bei retrospektiver Auswertung einer prospektiv angelegten Datenbank zeigte sich eine Komplikationsrate von lediglich 1,8 % bei über 200 Patienten (Hypotension, Abszess, 2 x Schmerz) (73).

Kommentar: Die endosonographische Truncusblockade/Neurolyse ist sowohl bei der chronischen Pankreatitis wie beim Pankreaskarzinom eine effektive Palliativmaßnahme zur Schmerztherapie, die offensichtlich auch risikoarm ist. Die Details der Applikation sind sicherlich untersucherabhängig und lassen sich nicht ohne Weiteres standardisieren.

13.4.3.1 Pankreastumore (74-76)

Exzellente Ergebnisse berichtet eine große Studie an 130 konsekutiven Patienten mit Raumforderung im Bereich des Pankreas für die Elastographie (74). Die Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert und die Über-Alles-Genauigkeit hinsichtlich Malignität lagen bei 100 %, 85 %, 91 %,

100 % und 94 %. Ein gründominantes Muster schloss Malignität mit hoher Genauigkeit aus. Umgekehrt wies das blaudominante Muster homogen oder heterogen auf Malignität hin.

Kommentar: Bestätigt sich das Ergebnis dieser prospektiven Studie auch in anderen Zentren, würde die Elastographie fester Bestandteil der Abklärung von Raumforderungen des Pankreas.

Zwei große prospektive Studien wurden zur Wertigkeit der EUS-geführten Trucut-Biopsie (19 Gauge) und zur EUS-geführten Feinnadelpunktion von Pankreasraumforderungen publiziert (75, 76). Bei der Feinnadelpunktion zeigte sich, dass die dünnere 25 Gauge Nadel genauso effektiv ist wie die 22 Gauge Nadel. Während bei der Feinnadelstudie keine Komplikationen auftraten, kam es bei der Trucut-Biopsie immerhin bei 2 % zu Komplikationen. Die diagnostische Ausbeute war bei aller Unterschiedlichkeit der Studien vergleichbar.

Kommentar: In der Regel sollte eine ultraschallgeführte Feinnadelpunktion mit einer 25 Gauge Nadel ausreichen. Dickerlumige Nadeln bis hin zur Biopsienadel sollten aufgrund des doch erhöhten Komplikationsrisikos speziellen Fällen vorbehalten bleiben.

13.5 Dünndarm

13.5.1 Kapselendoskopie

13.5.1.1 Vorbereitung – Technische Aspekte: Keine Interferenz mit implantierbaren Defibrillatoren (77-80)

In einer In-vitro-Studie zeigten sich keine Interferenzen mit ICD-Geräten, so dass die Kapselendoskopie für solche Patienten auch unter Berücksichtigung früherer Studien kein sicheres Risiko darstellt (77).

Nach der „Given-" und „Olympus-„ Kapselendoskopie wurde im letzten Jahr ein erster Bericht zur koreanischen MiRo-Kapsel vorgestellt. Diese Kapsel ist technisch etwas anders strukturiert, hat eine Bildübertragungsleistung von fast 10 Stunden, unterscheidet sich jedoch ansonsten klinisch nicht von den bekannten Dünndarm-Kapselendoskopen (78).

Ein/e erfahrene/r Endoskopieschwester/-pfleger kann eine sehr gute Vorbeurteilung der Kapselendoskopie durchführen. In einer Untersuchung mit 48 Kapselendoskopiebefunden war die Trefferrate bei 94 % (79).

Eine chinesische Arbeitsgruppe hat einen sehr einfach zu bestimmenden Index entwickelt, um die Entscheidung zu treffen, ob primär eine orale Doppelballonenteroskopie oder eine anale zum Auffinden einer Läsion gewählt werden soll. Der Index berechnet sich aus der Passagezeit Pylorus-Läsion als Prozentsatz der Zeit vom Pylorus bis zur IC-Klappe. Der Cut-off liegt bei 0,6. Bei kleineren Werten empfiehlt sich die orale Enteroskopie, bei größeren Werten die anale. Die Studie zeigt bei 60 Patienten, dass in allen Fällen es möglich war mit der auf der Basis des Index gewählten Route die Läsionen zu erreichen (**80**).

Kommentar: Der „chinesische Index" ist eine wirklich einfache Entscheidungshilfe für die Routenwahl bei der Doppelballonenteroskopie.

13.5.1.2 Mittlere gastrointestinale Blutung (MGI) – Polyposen oder Tumore (81)

Wesentliche Mitteilungen zur MGI-Blutung gab es im letzten Jahr nicht (mehr).

Eine relativ aufwändige Untersuchung an 25 FAP-Patienten prüfte die diagnostische Wertigkeit der Push-Enteroskopie, Kapselendoskopie, Ileoskopie und Röntgen-Enteroklyse (81). Die Kapselendoskopie konnte bei nahezu allen Patienten Dünndarmadenome jenseits des Treitz'schen Bandes nachweisen. Der Röntgen-Sellink war der endoskopischen Diagnostik deutlich unterlegen und sollte nicht mehr als Standard in der Adenomdiagnostik bei FAP-Patienten eingesetzt werden.

13.5.2 Flexible Enteroskopie

13.5.2.1 Doppelballon-Enteroskopie (82,83)

Nach den retrospektiven Ergebnissen des Doppelballonregisters aus Deutschland an knapp 4000 Patienten (Gastro Update 2009; 88) publizierten 2009 amerikanische Kollegen die retrospektiven Daten von knapp 2500 Untersuchungen (82). Die Größenordnung lag mit 0,9 für Major-Komplikationen ähnlich wie im deutschen Register (1,2) und auch die Pankreatitisrate mit 0,2 ähnlich wie in Deutschland (0,3).

In einer großen Serie an über 1000 Patienten, die in 7 japanischen Zentren untersucht wurden, ergab sich eine Häufigkeit von 144 Tumoren des Dünndarms, wobei mit jeweils etwa 20 % das maligne Lymphom und GIST-Tumoren dominierten. Peutz-Jeghers-Polypen machten 15 % aus, FAP, Dünndarmkarzinome und Metastasierung in den Dünndarm jeweils 10 % (83).

13.5.2.2 Singleballon-Enteroskopie (84)

Bis auf eine Serie aus Indien an 106 Patienten mit einer 25-%igen Pan-Enteroskopierate (5 von 20 Fällen, bei denen eine totale Enteroskopie versucht wurde) gab es keine Originalarbeiten zum Singleballon-Enteroskop (84).

13.5.2.3 Single versus Doppelballon: Der 2. Ballon macht den Unterschied! (85)

In der Hochglanzwerbung der Industrie wird die Single-Ballon-Technik (SBE) immer als mindestens gleichwertig im Vergleich zur Doppelballontechnik (DBE) dargestellt. Vergleichende Studien fehlten. Jetzt liegt die erste prospektive, randomisierte und multizentrische Studie vor: die Studie schloss 100 Patienten, die in 5 Kliniken untersucht wurden, ein. „Harter Endpunkt" war die komplette Enteroskopierate. Die Ergebnisse waren eindeutig: Mit 66 % vs. 22 % war die komplette Enteroskopierate nach DBE dreimal höher als nach SBE (**85**)!

Kommentar: Die Doppelballonenteroskopie ist und bleibt der Goldstandard. Wenn's wirklich darauf ankommt, braucht man den 2. Ballon!

13.5.3 Neue Enteroskopieverfahren: Spiralenteroskopie

Keine neuen Publikationen von Relevanz in 2009.

13.5.4 Varia (86-88)

Eine Arbeit aus Österreich hebt hervor, dass die serologischen Marker bei der Zöliakie nicht ausreichend sind, um die Atrophie der Duodenalschleimhaut ausreichend gut zu erfassen. Hier bleibt die Endoskopie der Goldstandard (86).

Aus Berlin weist eine Pilotstudie darauf hin, dass man die akute intestinale Graft-versus-Host-Reaktion nach allogener Stammzelltransplantation mittels Endomikroskopie frühzeitig erfassen kann (87).

Eine kleine Arbeit aus China beschreibt die endosonographisch kontrollierte Ligatur von kleinen submukosalen Läsionen im Dünndarm (88). Die Endosonographie diente dazu zu prüfen, ob auch die Läsion komplett angesaugt und unterbunden wurde. Perforationen wurden nicht beobachtet. Lediglich bei 2 von 17 Patienten kam es zu einer selbstlimitierenden kleineren Blutung. Nach endosonographischer Kontrolle im Abstand von 2 – 3 Monaten nach dem Eingriff waren in keinem Fall mehr Tumoren nachweisbar.

13.6 Kolon

13.6.1 Koloskopie

13.6.1.1 Qualität (89,**90**-94,**95,96**,97,**98**,99)

Im Jahr 2002 wurde in Deutschland eine Vereinbarung getroffen, die die Abrechenbarkeit von Koloskopien an Qualitätskriterien (Untersucher, Mindestfrequenz, Hygiene) gekoppelt hat. Diese Kopplung zeigte schnelle Wirkung, so dass man heute von einer exzellenten Koloskopiequalität im niedergelassenen Bereich ausgehen kann. Betrachtet man z. B. die Rate der wegen Beanstandungen erfolgten Hygiene-Nachüberprüfungen über die Jahre 2003 – 2007, ist diese drastisch innerhalb von 5 Jahren unter einen Grenzwert von 5 % gefallen (89). Auch die Prozessqualität und Inzidenz von akuten Komplikationen ist exzellent bzw. extrem niedrig. Dies zeigt eine Analyse von 230.000 ambulanten Koloskopien in Bayern. Die komplette Koloskopierate lag bei 97 %, die Komplikationsrate bei 0,3 % gesamt; davon im wesentlichen Blutungen (0,2 %), Perforationen (0,03 %) und kardiopulmonale Komplikationen (0,06 %) (**90**). Davon können die Kanadier, zumindest in der Region Manitoba nur träumen. Hier wurden knapp 25.000 ambulante Koloskopien analysiert. Die komplette Koloskopierate betrug lediglich 65 % (72 % für Gastroenterologen vs. 59 % für Allgemeinchirurgen). Die Komplikationsrate insgesamt betrug wie in Deutschland 0,3 %, die Perforationsrate aber war mit 0,2 % um den Faktor 10 höher (91). Auch eine Analyse von 280.000 Koloskopien in den USA zeigt eine Perforationsrate von 0,08 %, die deutlich über der bayerischen liegt (92). Eine weitere Medicare-Studie aus den USA an über 50.000 Patienten zeigt eine Perforationsrate in ähnlicher Höhe mit 0,06 % und eine Blutungsrate mit 0,6 % (93). Die Rate der

Perforationen in den US-amerikanischen Studien deckt sich mit einer Metaanalyse für Studien zwischen 2000 und 2007 an knapp 500.000 erfassten Koloskopien. Hier lag die Perforationsrate bei 0,07 % (94).

Kommentar: Die Perforationsrate der ambulanten Koloskopien in Bayern liegt valide um die Hälfte niedriger als die in den aktuellen Studien aus den USA und einer großen Metaanalyse. Glückwunsch nach Bayern! Ich bin aber sicher, dass auch der „Rest von Deutschland" nicht schlechter ist.

In Ergänzung zu einer früheren Arbeit (Gastro Update 2000; 105) wurden in diesem Jahr 2 Studien publiziert, die prospektiv randomisiert den Vorteil einer kurzen Kappe bei der Koloskopie gegenüber dem Normalkoloskop untersuchen (**95, 96**). Die Studien waren mit 600 und 1000 Patienten ausreichend groß und es konnte eine signifikante Verkürzung der Zökumintubationszeit sowohl für mäßig erfahrene Koloskopiker wie auch für Experten aufgezeigt werden. Interessant ist, dass der Vorteil der Kappe besonders beim Erfahrenen zum Tragen kam und auch die Bewertung durch den Patienten positiver erfolgte, wenn eine Kappe benutzt wurde. In einer weiteren Untersuchung wurde geprüft, inwieweit die Koloskoplänge die Zeit bis zum Erreichen des Zökums beeinflusst. Hier zeigt sich ein Unterschied von 20 % zugunsten der kürzeren Endoskope (97). Dieser scheint durchaus logisch, da kürzere Endoskope hinsichtlich der mechanischen Steuerung aufgrund der kürzeren Wege und besseren Hebelkräfte einfacher zu handhaben sind.

Die „Wasser-Koloskopie" könnte die Technik der Koloskopie verändern. Dies zeigt eine erste kleinere randomisiert prospektive Studie von J. Leung und wird durch eine etwa doppelt so große, allerdings nicht randomisierte Studie durch seinen Namensvetter F. Leung bestätigt (**98**, 99). Die Füllung des Kolons mit 37° warmem Wasser verhindert die Überblähung durch Luftinsufflation und reduziert die Menge der Sedierung um 25 % und den Schmerz-Score um 75 % bei gleich guter Zökumintubationsrate (100 % vs. 96 %). In der Studie des Namensvetters ist die zökale Intubationsrate mit Wasser bei 97 %, bei der reinen Luftmethode lediglich bei 76 %.

Kommentar: Ich denke, man muss diese Studie wirklich ernst nehmen und auch hierzulande damit Erfahrung sammeln: „Die endoskopischen Wasserspiele sind eröffnet".

13.6.1.2 Darmvorbereitung (100)

Nachdem mit Hilfe der Hintertux-Gruppe Moviprep® glanzvoll in den USA und Europa zugelassen wurde (Gastro Update 2009; 97), steht ein neuer Herausforderer vor der Tür. Eine neue 60 ml Sulfatlösung (Natriumsulfat, Magnesiumsulfat, Kaliumsulfat) zeigt sich in einer firmenunterstützten Studie (Zulassungsstudie ?) als der 2 l-PEG + Ascorbinsäurelösung gleichwertig. Auch bezüglich der Komplikationen bzw. severe adverse events gab es keine Unterschiede (100).

Kommentar: Die Studie weist darauf hin, dass es möglicherweise eine neue Alternative für PEG + Ascorbinsäure gibt. Kritisch muss allerdings angemerkt werden, dass zum einen bei der PEG-Lösung nur ein statt üblicherweise zwei Liter freie Trinkmenge eingesetzt wurden und bei der Beurteilung des

Reinigungsgrades keine differenzierte Beurteilung des rechtsseitigen und linksseitigen Dickdarms erfolgte. Dies wäre wünschenswert, da das rechtsseitige Kolon das Hauptproblem bei der Reinigung darstellt, und durch eine globale Beurteilung der Darmreinigung eine Verwischung der Realitäten (rechtes Kolon!) möglich ist.

13.6.1.3 Sedierung

Siehe Kapitel Varia 13.7.3.

13.6.2 Alternative bildgebende Verfahren

13.6.2.1 CT/MR-Colographie (101)

Eine sehr illustrative Arbeit macht uns klar, wie variant das Kolon bei unseren Patienten ist (101). Die Aufarbeitung der CT-Colographie von 500 erwachsenen Patienten zeigt, dass die Länge des Kolons im Sinne einer Gaußschen Verteilung zwischen 120 und 270 cm variiert, wobei Frauen einen signifikant längeren Darm haben, 193 vs. 185 cm, und übergewichtige Erwachsene (BMI > 25) einen signifikant kürzeren Darm aufweisen als schlanke Patienten (BMI < 25). Die mittlere Knick- oder Winkelzahl des Darms lag bei 11!

Kommentar: So illustrativ die Arbeit ist, es muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Messungen unter Vollaufblähung des Darmes erfolgten und bei der realen Koloskopie das Zökum meist bei einem Gerätevorschub von 1 m erreicht wird.

Ansonsten gab es in gastroenterologischen Zeitschriften einige kleinere Studien zur CT-Colographie, die letztlich keine neuen Aspekte darstellen.

13.6.2.2 Alternative Koloskopiesysteme: Kolon-Kapsel vor dem Aus? (102)

In diesem Jahr wurde die große multizentrische europäische Studie zur Kolonkapsel vs. reale Koloskopie mit dem Ziel der Entdeckung von Polypen und Karzinomen im NEJM publiziert (102). 328 Patienten mit bekannten oder vermuteten Kolonläsionen wurden in die Studie aufgenommen. Eines der Hauptprobleme der Kolonkapsel besteht in der Notwendigkeit von intensivierten Abführmaßnahmen, die einmal aus einer kompletten Lavage (4 l PEG-Lösung) und dann noch zusätzlichen Boli von Natriumphosphat am Tag der Untersuchung und einem zusätzlichen Laxans als Suppositorium zum Abschluss bestehen. Die Sensitivität und Spezifität für die Entdeckung von Polypen lag bei der Kapselendoskopie, gemessen zum Goldstandard, der realen Koloskopie bei Polypen ≥ 6 mm bei 64 bzw. 84 %. Bei Polypen, die fortgeschritten waren (≥ 1 cm) war die Sensitivität mit 73 % besser, die Spezifität tendentiell geringer mit 79 %). 5 der 19 Karzinome wurden übersehen (20 %).

Kommentar: Die Ergebnisse sprechen im negativen Sinne für sich und überraschen nicht (z. B. Gastro Update 2007). Grundsätzlich ist es wenig wahrscheinlich, dass eine „orale Technik" jemals effektiv zur Kolondiagnostik eingesetzt werden kann!

13.6.3 Polypen

13.6.3.1 Screening-Koloskopie „der frühe Vogel entdeckt den Polypen“ (103,104)

Eine große retrospektive und eine kleinere prospektive Studie zeigen auf, dass signifikant mehr Polypen entdeckt werden, wenn die Koloskopie am Morgen erfolgt (103, 104). Die zweite Tageshälfte ist (wahrscheinlich wegen Ermüdung) nicht mehr so effektiv. In der prospektiven Serie wurden früh am Morgen 27 % mehr Polypen entdeckt als am Nachmittag. Die Detektionsrate verschlechterte sich linear quasi von Stunde zu Stunde.

Kommentar: Morgenstunde hat Gold im Munde oder neuer Studienvorschlag: Prospektiver Vergleich mit und ohne Mittagsschlaf.

13.6.3.2 Differenzierung Adenom – Hyperplastischer Polyp – Serratiertes Adenom (105-109)

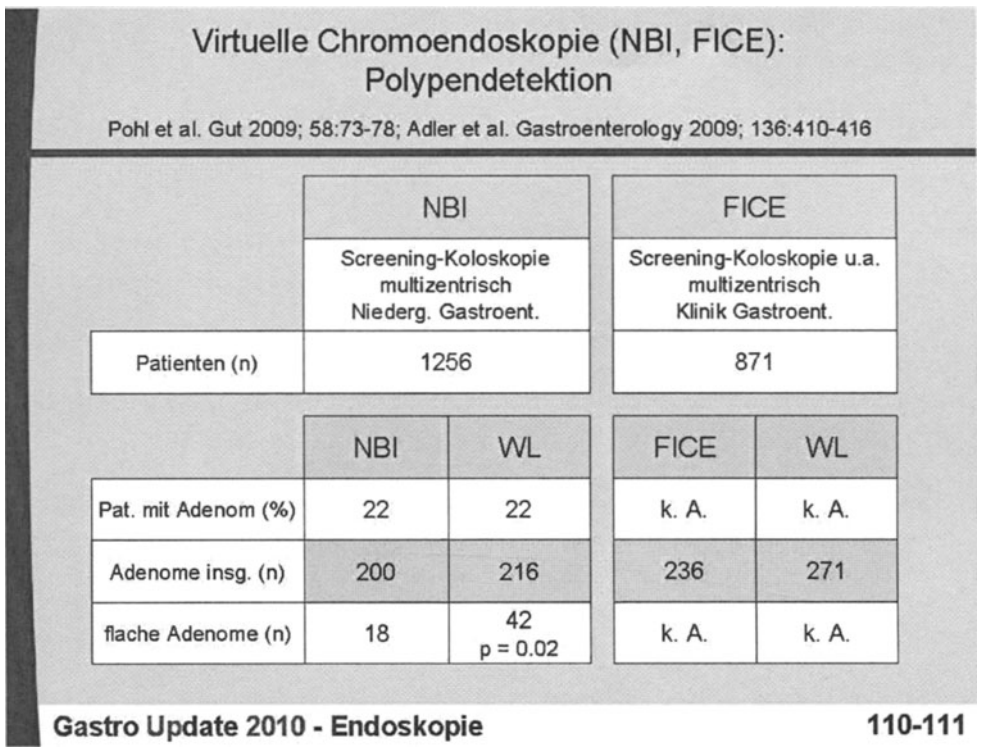
Eine ganze Reihe von Studien aus den letzten Jahren, aber auch aktuelle haben aufgezeigt, dass mittels virtueller Chromoendoskopie wie mit der realen Chromoendoskopie eine sehr gute Differenzierung zwischen hyperplastischen und adenomatösen Polypen gelingt (Gastro Update 2008; 120 – 122, Gastro Update 2009; 112 – 114). Dagegen ist die Autofluoreszenz hierfür ungeeignet (105-108).

Eine kleine Studie zum hyperplastischen Polyposis-Syndrom (mehr als 30 hyperplastische Polypen oberhalb des Rektums), das häufig mit serratierten Adenomen und damit auch mit einer erhöhten Karzinombildung einhergeht, bestätigt den Wert der virtuellen Chromoendoskopie bei der Differenzierung zwischen hypoplastischen und adenomatösen Polypen, weist aber darauf hin, dass zwischen hyperplastischen Polypen und serratierten Adenomen mittels der virtuellen Chromoendoskopie einschließlich Autofluoreszenz nicht unterschieden werden kann (109).

Kommentar: Alle größeren (≥ 1 cm) hyperplastisch erscheinenden polypoiden Läsionen im Kolon sollten entfernt werden, da nicht zwischen hyperplastischen Polypen und serratiertem Adenom zuverlässig unterschieden werden kann.

13.6.3.3 Virtuelle Chromoendoskopie enttäuscht bei der Screening-Diagnostik (**110**,**111**-113)

Zwei große hochrangig publizierte Multicenter-Studien und eine kleine monozentrische Studie wiesen darauf hin, dass die Daten der Single-Center-Studien der letzten Jahre richtig waren (**110**,**111**,112): Die virtuelle Chromoendoskopie trägt nicht dazu bei, bei Screening-Koloskopie vermehrt Polypen zu entdecken. In der Berliner Studie wurden über 1200 Patienten in 6 Praxen mit Weißlicht oder NBI untersucht, in der Wiesbadener Studie in 5 Krankenhäusern knapp 900 Patienten mit Weißlicht und FICE. Gemeinsames Ergebnis: keine höhere Ausbeute in der Polypendetektionsrate in keiner der drei Studien. Interessant ist, dass in der Wiesbadener Gruppe 0,6 Polypen pro Fall und in der Berliner Studie nur 0,3 Polypen pro Patient entdeckt wurden, was wahrscheinlich durch die Patientenselektion erklärt wird (Klinik – Praxis).



Kommentar: Schade! Die virtuelle Chromoendoskopie bietet keinen Zugewinn bei der Polypendetektion. Also doch wieder zurück zur realen Chromoendoskopie? (113)

13.6.3.4 Polypektomie/Endoskopische Resektion (114-117)

Zwei japanische retrospektive Serien mit 100 bzw. knapp 300 epithelialen Neoplasien, die mittels endoskopischer Submukosadissektion entfernt wurden, berichten insbesondere über das Risiko der Perforation. In beiden Studien kam es bei 8 bzw. 10 % der Eingriffe zu Perforationen, die jedoch mehrheitlich mittels Clips verschlossen werden konnten. Eine En-Bloc-Resektion war in beiden Serien in etwa 90 % möglich; die durchschnittliche Untersuchungszeit betrug knapp 2 Stunden (114, 115).

Polypenrezidive sind bei großen sessilen Adenomen häufig. Mit 18 % Polypenrezidiven nach Piece-Meal-Abtragung ist selbst in Expertenhänden zu rechnen. Dies zeigt eine Nachuntersuchung aus der Gruppe um D. Rex. Bemerkenswert ist, dass immerhin bei 4 % trotz negativer erster Kontrolle bei einer weiteren Kontrolle ein Spätrezidiv aufgetreten ist (116).

Kommentar: Warum nicht ein bisschen Farbe (Indigokarmin) bei der Kontrollendoskopie nach Abtragung großflächiger Adenome? Ich denke, es würde sich lohnen und vor allem die gefährliche Spätrezidivrate senken.

Einen kleinen Trick, anstelle einer bioptischen Polypenentfernung eine Schlingenentfernung zu machen ohne Unterspritzung und ohne Kappe, wird aus Australien mitgeteilt (117). Der Trick besteht einfach nur darin, eine kleine Läsion anzusaugen. Zuvor empfiehlt es sich, das Kolon zu „entlüften", damit tatsächlich durch das Ansaugen ein Pseudopolyp gebildet wird. Parallel zum Ansaugen wird eine Minischlinge durch das Endoskop geführt und dann kurz

vor Austritt der Schlinge die Saugung gelöst, so dass die Schlinge sofort zupacken kann.

Kommentar: Mal sehen, vielleicht macht diese Technik die doch manchmal etwas umständliche Biopsie-Technik mit Zangen eines Tages überflüssig.

13.6.3.5 Rektumperforation durch Inversionsposition des Koloskops (118)

Es handelt sich um eine extrem seltene, aber typische Komplikation, die bei Inversion eines Standardkoloskops im Rektum vorkommen kann. In einer retrospektiven Serie von fast 40.000 konsekutiven Koloskopien in einem Zentrum in Denver ist dieses Problem 4 x beobachtet worden (118).

Kommentar: Vorsicht bei der Retroflexion im Rektum bei Abtragung von flachen Adenomen. Bei endoskopischen Resektionen in Inversionsposition empfiehlt sich sowieso ein dünnkalibriges Endoskop mit einem Außendurchmesser eines Gastroskops.

13.7 Varia

13.7.1 Endosonographie (119)

Es ist das Verdienst von Herrn Eloubeidi, die Rate seiner Perforationen bei der Endosonographie zu veröffentlichen, da darauf aufmerksam gemacht werden muss, dass dies zwar eine seltene, aber dennoch eine typische Komplikation der Endosonographie ist. In seiner persönlichen Serie von knapp 5000 oberen Endosonographien ist es zu 3 Perforationen im zervikalen Bereich des Ösophagus gekommen. Glücklicherweise konnten alle Patienten chirurgisch saniert und ohne Schluckbeschwerden nach einem Aufenthalt von 1 – 3 Wochen entlassen werden (119).

13.7.2 Neue Verfahren

13.7.2.1 Over-The-Scope-Clip (120)

Der neu konfigurierte Over-the-scope-clip „OTSC" könnte Eingang finden in die luminale Endoskopie, aber auch bei NOTES. Die Erfindung kommt aus Tübingen und eine ganze Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen mit sehr guten Ergebnissen wurden aus Ludwigsburg und Mannheim berichtet. In diesem Jahr gibt es dazu auch einen ersten Fallbericht aus Italien, wo das OTSC-System bei Blutungen oder Wandverletzungen nach ESD im Kolon beschrieben wurde. Das Prinzip funktioniert ähnlich wie bei der Ligatur: Die zu verschließende Läsion wird angesaugt, dann der große Clip freigesetzt und über die Läsion gestülpt (120).

13.7.2.2 Transnasale Endoskopie (121-123)

Die transnasale Endoskopie ist nicht nur eine ökonomische Alternative für die klassische orale obere Spiegelung (in der Regel mit Sedierung), sondern

eignet sich auch für Spezialeinsätze. Ein Spezialeinsatzbereich ist das Legen einer Enteralsonde bzw. auch die Kontrolle der richtigen Positionierung der Sonde. Eine randomisierte Studie vergleicht die transnasale Platzierung einer Sonde über Führungsdraht im Vergleich zur konventionellen, nicht endoskopisch kontrollierten Platzierung. Hier zeigt sich ein hochsignifikanter Vorteil für die endoskopisch geleitete Platzierung, bezogen auf die Behandlungszeit (16 min vs. 26 min), der Röntgenexposition (16 min vs. 33 min) und auch des Diskomforts für den Patienten (121).

Liegt eine Enteralsonde, muss ihre korrekte Lage natürlich auch kontrolliert werden. Eine radiologische Diagnostik ist auf Intensivstationen häufig schwierig und umständlich. Einfacher ist die transnasale Kontrolle. In einer relativ großen Studie aus Zürich konnte gezeigt werden, dass in etwa 80 % die Lage der Sonde korrekt war und in 25 Patienten (20 %) die Position endoskopisch korrigiert bzw. die Platzierung wiederholt werden musste. Im Rahmen der Studie erfolgte abschließend eine radiologische Kontrolle bei allen Patienten und es zeigte sich eine korrekte Lage bei 98 % (122).

Eine weitere Spezialindikation für die transnasale Endoskopie ist die Inspektion der Speiseröhre und natürlich auch des Magens bei Patienten, die wegen Nasen-Rachen-Tumoren operiert wurden und eine orale Intubation nicht möglich war. Diese Option zeigen Kollegen aus Taiwan bei 44 Patienten auf, bei denen immerhin 11 Carcinoma-in-Situ-Läsionen und 7 invasive Karzinome gefunden wurden (123).

Kommentar: Die transnasale Endoskopie sollte zum festen Gerätebestand einer jeden Endoskopieabteilung gehören!

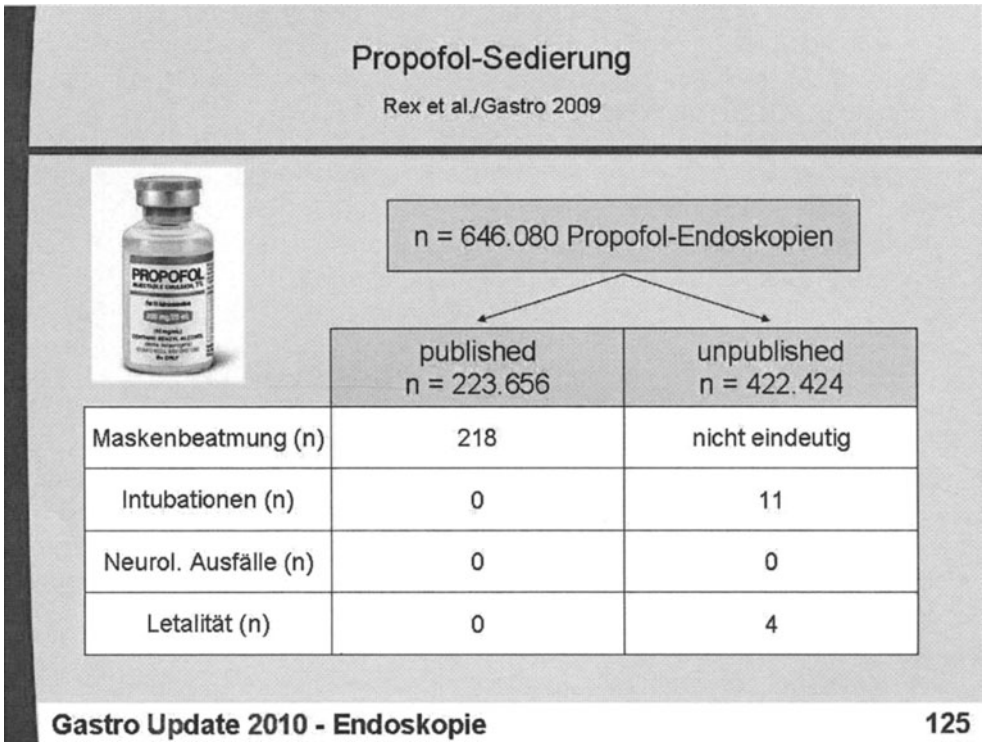
13.7.2.3 **NOTES** (124)

So langsam kommt NOTES ins „Schulalter". Eine echte „Schulreife" kann trotz aller Tierexperimente und technischen Fortschritte noch nicht bescheinigt werden. Einzig die transvaginale Cholezystektomie unter laparoskopischer Kontrolle (Hybrideingriff) verbreitet ein bisschen NOTES-Flair (124). Betrachtet man die technischen Entwicklungen, wie z. B. das ANUBIS-System (NOTEScope) der Firma Karl Storz, keimt aber dennoch Hoffnung auf, da es sich hierbei um ein flexibles System handelt, mit dem man tatsächlich „zweiarmig" arbeiten kann.

13.7.3 **Sedierung** (**125**-127,**128**,129)

Eine Arbeit, die aufgrund der Fallzahl und nicht auf der Basis der Qualität überzeugt, wurde von D. Rex initiiert (**125**). Er sammelte alle publizierten (223.000) und unpublizierten (422.000) Propofol-Anwendungen weltweit zusammen. Während bei den publizierten Fällen keine endotrachealen Intubationen, neurologische Ausfälle oder Todesfälle berichtet wurden, kamen bei den unpublizierten Fällen doch immerhin 11 endotracheale Intubationen und 4 Todesfälle zusammen. Alle Patienten wurden ohne Anästhesisten mit Propofol sediert. Verglichen zur Literatur ist damit die durch den Endoskopiker geleitete Propofol-Sedierung sicherer als die publizierten Daten für Benzodiazepine und Opioide und vergleichbar zu den publizierten Daten für die Allgemeinanästhesie. Würde man alle Propofol-Anwendungen durch eine Anästhesisten für ca. 300 $ pro Eingriff durchführen lassen, würde allein die

Anästhesie 184 Mio. $ verschlingen zuzüglich evtl. Kosten durch Verlängerung der Untersuchungszeit. Unter der Annahme, dass alle 4 Todesfälle hätten verhindert werden können, wenn ein Anästhesist die Propofol-Sedierung geführt hätte, hätte jedes gewonnene Lebensjahr 5,3 Mio. $ gekostet.



Ein sehr einfaches Schema zur Propofol-Sedierung wurde an über 10.000 Patienten, die sich einer Magenspiegelung unterzogen haben, in Japan angewandt (126). Patienten unter 70 Jahren erhielten alle eine Bolus von 40 mg, Patienten zwischen 70 und 90 Jahren 30 mg und Patienten > 90 Jahre lediglich 20 mg. Ggfs. konnte Propofol bis zu einem Maxiumun von 120 mg nachinjiziert werden. Die Ergebnisse waren ausgesprochen positiv. In 80 % genügte der einmalige Bolus. Eine Maskenbeatmung oder endotracheale Intubation war in keinem Fall notwendig. Jüngere Männer zwischen 40 und 50 Jahren verbrauchten mit gut 50 mg am meisten Substanz. Zum Schluss der Arbeit stellen die Autoren „amüsanterweise" fest, dass knapp 400 Patienten wieder mit dem eigenen Auto in das Büro oder nach Hause fuhren und erfreulicherweise kein Unfallereignis auftrat!

Aus Mannheim kommt eine kleine Serie, die bei Hochrisikopatienten (> 80 Jahre mit Ko-Morbidität; ASA 3 und 4) Propofol vs. einer Kombination von Midazolam und Dolantin untersucht (127). Beide Verfahren waren effektiv, wobei Abfall in der Sauerstoffsättigung und Abfall im Blutdruck nach Propofol signifikant häufiger war. Die Applikation der Substanzen erfolgte wie in der japanischen Studie durch eine eingewiesene Assistenzschwester.

Das aktuelle Positionspapier der amerikanischen Gesellschaft für Endoskopie zu Propofol sei in Anbetracht der Bedeutung des Themas kurz zusammengefasst (**128**):

1. Das Sicherheitsprofil der nicht anästhesiologisch durchgeführten Propofol-Sedierungen ist vergleichbar mit der Standardsedierung,

zumindest bezogen auf die Gastroskopie und Koloskopie. Für die komplexen Eingriffe liegen noch nicht ausreichend Daten vor, um dies ebenfalls zu bestätigen, auch wenn es sehr wahrscheinlich ist.

2. Die Einleitungszeit und Erholungszeit sind geringer im Vergleich zur Standardsedierung; die Patientenzufriedenheit äquivalent oder gering besser als mit der Standardsedierung.

3. Die Propofol-Sedierung ist kosteneffektiver als die Standardsedierung und die anästhesiegeführte Sedierung deutlich kostenträchtiger ohne bewiesenen Benefit für die Patientensicherheit.

4. Training für die Propofol-Anwendung ist Pflicht für alle, die Propofol anwenden. Eine Anwendung durch trainiertes Assistenzpersonal ist zumindest bei Patienten mit geringem Risiko und einfachen Prozeduren ausreichend.

Kommentar: Die aktuellen Daten und die Stellungnahme der amerikanischen Endoskopiegesellschaft stehen in guter Übereinstimmung mit der deutschen Leitlinie aus dem letzten Jahr (Gastro Update 2009; 133). So wertvoll diese Stellungnahmen sind, bleibt bis heute, sowohl im ambulanten wie im stationären Bereich, die Frage unbeantwortet, wer für die entstehenden Mehrkosten aufkommt. Da sich hier noch niemand gefunden hat, ergibt sich natürlich die Frage der Verantwortung für das Organisationsverschulden im Eventualfall. Bei komplexen Eingriffen (z.B. therapeutische ERCP, Doppelballonenteroskopie) und/oder multimorbiden Patienten (ASA 4) wird niemand die Notwendigkeit einer dritten Person für die Sedierung in Frage stellen. Dagegen erscheint mir bei einfachen Eingriffen (z.B. Gastroskopie, Koloskopie) und Patienten ohne bzw. mit mäßigem Risiko (ASA 1 – 3) die Sinnhaftigkeit einer dritten Person mehr als fraglich. Die dritte Person ist theoretisch natürlich von Nutzen, aber bis heute nicht evidenzbelegt. Könnte man bei diesen Eingriffen und Patienten auf die dritte Person verzichten, wäre der niedergelassene Gastroenterologe wirtschaftlich mindestens um 80 – 100 % entlastet, im Krankenhaus wäre der Anteil immerhin noch in einer Größenordnung von 50 % anzusetzen. Während es für die klassische Sedierung gut belegt ist, dass eine dritte Person nicht notwendig ist, müssten entsprechende Studien für Propofol noch generiert werden. In Anbetracht des Kostendruckes im Gesundheitswesen wäre es ausgesprochen wünschenswert, wenn möglichst bald die deutsche Leitlinie modifiziert werden würde und wir bei einem Großteil der Patienten mit gutem Gewissen und juristisch anerkannter Rückendeckung durch eine Leitlinie auf eine dritte Person verzichten können.

Wie wichtig und richtig die Empfehlung der Leitlinie hinsichtlich einer adäquaten Nachsorge (nach Aufwachraum Fitnessüberprüfung) und deren Dokumentation ist, zeigt ein aktueller Rechtsfall (129): Stunden nach einer Endoskopie kam es zu einem Unglück. Die Klinik wurde vom BGH für schuldig befunden, da keine ausreichende Überwachung und Beobachtung erfolgt sei.

Kommentar: Stationäre Patienten insbesondere nach intensiver Sedierung bei komplexen Eingriffen bzw. multimorbide Patienten gehören vor Rückfahrt auf Station in einen Überwachungsraum mit Dokumentation der Fitness bei Rückgabe an die Station.

13.7.4 Antikoagulation und Endoskopie (**130**,131)

Nach 2003 und 2005 kamen im letzten Jahr die aktualisierten Leitlinien der amerikanischen Gesellschaft wieder zur Publikation. Sie unterscheiden sich nicht wirklich von den früheren bzw. der im letzten Jahr publizierten brititschen Leitlinie (Gastro Update 2009; 136), so dass die im letzten Jahr im Handbuch zusammengefassten Empfehlungen weitgehend unverändert übernommen werden können und um die Empfehlungen zu Clopidogrel ± Aspirin erweitert werden (**130**).

Prozedurenrisiko

Interventionen mit hohem Risiko	Interventionen mit niedrigem Risiko
• Polypektomie • Biliäre Sphinkterotomie • Pneumatische Dilatation oder Bougierung • PEG • Endosonographisch geführte Feinnadelpunktion • Laserablation und Koagulation • Varizenbehandlung	• Diagnostisch EGD ± Biopsie Flex. Sigmoidoskopie ± Biopsie Koloskopie ± Biopsie • ERCP ohne Sphinkterotomie • Biliärer / Pankreasstent ohne endoskopische Sphinkterotomie • Endosonographie ohne Feinnadelpunktion • Enteroskopie

Risikobedingungen

Hochrisiko-Faktoren	Niedrigrisiko-Faktoren
• Vorhofflimmern bei Herzklappenerkrankung • Künstliche Mitralklappe • Künstliche Herzklappe mit vorausgegangener Thromboembolie	• Tiefe Venenthrombose • Unkompliziertes oder anfallsartiges nicht mit der Herzklappe in Verbindung stehendes Vorhofflimmern • Bioprothetische Herzklappe • Künstliche Aortenklappe

Cumarinderivate (z.B. Warfarin)		
Prozedurenrisiko	Risikobedingung	
	Hoch	Niedrig
Hoch	Absetzen von Warfarin 3 – 5 Tage vor der Intervention. Heparingabe, wenn INR unter dem therapeutischen Wert ist.	Absetzen von Warfarin 3 – 5 Tage vor der Intervention. Wiedereinnahme von Warfarin nach Intervention.
Niedrig	Keine Veränderung der Antikoagulation. Verschiebung ausgewählter Prozeduren, solange INR oberhalb des therpeutischen Bereiches ist.	

Einsatz von Aspirin und NSAID

Bei nicht bestehenden präexistenten Blutgerinnungsstörungen können alle diagnostischen und therapeutischen Eingriffe bei Patienten, die Aspirin oder nicht-steriodale Antiphlogistika (NSAID) einnehmen, durchgeführt werden.

Niedermolekulares Heparin

Prozedurenrisiko	
Hoch	Absetzen mindestens 8 h vorher
Niedrig	∅

Endoskopie und Thrombozytenaggregationshemmer

Guideline BSG 2008; Guideline ASGE 2009

Low-risk Prozeduren:

Diagnostische Endoskopie mit oder ohne PE,
Stenting Gallenwege/Pankreas,
diagnostische EUS

↓

Clopidogrel fortsetzen

Endoskopie und Thrombozytenaggregationshemmer

Guideline BSG 2008; Guideline ASGE 2009

High-risk Prozeduren:

Polypektomie, ERCP mit Spinkterotomie, ER, Dilatationen,
Varizentherapie, PEG, EUS + FNA

Low-risk Situation	High-risk Situation
KHK ohne Stent Zerebrovaskuläre Erkrankung PAVK	KHK mit Stent
↓	↓
Clopidogrel 7 Tage vor Endoskopie pausieren, ASS fortsetzen oder ggf. beginnen	Clopidogrel 7 Tage vor Endoskopie pausieren, wenn: Drug-eluting Stent > 12 Monate* Bare metal Stent > 1 Monat ASS fortsetzen 1 Tag nach Eingriff Clopidogrel fortsetzen

*> 6 Monate bei dringendem Eingriff (Evidenzgrad IV)

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

Ergänzend hierzu kommt eine Stellungnahme des amerikanischen College of Cardiology und des amerikanischen College of Gastroenterology zum Management von Thrombozytenaggregationshemmern bei koronarer Herzkrankheit und elektiven endoskopischen Prozeduren (131). Im ersten Teil des Statements der Gesellschaften wird darauf eingegangen, welche Rolle die Plättchenantagonisten bei den verschiedenen Aspekten der koronaren Herzkrankheit haben (STEMI, NSTEMI, PCI and Stenting, stabilie koronare Herzkrankheit). Im zweiten Teil wird dargestellt, wie hoch das Risiko von gravierenden Ereignissen nach Absetzen der Thrombozytenaggregations-hemmer ist. Eine Bridging-Behandlung mit dem Glykoprotein 2b/3a Rezeptorantagonist könnte effektiv sein, ist aber durch Studien nicht belegt. Sollten die Plättchenantagonisten vor einem Eingriff abgesetzt worden sein, sollte man sie so bald wie möglich wieder ansetzen und eine Loading Dose für Clopidogrel von 300 mg anwenden.

13.7.5 **Endokarditisprophylaxe** (**132**,133)

Nachdem die American Heart Assiciation 2007 die bisher übliche Endokarditsprophylaxe für kardiale Risikopatienten aufgegeben hat und nicht mehr empfiehlt, kommt auch die britische Gesellschaft für Gastroenterologie in ihren aktuellen Guidelines zu den gleichen Empfehlungen (**132**). Zwischen-zeitlich hatte sich auch Herr Rosien als Beauftragter durch die Sektion Endoskopie den amerikanischen Leitlinien angeschlossen (133).

Kommentar: Leitliniengerecht ist eine Antibiotikaprophylaxe bei kardialen Hochrisikopatienten (durchgemachte Endokarditis, kongenitaler Herzfehler, Herztransplantierte mit Valvulopathie und Klappenträger) nicht mehr erforderlich.

Aber: Auch die britische Leitlinie sagt, die Tatsache, dass es keine Studienbelege für die Notwendigkeit einer Antibiotikaprophylaxe gibt, schließt noch lange nicht aus, dass gastrointestinale Endoskopien kein Risiko für entsprechende Patienten darstellen. Man sollte bei der Frage Antibiotikaprophylaxe individuell vorgehen und insbesondere bei Koloskopien und interventioneller Endoskopie im Einzelfall zur Antibiotikaprophylaxe greifen.

Unabhängig davon ist natürlich klar, dass bei Cholangitis, Varizenblutung, Pankreaspseudozysten, primär sklerosierender Cholangitis und PEG eine antibiotische Abdeckung peri-operativ sinnvoll ist.

13.7.6 **Varia** (134-137)

Der „Wiesbadener Zügel" wurde im letzten Jahr vorgestellt (134). Er verhindert die Dislokation von nasoenteralen Sonden insbesondere bei Intensivpatienten effektiv. Komplikationen wurden bisher nicht beobachtet. Erwähnenswert ist, dass die Idee nicht neu ist, sondern bereits schon vor 20 Jahren sowohl in Deutschland wie unlängst auch im europäischen Ausland mitgeteilt wurde, aber bisher noch nicht so richtig bekannt ist.

Auch bei kompletter Desintegration einer chirurgisch angelegten Anastomose, (z. B. nach Gastrektomie) scheint es in ausgewählten Fällen möglich, durch

einen gecoverten Stent eine Sekundärheilung zu erreichen. Eine kleine Fallserie weist darauf hin, dass die die Situation nicht hoffnungslos ist (135).

In China wird nochmals die Frage aufgegriffen, ob Live-Demonstrationen für Patienten weniger erfolgreich und gefährlicher sind als die Durchführung im Routinebetrieb. Immerhin haben die chinesischen Kollegen 36 Live-Konferenzen, bei denen insgesamt über 400 Patienten involviert waren, und die in 14 verschiedenen Endoskopiezentren erfolgten, retrospektiv analysiert. Die Komplikationsrate der ERCP in der Live-Demonstration war mit 10 % nicht signifikant different zum Routinebetrieb (8 %). Allerdings war die Erfolgsrate in der Live-Demonstration signifikant geringer. Unterschiede zwischen den Gast-Endoskopikern und lokalen Endoskopikern fanden sich nicht (136).

Fluggesellschaften überbuchen mit einem fein ausgeklügelten System ihre Flüge regelmäßig, um „No Shows" auszugleichen und ihre Flugzeuge möglichst komplett besetzt fliegen zu lassen. Das wäre natürlich für die Endoskopie ebenfalls wünschenswert, da immer wieder Lücken durch „No Shows" entstehen und andererseits Patienten verschoben werden müssen oder auf eine Warteliste kommen. Der bekannte deutsch-amerikanische „Gastro-Rechner" Amnon Sonnenberg hat hierzu eine ganz einfache Formel entwickelt, die ich allen, die nach Wiesbaden oder Berlin zum Gastro Update kommen, vorstellen und im Detail erläutern werde (137).

Kommentar: Machen Sie Ihre Endoskopieplanung ökonomischer mit gezielter Überbuchung!

13.8 Literatur

Ösophagus

1. Cheung J, Soo I, Ma M et al. Urgent vs. non-urgent endoscopy in stable acute variceal bleeding. Am J Gastroenterol 2009;104:1125-1129.

2. Abid S, Jafri W, Abbas Z et al. Terlipressin vs. Octreotide in bleeding esophageal varices as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2009;104:617-623.

3. Lo GH, Chen WC, Tsay FW et al. Low-dose terlipressin plus banding ligation versus low-dose terlipressin alone in the prevention of very early rebleeding of oesophageal varices. Gut 2009;58:1275-1280.

4a. Raipati M, Katragadda S, Zarling E et al. Pharmacotherapy plus endoscopic intervention is mor effective than pharmacotherapy or endoscopy alone in a secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Gastrointest Endosc 2009;70:658-64.

4b. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J et al. Meta-analysis: combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. Ann Intern Med 2008;149:109-122.

5. **Kumar A, Kumar S, Sarin KS et al. Addition of Propranolol and Isosorbide Mononitrate to endoscopic variceal ligation does not reduce variceal rebleeding incidence. Gastroenterology 2009;137:892-901.**

6. Fock KM, Teo EK, Law NM et al. The utility of narrow band imaging in improving the endoscopic diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2009;7:54-59.

7. Riddell RH, Odze RD. Definition of barrett's esophagus: Time for a rethink – Is intestinal metaplasia dead? Am J Gastroenterol 2009;104:2588-2594.

8. Abrams JA, Kapel R, Lightdate CJ et al. Adherence to biopsy guidelines for barrett's esophagus surveillance in the community setting in the United States. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2009;7:736-742.

9. Ngamruengphong S, Sharma VK, Das A. Diagnostic yield of methylene blue chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasis and dysplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2009;69:1021-8.

10. Dunbar KB, Okolo P, Montgomery E, Canto MI. Confocal laser endomicroscopy in Barrett's esophagus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: a prospective, randomized, double-blind, controlled crossover trial. Gastrointest Endosc 2009;70:645-54.

11a. Pouw RE, Gondrie JJ, Bergman JJ et al. Properties of the neosquamous epithelium after radiofrequency ablation of barrett's esophagus containing neoplasia. Am J Gastroenterol 2009;104:1366-1373.

11b. Beaumont H, Boeckxstaens GE et al. Stepwise radiofrequency ablation of Barrett's esophagus preserves esophageal inner diameter, compliance, and motility. Endoscopy 2009;41: 2-8.

12. Chennat J, Ross AS, Waxman I et al. Advanced pathology under squamour epithelium on initial EMR specimens in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma: implications for surveillance and endotherapy management. Gastrointest Endosc 2009;70:417-421.

13. Inadomi JM, Somsouk M, Madanick RD, Thomas JP, Shaheen NJ. A cost-utility analysis of ablative therapy for Barrett's esophagus. Gastroenterology 2009;136:2101-2114.

14. Das a, Wells C, Sharma VK et al. An economic analysis of endoscopic ablative therapy for management of nondysplastic Barrett's esophagus. Endoscopy 2009;41:400-408.

15. **Shaheen NJ, Sharma P, Lightdale CJ et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. N Eng J Med 2009;360:2277-88.**

16a. Wang VS, Hornick JL, Poneros JM et al. Low prevalence of submucosal invasive carcinoma at esophagectomy for high-grade dysplasia or intramucosal adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a 20-year experience. Gastrointest Endosc 2009;69:777-83.

16b. Konda VJ, Ross AS, Ferguson MK et al. Is the risk of concomitant invasive esophageal cancer in high-grade dysplasia in Barrett's esophagus overestimated? Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:159-64.

17. Dumot JA, Vargo JJ, Rice TW et al. An open-label, prospective trial of cryospray ablation for Barrett's esophagus high-grade dysplasia and early esophageal cancer in high-risk patients. Gastrointest Endosc 2009;70:635-44.

18. Chennat J, Konda VJA, Ross AS et al.Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: An effective treatment..... Am J Gastroenterol 2009;104:2684-2692.

19. Prasad GA, Wu TT, Wang KK et al. Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Gastroenterology 2009;137:815-823.

20. Liu H, Li YQ, Zhang TG et al. Confical laser endomicroscopy for superficial esophageal squamous cell carcinoma. Endoscopy 2009;41:99-106.

21. Ono S, Fujishiro M, Omata M et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection ..... Gastrointest Endosc 2009;70:860-6.

22. Eloubeidi MA, Lopes TL. Novel removable internally fully covered self-expanding metal esophageal stent: feasibility .... Am J Gastroenterol 2009;104:1374-81.

23. Uitdehaag MJ, Hooft van JE, Siersema PD et al. A fully covered stent (Alimaxx-E) for the palliation ..... Gastrointest Endosc 2009;70:1082-9.

24. Guo JH, Teng GJ, Li GZ et al. Self-expandable esophageal stent loaded with 125I seeds: initial .... Radiology 1008;247:574-81.

25. Leers JM, Vivaldy C, Metzger R et al. Endoscopic therapy for esophageal perforation anastomotic leak .... Surgical Endoscopy 2009;23: 2258-62.

26. Hordijk ML, Hooft van JE, Kuipers EJ et al. A randomized comparison of electrocautery incision with .... Gastrointest Endosc 2009;70:849-55.

27. Bajbouj M, Becker V, Meining A et al. Argon plasma coagulation of cervical heterotopic gastric mucosa as an alternative treatment for globus sensations. Gastroenterology 2009;137:440-444.

Magen

28. Müller-Gerbes, D, Dormann AJ, Aymaz S. Management bei Buried-Bumper-Syndrom: neue endoskopische minimalinvasive Push-Methode. Z Gastroenterol 2009;47:1145-1148.

29. Shaheen AAM, Kaplan GG, Myers RP. Weekend vs. weekday admission and mortality ..... Clinical Gastroenterol and Hepatol 2009;7:303-310.

30. Sung JJY, Barkun A, Lind T et al. Intravenous esomeprazole for prevention of .... Ann Intern Med.2009;150:455-464.

31. Loffroy R, Guiu B, Krause D et al. Arterial embolotherapy for endoscopically unmanageable ..... Clinical Gastroenterol and Hepatol 2009;7:515-523.

32. Toyoizumi H, Kaise M, Tajiri H et al. Ultrathin endoscopy vs. high-resolution ..... Gastrointest Endosc 2009;70:240-5.

33. Kunisaki C, Takahashi M, Nakano A et al. Risk factors for lymph node metastasis in histologically poorly differentiated type early gastric cancer. Endoscopy 2009;41: 498-503.

34. Isomoto H, Ymaguchi N, Kohno S et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. Gut 2009;58:331-336.

35. Chung IK, Lee JH, Seol SY et al. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection. Gastrointest Endosc 2009;69:1228-35.

36. Probst A, Golger D, Arnholdt H, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas ..... Clinical Gastroenterol And Hepatol 2009;7:149-155.

37. Manner H, Rabenstein T, Ell C et al. Long-term results of endoscopic resection in early gastric cancer: The Western experience. Am J Gastroenterol 2009;104:566-73.

38. Horimatsu T, Yano T, Kaneko K et al. Complete resection of alpha-fetoprotein-producing early gastric cancer by using endoscopic submucosal dissection. Gastrointest Endosc 2009;69:565-66.

39. Gotada T, Oda I, Kakizoe T et al. Prospective clinical trial of magnetic-anchor-guided endoscopic ..... Gastrointest Endosc 2009;69:10-5.

40. Hooft van JE, Uitdehaag MJ, Fockens P et al. Efficacy and safety of the new WallFlex enteral stent in .... Gastrointest Endosc 2009;69:1059-66.

41. Piesman M, Kozarek RA, Carr-Locke DL et al. Improved oral intake after palliative duodenal stenting for ..... Am J Gastroenterol 2009 ;104 :2404-2411.

42. Dastis SN, Deviere FJ, Dumonceau JM et al. Intragastric falloon for weight loss : results in 100 individuals followed for at least 2.5 years. Endoscopy 2009;41: 575-580.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

Galle

43. Pohl J, May A, Ascmoneit I, Ell C. Double-balloon endoscopy for..... Z Gastroenterol 2009 ;47 :215-219.

44. Mönkemüller K, Fry LC, Malfertheiner P et al. ERCP with the double balloon enteroscope in ..... Surgical Endoscopy 2009;23:1961-1967.

45. Shimatani M, Okazaki K et al. Effective "short" double-balloon enteroscope for diagnostic and therapeutic ERCP in patients with altered gastrointestinal anatomy: a large case series. Endoscopy 2009;41: 849-854.

46. De Tejada AH, Calleja JL et al. Double-guidewire technique for difficult .... Gastrointest Endosc 2009;70:700-9.

47. Maple J, Keswani RN, Edmundowicz SA et al. Carbon dioxide insufflation during ERCP ..... Gastrointest Endosc 2009 ;70 :278-83.

48. Moon JH, Ko BM, Shim CS et al. Intraductal balloon-guided direct peroral cholangioscopy with an ultraslim upper endoscope. Gastrointest Endosc 2009;70:297-302.

49. Moon JH, Ko BM, Shim CS et al. Direct peroral cholangioscopy using ..... Am J Gastroenterol 2009;104:2729-2733.

50. Draganov PV, Kowalczyk L, Forsmark CE. Prospective trial comparing sold-state catheter..... Gastrointest Endosc 2009;70:92-5.

51. Cheon YK, Cho YD, Shim CS et al. Effects of vardenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor ..... Gastrointest Endosc 2009;69:1111-6.

52. Cennamo V, Fuccio L, Bazzoli F et al. Timing of precut procedure does not influence success rate..... Gastrointest Endosc 2009;69:473-9.

53. Manes G, Di Giorgio P, Porro GB et al. An analysis of the factors associated with .... Am J Gastroenterol 2009;104:2412-2417.

54. Wehrmann T, Martchenko K, Riphaus A. Catheter probe extraductal ultrasonography vs. conventional endoscopic ultrasonography ..... Endoscopy 2009;41:133-137.

55. Artifon EL, Kumar A, Bhutani MS et al. Prospective randomized trial of EUS vs. ERCP-guided common bile duct stone removal: an interim report. Gastrointest Endosc 2009;69:238-43.

56. Jeong S, Ki SH, Kim YS et al. Endoscopic large-balloon sphincteroplasty without preceding sphincterotomy ... Gastrointest Endosc 2009;70:915-22.

57. Itoi T, Moriyasu F et al. Endoscopic sphincterotomy combined with large balloon dilation .... Am J Gastroenterol 2009;104:560-565.

58. Mahajan A, Ho H, Kahaleh M et al. Terporary placement of fully covered self-expandable metal stents.... Gastrointest Endosc 2009;70:303-9.

59. Behm B, Clarke BW, Kahaleh M et al. Partially covered self-expandable metallic stents .... Endoscopy 2009;41: 547-551.

60. Fujita JHN, Noda Y, Kanno Y et al. Endosonography-guided biliary drainage in cases with difficult transpapillary endoscopic biliary drainage. Digestive Endoscopy 2009;21:239-244.

61. Maranki J, Arslan HB, Kahaleh M et al. EUS-guided cholangiography.... Endoscopy 2009;41: 532-538.

62. Loew BJ, Howell DA, Schumacher BM et al. Comprarative performance of uncoated, self-expanding metal biliary stents ... Gastrointest Endosc 2009;70:445-53.

63. Yang KY, Ryu JK, Yoon YB et al. A comparison of the Niti-D biliary uncovered stent.... Gastrointest Endosc 2009;70:45-51.

64. Liu Y, Lu Z, Li Z et al. Intraluminal implantation of radioactive stents ... Gastrointest Endosc 2009;69:1067-73.

Pankreas

65. Irani S, Arai A, Kozarek RA et al. Papillectomy for ampullary neoplasm: results of a single referral center over a 10-year period. Gastrointest Endosc 2009;70:923-32.

66. Lee TH, Park DH, Kim SJ et al. Can wire-guided cannulation prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized trial. Gastrointest Endosc 2009;69:444-9.

67. Lawrence C, Romagnuolo J, Hawes RH et al. Post-ERCP pancreatitis rates do not differ between needle-knife and ..... Gastrointest Endosc 2009;69:1271-5.

68. **Gardner TB, Chahal P, Baron TH et al. A comparison of direct endoscopic necrosectomy with transmural endoscopic drainage for the treatment of walled-off pancreatic necrosis. Gastrointest Endosc 2009;69:1085-94.**

68a **Seifert H, Biermer M, Schmitt W et al. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up. Gut 2009; 58: 1260-6.**

69. Park DH et al. EUS-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts. Endoscopy 2009;41: 842-848.

70. **Van Santvoort HC et al. Early endoscopic retrograde cholaniopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis. Ann Surg 2009;250:68-75.**

71. LeBlanc JK et al. A prospective randomized trial of 1 vs. 2 injections during EUS-guided celiac plexus block for chronic pancreatitis pain. Gastrointest Endosc 2009;69:835-42.

72. Sahai AV et al. Central vs. bilateral endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block or neurolysis..... Am J Gastroenterol 2009;104:326-329.

73. O'Toole TM, Schmulewitz N. Complication rates of EUS-guided celiac plexus blockade an neurolysis.... Endoscopy 2009;41: 593-597.

74. Iglesias-Garcia J et al. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses. Gastrointest Endosc 2009;70:1101-8.

75. Thomas T et al. Efficacy, safety, and predictive factors for a positive yield of EUS-guided trucut biopsy..... Am J Gastroenterol 2009 ;104 :584-591.

76. Siddiqui UD et al. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses..... Gastrointest Endosc 2009;70:1093-7.

Dünndarm

77. Bandorski D et al.Capsule endoscopy and ICDs.... Endoscopy 2009;41: 457-461.

78. Bang S et al.First clinical trial of the "MiRo" capsule endoscope by using a novel transmission technology.... Gastrointest Endosc 2009;69:253-9.

79. Riphaus A et al. Capsule endoscopy interpretation.... Z Gastroenterol 2009 ;47 :273-276.

80. **Li X et al. VCE for prediction of DBE insertion route. Endoscopy 2009;41: 762-766.**

81. Plum N et al. Small-bowel diagnosis in .... Z Gastroenterol 2009;47:339-346.

82. Gerson LB et al. Complications associated with double balloon enteroscopy at nine US centers. Clin Gastroenterol and Hepatol 2009;7:1177-1182.

83. Mitsui K et al. Role of double-balloon endoscopy in the diagnosis of small-bowel tumors.... Gastrointest Endosc 2009 ;70 :498-504.

84. Reddy RM et al. Diagnostic yield and therapeutic impact of single-balloon enteroscopy.... J Gastroenterol Hepatol 2009;10:1631-8.

85. **May A, Färber M, Ell C et al. Prospective multicenter trial comparing push-and-pull enteroscopy with the single- and double-balloon techniques in patients with small bowel disorders. Am J Gastroenterol doi:10.1038/ajg.2009.712.**

86. Vecsei AKW, Graf UB, Vogelsang H. Follow-up of adult celiat patients: which noninvasive test reflects mucosal status?.... Endoscopy 2009;41: 123-128.

87. Bojarski C et al. Diagnosis of GvHD by endomicroscopy .... Endoscopy 2009;41: 433-438.

88. Sun S et al. EUS-assisted band ligation of small duodenal stromal tumors and follow-up by EUS. Gastrointest Endosc 2009;69:492-6.

Kolon

89. Fröhlich E, Muller R, Leiß O. Effekt der Qualitätsvereinbarung .... Z Gastroenterol 2009;47:1137-1144.

90. **Crispin A et al. Quality and complications in outpatient colonoscopy... Endoscopy 2009;41: 1018-1025.**

91. Singh H, Penfold RB, Moffatt M et al. Colonoscopy and its complications across a Canadian regional health authority. Gastrointest Endosc 2009;69:665-71.

92. Arora G, Mannalithara A, Triadafilopoulos G et al. Risk of perforation from a colonoscopy in adults: a large population-based study. Gastrointest Endosc 2009; 69:654-64.

93. Warren JL, Klabunde CN, Ransohoff DF et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the medicare population. Ann Intern Med 2009;150:849-857.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

94. Panteris V, Haringsma J, Kuipers EJ. Colonoscopy perforation rate, mechanisms and outcome.... Endoscopy 2009;41: 941-951.

95. Harada Y, Hirasawa D, Iwai W et al. Impact of transparent hood on the performance of total colonoscopy : a randomized controlled trial. Gastrointest Endosc 2009 ;69 :637-44.

96. Lee YT, Lai LH, Chan FKL et al. Efficacy of cap-assisted colonoscopy In comparison with regular colonoscopy: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2009; 104:41-46.

97. Lee LH, Eun CS, Kim SY et al. Significance of colonoscope length in cecal insertion time. Gastrointest Endosc 2009;69:503-8.

98. Leung JW, Mann SK, Leung FW et al. A randomized, controlled comparison of warm water infusion in lieu of air insufflation vs. air insufflation for aiding colonoscopy insertion... Gastrointest Endosc 2009;70:505-10.

99. Leung FW, Aharonian HS, Jackson G. Impact of a novel water method on scheduled unsedated colonoscopy in U.S. veterans. Gastrointest Endosc 2009 ;69 :546-550.

100. Di Palma JA, Cleveland M et al. A randomized clinical study evaluating the safety and eficacy of a new, reduced-volume, oral sulfate colon-cleansing preparation for colonoscopy. Am J Gastroenterol 2009 ;104 :2275-2284.

101. Khashab MA, Pickhardt PJ, Kim DH, Rex DK. Colorectal anatomy in adults at computed tomography colonography : .... Endoscopy 2009;41: 674-678.

102. Gossum AV, Navas-Munoz M, Deviere J et al. Capsule endoscopy vs. colonoscopy for the detection of polyps and cancer. N Engl J Med 2009;361:264-70.

103. Chan MC, Cohen H, Spiegel BMR. Fewer polyps detected by colonoscopy as the day progresses at a veteran's administration teaching hospital. Clin Gastroenterol and Hepatol 2009;7:1217-1223.

104. Sanaka MR, Deepinder F, Burke CA et al. Adenomas are detected more often in morning than in afternoon colonoscopy. Am J Gastroenterol 2009;104:1659-1664.

105. Rastogi A, Keighley J, Sharma P et al. High accuracy of NBI without magnification for the real-time characterization of poly histology .... Am J Gastroenterol 2009 ;104 :2422-2430.

106. Togashi K, Osawa H, Horie H et al. A comparison of conventional endoscopy, chromoendoscopy and optimal-band imaging system for the differentiation of neoplastic and non-neoplastic colonic polyps. Gastrointest Endosc 2009;69:734-41.

107. Rastogi A, Pondugula K, Sharma P et al. Recognition of surface mucosal and vascular patterns of colon polyps by using NBI ... Gastrointest Endosc 2009;69:716-22.

108. Van den Broek F, Fockens P, Dekker E et al. Clinical evaluation of endoscopic trimodal imaging fort he detection and differentiation of colonic polyps. Clin Gastroenterol and Hepatol 2009;7:288-295.

109. Boparai KS, Van den Broek, Dekker E et al. Hyperplastic polyposis syndrome: a pilot study for the differentiation of polyps by using high-resolution endoscopy ... Gastrointest Endosc 2009;70:947-55.

110. Pohl J, Lotterer E, Ell C. Computed virtual chromoendoscopy vs. standard colonoscopy with targeted indigocarmine chromoscopy: a randomised multicentre trial. Gut 2009;58:73-78.

111. Adler A, Aschenbeck J, Rösch T et al. Narrow-band vs. white-light high definition television endoscopic imaging for screening colonoscopy. Gastroenterology 2009;136:410-416.

112. Paggi S, Radaelli F, Terruzzi V et al. The impact of NBI in screening colonoscopy: a randomized controlled trial. Clin Gastroenterol and Hepatol 2009;7:1049-1054.

113. Hüneburg R et al. chromocolonoscopy for HNPCC surveillance... Endoscopy 2009;41:316-322.

114. Yoshida N, Wakabayashi N, Toshikawa T et al. ESD for colorectal tumors: technical difficulties and rate of perforation.. Endoscopy 2009;41: 758-761.

115. Isomoto H et al. ESD for colorectal epithelial neoplasms, and clinical outcomes... Endoscopy 2009;41: 679-683.

116. Khashab M, Eid E, Rex DK et al. Incidence and predictors of "late" recurrences after endoscopic piecemeal resection of large sessile adenomas. Gastrointest Endosc 2009;70:344-9.

117. Pattullo v, bourke MJ, Co J et al Suction pseudopolyp technique for removal of nonpolypoid colorectal lesions... Endoscopy 2009;41: 1032-1037.

118. Quallick MR, Brown WR. Rectal perforation during colonoscopic retroflexion: a large, prospective experience in an academic center. Gastrointest Endosc 2009;69:960-963.

Varia

119. Eloubeidi MA et al. Cervical esophageal perforations at the time of endoscopic ultrasound: .... Am J Gastroenterol 2009;104:53-56.

120. Repici A et al. Clinical experience with a new endoscopic over-the-scope clip system for use in the GI tract. Digestive and Liver Disease 2009;41:406-410.

121. Wiegand N et al. Endoscopic position control of nasoenteral feeding tubes by transnasal re-endoscopy: ... Am J Gastroenterol 2009;104:1271-1276.

122. Kanno Y et al. Long-tube insertion with the ropeway method facilitated by a guidewire placed ba transnasal ultrathin endoscopy for bowel obstruction :... Gastrointest Endosc 2009;69:1363-1368.

123. Lee YC et al. Transnasal endoscopy with NBI and lugol staining to screen patient with head and neck cancer.... Gastrointest Endosc 2009;69:408-17.

124. Zornig C et al. Transvaginal NOTES hybrid cholecystectomy : feasibility results... Endoscopy 2009;41: 391-394.

125. Rex DK, Deenadayalu VP et al. Endoscopist-directed administration of propofol: a worldwide safety experience. Gastroenterology 2009;137:1229-37.

126. Horiuchi A, Nakayama Y, Tanaka T et al. Low-dose propofol sedation for diagnostic esophagogastroduodenoscopy: results in 10,662 adults. Am J Gastroenterol 2009;104:1650-1655.

127. Schilling D et al. NAPS during endoscopy in octogenarians.... Endoscopy 2009;41: 295-298.

128. Position statement : nonanestesiologist administration of propofol for GI endoscopy. Gastrointest Endosc 2009;70:1053-1059.

129. Rösch W, Ruhl W. Sedierung – eine unendliche Geschichte. Endo heute 2009;22:185-187.

130. Guideline: Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 2009;70:1060-1070.

131. Becker RC, Scheiman J, Quigley MM et al. Management of platelet-directed pharmacotherpy in patients with atherosclerotic coronary artery disease.... Am J Gastroenterol 2009;104:2903-2917.

132. Allison MC, Sandoe JAT, Elllott TSJ et al. Antlbiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy. Gut 2009 ;58 :869-880.

133. Rosien U. Empfehlungen zur Antibiotikaprophylaxe... Z Gastroenterol 2009;47:237-239.

134. Manner H, Pech O, Ell C et al. The Wiesbaden rein for feeding tube fixation... Endoscopy 2009;41: 377-379.

135. Amrani L, Menard C, Grimaud JC et al. From iatrogenic digestive perforation to complete anastomotic disunion: ... Gastrointest Endosc 2009;69:1282-7.

136. Liao Z, Li ZS, Chao WSC et al. How safe and successful are live demonstrations of therapeutic ERCP? A large multicenter study. Am J Gastroenterol 2009;104:47-52.

137. Sonnenberg A. How to overbook procedures in the endoscopic unit. Gastrointest Endosc 2009;69:710-5.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

Prof. Dr. Thomas Berg



Universitätsklinikum Leipzig AöR
Klinik und Poliklinik für
Gastroenterologie & Rheumatologie
Sektion Hepatologie

Liebigstr. 20
04103 Leipzig

thomas.berg@medizin.uni-leipzig.de
Tel.: +49 (341) 97-12331

Hepatologie (I)

- Fulminantes Leberversagen
- Virushepatitis
- Autoimmunhepatitis
- Primäre biliäre Zirrhose
- Alkoholische Lebererkrankung

14 HEPATOLOGIE (I)

14.1 Fulminantes Leberversagen (FHF)
14.1.1 N-Acetylcystein auch bei nicht-Paracetamol-induziertem akuten Leberversagen?
14.1.2 Pharmakokinetik von Paracetamol-Protein-Addukten bei Patienten mit Paracetamol-induzierten akuten Leberversagen
14.1.3 L-Ornithin-Aspartat bei akutem Leberversagen
14.1.4 Effekt der Kombinationstherapie bestehend aus L-Ornithin und Phenylacetat für die Prävention der intraktraniellen Hypertension (ICP) bei Schweinen
14.1.5 CT-basierte Lebervolumetrie als Prognosemarker des akuten Leberversagens
14.1.6 Screening auf M. Wilson bei Patienten mit akutem Leberversagen: ein Vergleich der diagnostischen Tests

14.2 Hepatitis-A-Virus (HAV)-Infektion
14.2.1 Hepatitis-Epidemiologie

14.3 Hepatitis-E-Virus (HEV)-Infektion
14.3.1 Hepatitis-E-Virus (HEV) Seroprävalenz in den USA
14.3.2 Hepatitis-E-Virus (HEV)-Infektionen in Wildschweinpopulationen aus Ost- und West-Deutschland
14.3.3 Vertikale HCV Transmission
14.3.4 Chronisch-rezidivierende HEV-Infektion nach allogener Stammzellen-transplantation

14.4 Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion
14.4.1 Neue Leitlinien
14.4.2 Abnahme der Zahl der Patienten mit dekompensierter HBV-Cirrhose auf der Lebertransplantations-Warteliste in den USA
14.4.3 Therapie der schweren akuten Hepatitis B mit Lamivudin
14.4.4 HBV-Reaktivierung unter Rituximab
14.4.5 Risiko und Prävention der perinatalen HBV-Transmission
14.4.6 Langzeit-Effektivität von Peg-Interferon-alpha-2a bei chronischer HBeAg-negativer Hepatitis B
14.4.7 Prädiktion einer anhaltenden Response auf eine Peg-Interferon-apha-2a-Therapie bei chronischer HBeAg-negativer Hepatitis B
14.4.8 Prädiktion einer anhaltenden Response auf eine Peg-Interferon-apha-2a-Therapie bei chronischer HBeAg-positiver Hepatitis B
14.4.9 Effektivität und Sicherheit von Tenofovir bei vorbehandelten Patienten mit Lamivudin- und/oder Adefovir (ADV)-Resistenz
14.4.10 Risiko einer Laktat-Azidose durch Entecavir bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung
14.4.11 Nierenfunktionsstörungen unter Langzeit-Adefovir (ADV)-Therapie
14.4.12 Risiko der Entecavir-Resistenzentwicklung über 5 Jahre
14.4.13 Risiko eines virologischen und biochemischen Rebounds nach Absetzen der Lamivudin-Therapie nach Induktion einer HBeAg-Serokonversion
14.4.14 Wirksamkeit der Peg-IFNa-2a plus Ribavirin-Kombinationstherapie bei HBV-HCV Koinfektion

14.5 Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion
14.5.1 30 Jahre HDV

14.5.2 Verlauf und Langzeitkomplikationen der Hepatitis Delta: Eine Follow-up Studie über 28 Jahre

14.6 Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion
14.6.1 Sollten HCV-infizierte Patienten mit normalen Transaminasen antiviral behandelt werden?
14.6.2 Therapie-Individualisierung bei chronischer HCV-Infektion
14.6.3 Neue Leitlinie zum Management der HCV-Infektion (Publikation in Vorbereitung)
14.6.4 „Head to Head" Studien Peg-IFNa-2a vs. Peg-IFNa-2b
14.6.5 Steigerung der SVR-Raten bei Kombinationstherapie durch den Einsatz von Erythropoeitin
14.6.6 Bedeutung der Suppression der Hepatitis-C-Virämie für klinische Endpunkte im Langzeitverlauf: Ergebnisse der HALT-C-Studie
14.6.7 Re-Therapie bei (Peg)-Interferon-Ribavirin-Nonrespondern (EPIC und REPEAT-Studie)
14.6.8 Silibinin ist ein potenter Hemmstoff der HCV-Polymerase
14.6.9 Phase-III-Studien für Albumin-gekoppeltes Interferon (Albinterferon; Joulferon) abgeschlossen (ACHIVE-1 und -2 Studie): Zulassung erwartet
14.6.10 Neue Substanzen zur Therapie der HCV-Ryp-Infektion: empfohlene Übersichten
14.6.11 Telaprevir Phase-II-Studien zur Therapie der chronischen Hepatitis C (PROVE 1 and PROVE 2)
14.6.12 Nitazoxanide zur Therapie der chronischen Hepatitis C
14.6.13 Genom-weite Assoziationsstudien bei HCV-Infektion: Susceptibilität der HCV-Infektion und Therapieresponse abhängig von genetischen Varianten im IL28B (Interfon Lamda)-Gen

14.7 Alkoholische Lebererkrankung
14.7.1 Therapie der Alkoholhepatitis mit anti-TNFa-Antikörper Infliximab
14.7.2 Therapie der Alkoholhepatitis mit Pentoxifyllin vs. Steroide. Eine randomisierte Studie
14.7.3 Bedeutung von Infektionen bei Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis und Steroidtherapie
14.7.4 Assoziation von Varianten im PNPLA3-Gen und der alkoholischen Lebererkrankung

14.8 Primär biliäre Cirrhose (PBC)
14.8.1 PBC: Erste Genom-weite Assoziationsstudie
14.8.2 Spielen transiente Umweltfaktoren für die Entstehung der PBC eine Rolle? Evidenz von Raum-Zeit-Cluster-Analysen
14.8.3 Die Prognose der PBC ist in allen Stadien von der biochemischen Response auf Ursodeoxycholsäure (UDCA) abhängig
14.8.4 M2-ELISA-negative PBC – Autoantikörperspektrum

14.9 Autoimmune Hepatitis (AiH)
14.9.1 Wertigkeit des einfachen Diagnose-Scores für die autoimmune Hepatitis?
14.9.2 Mycofenolat Mofetil (MMF) bei autoimmuner Hepatitis
14.9.3 IgG4-assoziierte Hepatopathie oder autoimmune Hepatitis

14.10 Literatur

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

14.1 Fulminantes Leberversagen (FHF)

Einige empfehlenswerte Übersichtsartikel zum Management von Patienten mit akutem Leberversagen auf der Intensivstation, der Koagulopathie sowie zum Stellenwert der therapeutischen Hypothermie wurden 2009 publiziert (1,2,3,4).

14.1.1 N-Acetylcystein auch bei nicht-Paracetamol-induziertem akuten Leberversagen?

(**5**) Im Rahmen dieser prospektiven, doppelblinden, randomisierten Studie wurden Patienten mit Nicht-Paracetamol-induziertem akutem Leberversagen entweder mit N-Acetylcystein- oder Placebo- (Dextrose-)Infusionen für 72 Stunden behandelt. Es erfolgte eine Stratifikation nach Zentrum und Stadium der hepatischen Enzephalopathie. Insgesamt wurden 173 Patienten behandelt, 81 Patienten erhielten N-Acetylcystein und 90 Patienten Placebo. Das Gesamtüberleben zu Woche 3 betrug 70% in der N-Acetylcystein Gruppe und 60% für die Placebogruppe (p=0.283). In Abhängigkeit vom Enzephalopathie-Stadium zeigte sich hinsichtlich des transplantationsfreien Überlebens ein signifikanter Vorteil für die N-Acetylcystein-Gruppe (siehe Tabelle). Insgesamt war die Transplantationsrate in der N-Acetylcystein-Gruppe niedriger; dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (32% versus 45%; p=0.093). Die N-Acetylcystein-Therapie wurde gut vertragen; nur Übelkeit und Erbrechen traten signifikant häufiger in der Verumgruppe auf (14% versus 4%; p=0.031).

Stadium der Erkrankung	Transplantations-freies Überleben	
	NAC (n=81)	Placebo (n=91)
frühes Stadium (HE Stad. I-II)	52%*	30%
spätes Stadium (HE III-IV)	9%	22%

Tabelle: Effekt von N-Acetylcystein bei Nicht-Paracetamol-induziertem Leberversagen: Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie. Nach (5) - Lee WM et al. Gastroenterology 2009; 47:1401-15. HE = hepatische Encephalopathie

Kommentar: Die intravenöse Therapie mit N-Acetylcystein verbessert das transplantationsfreie Überleben bei Patienten in frühen Stadien des nicht-Paracetamol-induzierten akuten Leberversagens. Patienten mit fortgeschrittenen hepatischen Enzephalopathiestadien (Stadium III und IV) profitieren nicht mehr von der N-Acetylcystein-Therapie. Diese Patienten benötigten in aller Regel eine Notfall-Lebertransplantation. Mit dieser Studie kann die bereits in vielen Zentren geübte Praxis, Patienten mit akuten Leberversagen mit N-Acetylcystein zu behandeln, jetzt auch als Evidenz-basiert angesehen werden.

14.1.2 Pharmakokinetik von Paracetamol-Protein-Addukten bei Patienten mit Paracetamol-induziertem akuten Leberversagen

(6) Die Paracetamol-induzierte Hepatotoxizität wird über Paracetamol-Protein Addukte vermittelt. Diese Addukte werden im Rahmen der hepatischen Metabolisierung von Paracetamol zu N-Acetyl-P-Benzoquinonimin gebildet und während der Lyse der Hepatozyten freigesetzt. Die Autoren konnten bereits in früheren Studien zeigen, dass diese Addukte im Serum mittels HPLC nachgewiesen werden können und die Konzentrationen der Addukte mit der Hepatotoxizität korrelieren. Im Rahmen dieser pharmakologischen Studie

wurde die Pharmakokinetik der Paracetamol-Addukte bei 53 Patienten mit Paracetamol-Überdosierung untersucht. Die Spitzenkonzentrationen der Paracetamol-Protein Addukte korrelierten mit den Spitzen der Transaminasen-Konzentrationen. Nach N-Acetylcystein-Therapie zeigten die Addukte eine „first-order" Elimination. Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit betrug 1.72 ± 0.34 Tage. Bei einigen Patienten konnten die Addukte bis zu 12 Tage nach der Ingestion nachgewiesen werden.

Kommentar: Der spezifische Nachweis von Paracetamol-Protein-Addukten stellt einen interessanten Biomarker der Paracetamol-induzierten Hepatotoxizität dar. Die lange Halbwertszeit dieser Addukte kann als ein Argument für einen verlängerten Einsatz des Antidots N-Acetylcystein bei Patienten mit Paracetamol-induziertem Leberversagen betrachtet werden.

14.1.3 L-Ornithin-Aspartat bei akutem Leberversagen

(7) L-Ornithin-Aspartat senkt den Blutammoniakspiegel unter anderem durch einen verstärkten peripheren Metabolismus (insbesondere Muskulatur) und ist für die Therapie der hepatischen Enzephalopathie zugelassen. Bei Patienten mit akuten Leberversagen korrelieren die Blutammoniakspiegel mit der Mortalität und der Komplikationsrate. Ziel der vorliegenden Studie aus Indien war es, die Wirksamkeit und den Ammoniak-senkenden Effekt von L-Ornithin-Aspartat bei Patienten mit akutem Leberversagen zu untersuchen. 201 Patienten mit akutem Leberversagen wurden im Zeitraum Januar 2005 bis Oktober 2007 in die Studie eingeschlossen und erhielten randomisiert entweder Placebo oder L-Ornithin-Aspartat Infusionen (30 g) über drei Tage. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben durch die L-Ornithin-Aspartat-Therapie (Mortalität: 33.3% in Placebogruppe und 42.4% im L-Ornithin-Aspartat-Gruppe; p=0.204). Die Ammoniakspiegel waren in der Multivariatanalyse ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Ammoniakspiegel zwischen den beiden Therapiegruppen. Ebenso zeigte sich kein Unterschied in der Schwere der hepatischen Enzephalopathie. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten mit akutem Leberversagen L-Ornithin-Aspartat Infusionen keinen Effekt auf die Ammoniak Spiegel und das Patienten-Überleben haben.

Kommentar: Die Studie ist schwierig zu interpretieren. In Tiermodellen des akuten Leberversagens konnte gezeigt werden, dass L-Ornithin-Aspartat signifikant die Ammoniakspiegel senkt und einen positiven Effekt auf die Entwicklung des Hirnödems besitzt. Randomisierte Studien bei Cirrhose-Patienten mit hepatischer Enzephalopathie haben ebenfalls gezeigt, das L-Ornithin-Aspartat die Ammoniak-Spiegel signifikant senkt und die hepatische Enzephalopathie verbessert. Warum diese positiven Effekte in der vorliegenden kontrollierten Studie nicht nachvollzogen werden konnten, bleibt unklar. Möglicherweise hat es etwas mit der Selektion der Patienten zu tun. Mehr als die Hälfte der Patienten hatten eine akute Hepatitisvirusinfektion (meist fulminante Hepatitis E), circa 40% waren schwanger und zum Zeitpunkt der Aufnahme hatten bereits mehr als 65% der Patienten eine hepatische Enzephalopathie im Stadium III-IV. Es ist nicht auszuschließen, dass bei früherem Einsatz von L-Ornithin-Aspartat und anderer Ätiologie des akuten Leberversagens differente Ergebnisse erzielt hätten werden können. Auch die gewählte L-Ornithin-Aspartat-Dosis (30 g pro Tag) liegt deutlich unter der maximal zu verabreichenden Dosierung (bis zu 5 g pro Stunde). Abschließend bleibt aber festzuhalten, dass es bisher keine gesicherte klinische Evidenz für den routinemäßigen Einsatz von L-Ornithin-

Aspartat bei Patienten mit akutem Leberversagen gibt (siehe auch den Kommentar (Editorial) von Jalan und Lee im gleichen Band von Gastroenterology (8)).

14.1.4 Effekt der Kombinationstherapie bestehend aus L-Ornitihin und Phenylacetat für die Prävention der intrakraniellen Hypertension (ICP) bei Schweinen

(**9**) Die Hyperammoniämie ist ein typisches Zeichen des akuten Leberversagens und ist mit der Entwicklung einer intrakraniellen Hypertension assoziiert. Im Tier-Modell des akuten Leberversagens haben die Autoren überprüft, ob eine Kombination von L-Ornithin und Phenylacetat synergistisch die toxischen Ammoniak-Spiegel senkt. L-Ornithin erhöht die Glutaminproduktion (Ammoniak-Entfernung) über eine Induktion der Muskel-Glutamin-Synthetase während Phenylacetat nach Konjugation mit (durch Ornithin bereitgestelltes) Glutamin als Phenylacetylglutamin über den Urin ausgeschieden wird.

Der Effekt dieser Kombinationstherapie (L-Ornithin 0.07 g/kg/Stunde i.v. plus Phenylbutyrat (=Prodrug von Phenylacetat) 0.05 g/kg/Stunde intraduodenal) wurde nach Induktion eines akuten Leberversagens (Leberdevascularisation) bei Schweinen über einen Zeitraum von 8 Stunden gemessen. Im Vergleich zu den "Kontroll"-Schweinen (Kochsalzinfusion) konnte durch die oben genannte Kombinationstherapie der im Rahmen des akuten Leberversagens induzierte Anstieg des intrakraniellen Drucks verhindert werden. Die Höhe des intrakraniellen Drucks korrelierte mit den extrazellulären Ammoniak-Konzentrationen des Gehirns. Es zeigte sich auch ein deutlicher Anstieg der Phenyacetylglutamin-Konzentration im Urin.

(10) In einer weiteren Arbeit konnten die Autoren am Ratten-Modell des akuten Leberversagens ebenfalls zeigen, dass die Kombination von L-Ornitihin plus Phenylacetat synergistisch auf die Reduktion des arteriellen Ammoniakspiegels und den Hirn-Wassergehalt wirkt.

Kommentar: Auch wenn es sich hier „nur" um präklinische Studien handelt, so sind die Ergebnisse doch hochinteressant, da sowohl L-Ornitihin-Aspartat als auch Phenylbutyrat (= Prodrug von Phenylacetat) im Handel verfügbar sind. Phenylbutyrat wird (z.B. als Ammonaps 500 mg Tabletten; Swedish Orphan International AB) zur Therapie angeborener Stoffwechselstörungen des Harnstoffzyklus eingesetzt (z.B. Carbamylphosphatsynthetase-Mangel, Ornithintranscarbamylase-Mangel und Argininosuccinatsynthetase-Mangel). Der synergistische Effekt beider Substanzen könnte dadurch erklärt werden, dass durch die Konjugation von Glutamin an Phenylacetat und deren Ausscheidung im Urin ein Glutamin-induzierter Ammoniak-Rebound (durch Spaltung von Glutamin in Ammoniak und Glutamat) verhindert wird.

14.1.5 CT-basierte Lebervolumetrie als Prognosemarker des akuten Lebenversagens.

(11,12) Für die Prognoseabschätzung von Patienten mit akutem Leberversagen und die Indikationsstellung zur Lebertransplantation werden unterschiedliche Scores (King's Kollege, MELD, Clichy) eingesetzt. Die Autoren konnten bereits in früheren Arbeiten zeigen, dass die Leberatrophie einen wichtigen prognostischen Marker für das akute Leberversagen darstellt. Ziel der vorliegenden

Studie war es, den Wert der Leber-Volumetrie zu evaluieren und daraus eine neue Prognoseformel zu erstellen. Das akutelle CT-gestützte Lebervolumen (CTLV) wurde mittels NIH image public domain Programm berechnet und das standardisierte Lebervolumen (SLV) anhand der Körperoberfläche nach der Formel von Urata et al. kalkuliert (SLV [ml] = 706.2 x Körperoberfläche [m2] +2.4). Insgesamt wurde bei 30 Patienten mit akutem Leberversagen retrospektiv (Zeitraum 1999-2007) das aktuelle und standardisierte Lebervolumen berechnet. 13 Patienten (Gruppe A überlebten das akute Leberversagen ohne chirurgische Intervention und 17 Patienten verstarben oder erhielten eine Lebendspende-Lebertransplantation. Die mediane CTLV/SLV-Ratio war 1,019 und 0,757 in der Gruppe A und B (p= 0,0009). Für einen cut-off Wert von 0,80 zeigte sich die höchste Spezifität und Sensitivität mit 92,3% und 76,5%. Gesamt-Bilirubin und die CTLV/SLV ratio wurden mittels Multivariatanalyse als unabhängige prognostische Faktoren ausgewählt und daraus eine Prognoseformel abgeleitet (AUC= 0,87783, p= 0,0002).

Kommentar: Aufgrund der geringen Patientenzahl und des retrospektiven Charakters der Studie erscheint die Erstellung einer Prognoseformel anhand des Lebervolumens etwas überzogen und verfrüht. Dennoch habe ich diese Arbeit ausgewählt, da sich die Ergebnisse prinzipiell mit meiner klinischen Erfahrungen decken, dass eine Abnahme der Lebergröße prognostisch ungünstig ist und dieser Parameter im Rahmen der Indikationsstellung zur Lebertransplantation durchaus miteinbezogen und weiter evaluiert werden sollte.

14.1.6 Screening auf M. Wilson bei Patienten mit akutem Leberversagen: ein Vergleich der diagnostischen Tests.

(13) Die Diagnostik des akuten Morbus Wilson ist komplex. Mit dem Ziel, die beste Methode für die Diagnose eines Morbus Wilson-induzierten akuten Leberversagens zu identifizieren, wurden Daten und Serumproben von 140 Patienten mit akutem Leberversagen (darunter 16 Patienten mit Morbus Wilson) gesammelt und evaluiert. Ein niedriger Coeruloplasminspiegel mittels Oxidase-Methode hatte eine diagnostische Sensitivität von nur 21% und von 56% mittels Nephelometrie-Methode. Erhöhte Serumkupferspiegel fanden sich bei allen Wilson-Patienten, aber auch bei Patienten mit nicht-Morbus Wilson-induziertem akuten Leberversagen. Die Ratio von AP/Gesamt-Bilirubin < 4 erbrachte die höchste Sensitivität (94%) und Spezifität (96%). Zusätzlich erbrachte eine AST/ALT ratio > 2.2 eine Sensitivität von 94% und Spezifität von 86% für die Diagnose des akuten Wilson. Eine Kombination beider Ratios erbrachte eine diagnostische Sensitivität und Spezifität von 100%.

Kommentar: Die Diagnose eines akuten Morbus Wilson mit Leberversagen bleibt im Einzelfall schwierig. Eine sehr niedrige alkalische Phosphatase beziehungsweise eine AP zu Gesamt-Bilirubin Ratio < 4 ist jedoch hochverdächtig für das Vorliegen eines akuten Morbus Wilson. Zusätzlich haben diese Patienten meist nur gering erhöhte Transaminasen mit einer AST zu ALT Ratio > 2.2. In einem Kommentar wird jedoch zu Recht daraufhingewiesen, dass durch die Kombination beider Ratios keine Sensitivität und Spezifität von 100% erreicht werden kann (14).

14.2 Hepatitis-A-Virus (HAV)-Infektion

14.2.1 Hepatitis Epidemiologie

Zur Hepatitis-A-Virusinfektion sind 2009 keine wesentlichen Publikationen erschienen. Daten zur Hepatitis-A-Epidemiologie in den USA wurden im aktuellen CDC-Bericht publiziert (15). Die Inzidenz der akuten Hepatitis-A hat um 92% abgenommen von 12.0 Fällen pro 100,000 Einwohner 1995 zu 1.0 Fall auf 100,000 Einwohner 2007. Es handelt sich damit um die niedrigste Rate, die jemals berichtet wurde. Die Abnahme war am deutlichsten bei Kindern und in den Staaten, in denen 1999 eine Routine-Hepatitis-A-Impfung für Kinder eingeführt worden ist.

Kommentar: Die Ergebnisse dieser Studie belegen eindeutig den Sinn der Routine-Hepatitis-A-Impfung bei Kindern in Gegenden mit relativ hoher Hepatitis-A-Prävalenz.

14.3 Hepatitis-E-Virus (HEV)-Infektion

(16,17,18,19) Mehrere gute Übersichten über die Epidemiologie der HEV-Infektion sind 2009 veröffentlicht worden (siehe 16-19).

14.3.1 Hepatitis-E-Virus (HEV) Seroprävalenz in den USA

(**20**) Die Epidemiologie der Hepatitisvirusinfektionen in den Vereinigten Staaten (USA) wurde im Rahmen der dritten nationalen Gesundheits- und Ernährungsstudie, die im Zeitraum 1988 bis 1994 in den USA durchgeführt wurde, erhoben. Insgesamt wurden 18.695 Serumsproben, die im Rahmen des Surveys gesammelt wurden, auf Anti-HEV-IgG Antikörper untersucht. Die HEV-Seroprävalenz in der Normalbevölkerung betrug 21%. Risikofaktoren für die Anti-HEV-Positivität waren der Besitz von Haustieren und der Genuss von Leber oder anderen Innereien mehr als einmal pro Monat.

Kommentar: Die bisher größte Studie zur Epidemiologie der HEV-Infektion bestätigt frühere Untersuchungen aus Europa, die zeigen, dass ein hoher Prozentsatz der Bevölkerung Kontakt mit dem Hepatitis-E-Virus hatte, die HEV-Infektion jedoch nur selten diagnostiziert wird (oder klinisch apparent wird). In Analogie zur Hepatitis-A-Virusinfektion, zeigte sich auch eine klare Korrelation mit dem Alter. Bei über Siebzigjährigen erreichte die Anti-HEV-Prävalenz circa 40%. Das könnte dafür sprechen, dass das Risiko einer HEV-Infektion in früheren Jahren (aufgrund unhygienischerer Bedingungen) höher war. Der Genuss von Innereien stellt einen signifikanten Risikofaktor für die Übertragung der HEV-Infektion dar. Dies bestätigt erneut, dass gerade in den westlichen Industrieländern die Übertragung der HEV-Infektion von Tieren auf den Menschen eine signifikante Rolle spielt.

14.3.2 Hepatitis-E-Virus (HEV)-Infektionen in Wildschweinpopulationen aus Ost- und West-Deutschland

(**21**) Eine hohe HEV-Prävalenz bei Wildschweinen wurde in verschiedenen europäischen Ländern beobachtet. Entsprechende Daten für Deutschland

existierten bisher nicht. Während der Jagdzeit im Oktober bis Dezember 2007 wurden die Leber, Galle und Blutproben von Wildschweinen aus vier unterschiedlichen Regionen in Deutschland (Brandenburg, Sachsen, Rheinland-Pfalz und Baden-Württemberg) auf HEV mittels quantitativer PCR und unterschiedlichen serologischen Tests untersucht. Eine Seroprävalenz von 29,9% mittels ELISA und von 26,2% mittels Line Immunoassay wurde ermittelt. Es zeigten sich dabei deutliche Unterschiede in der Seroprävalenz in Abhängigkeit von der geographischen Region (am niedrigsten in Baden-Württemberg). Eine wesentlich höhere HEV-Prävalenz konnte mittels PCR nachgewiesen werden (68,2%). Am häufigsten konnte HEV-RNA in der Galle nachgewiesen werden. Phylogenetische Analysen zeigten, dass alle Isolate zum Genotyp 3 gehörten.

Kommentar: Wildschweine sind in der Mehrzahl mit HEV infiziert und stellen wahrscheinlich die Hauptquelle für die menschlichen autochthonen HEV-Infektionen in Deutschland dar.

14.3.3 Vertikale HEV Transmission

(22) Die HEV-Infektion kann auch vertikal übertragen werden und zu einer akuten Hepatitis bei den Neugeborenen führen. Der klinische Verlauf und Dauer der Virämie bei vertikaler HEV-Transmission bei Neugeborenen ist jedoch unbekannt. In der vorliegenden Studie wurden 19 Babies von HEV-infizierten Müttern untersucht. 15 der 19 Neugeborenen (78,9%) hatten Zeichen der vertikal übertragenen HEV-Infektion zum Zeitpunkt der Geburt (Anti-HEV IgM positiv N=12 und HEV RNA positiv N=10). Bei drei Neugeborenen konnten kurzfristig Anti-HEV IgG-Antikörper im Sinne der transplazentaren Antikörperübertragung nachgewiesen werden. Sieben der HEV-infizierten Neugeborenen entwickelten eine ikterische Hepatitis, 5 eine anikterische Hepatitis und drei hatten hohe Bilirubin-Konzentrationen mit normalen Transaminasen. Sieben Babies starben innerhalb der ersten Woche nach der Geburt. Die übrigen 9 Neugeborenen überlebten und wurden weiter untersucht. Fünf dieser 9 Babies waren HEV-RNA positiv. Bei allen diesen HEV-infizierten Kindern kam es jedoch rasch zu einem Verlust der Virämie.

Kommentar: HEV wird häufig von der Mutter auf den Fötus übertragen und ist mit einer hohen neonatalen Mortalität assoziiert. Chronische Verläufe der HEV-Infektion wurden bei den Neugeborenen jedoch nicht beobachtet.

14.3.4 Chronisch-rezidivierende HEV-Infektion nach allogener Stammzellentransplantation

(23) Bereits letztes Jahr wurden erste Fälle von chronischen Hepatitis-E-Virusinfektionen bei Patienten nach Organtransplantationen beschrieben. Die Autoren berichten jetzt über einen Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver akuter lymphoblastischer Leukämie, der eine akute selbst-limitierende Hepatitis E entwickelte. 14 Wochen nach Stammzell-Transplantation kam es zu einer Rekurrenz der Hepatitis-E-Virämie, wie eindeutig durch Sequenzanalysen der viralen RNA zu bestätigen war (HEV-Genotyp 3).

Kommentar: Der Fall ist interessant da er dafür spricht, dass das Hepatitis-E-Virus auch nach akuter, selbstlimitierender Infektion persistieren kann und es unter bestimmten Bedingungen (z.B. bei schwerer Immunsuppression im Rahmen einer Stammzellentransplantation) zu einer Reaktivierung der Infektion kommen kann.

14.4 Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion

14.4.1 Neue Leitlinien

(**24,25**) 2009 haben sowohl die EASL als auch das NIH Leitlinien zum Management der HBV-Infektion herausgegeben. Diese können auf den entsprechenden Homepages als pdf-files heruntergeladen werden. Insbesondere die EASL-Leitlinie deckt sich in weiten Teilen mit den Empfehlungen der Deutschen Leitlinie aus dem Jahr 2007. Die Indikation zur antiviralen Therapie sollte ab einer Viruslast von ≥ 2000 IU/mL evaluiert werden.

14.4.2 Abnahme der Zahl der Patienten mit dekompensierter HBV-Cirrhose auf der Lebertransplantations-Warteliste in den USA

(**26**) Die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit chronischer Virushepatitis, insbesondere mit chronischer HBV-Infektion haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Die Autoren wollten untersuchen, ob die Populations-bezogene Anwendung der antiviralen Therapie einen Effekt auf die Wartelisten-Registration von Patienten mit HBV- und HCV-Infektion hat. Alle Transplantationskandidaten, die im Zeitraum 1985 bis 2006 zur Lebertransplantation gelistet wurden, wurden in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Von den 113.927 Patienten auf der Warteliste hatten 4,2% eine HBV-Infektion, 35,9% eine HCV-Infektion und 59,9% andere Erkrankungen. Insgesamt zeigte sich eine Zunahme der Wartelisten-Registrationen für Patienten mit HCC und eine Abnahme für Patienten mit dekompensierter Erkrankung oder fulminantem Leberversagen. Dieser Trend war am deutlichsten für Patienten mit HBV-Infektion nachweisbar.

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern, dass die breite Anwendung der oralen antiviralen Therapie bei Hepatitis-B-Virusinfektion ursächlich für die Abnahme der Zahl der Patienten mit dekompensierter Cirrhose auf der US-Transplantationswarteliste verantwortlich ist. Die Studie bestätigt somit auch die aktuellen Modellierungen zum Effekt der oralen antiviralen Therapie hinsichtlich der HBV-bezogenen Morbidität und Mortalität (27), nach deren Berechnungen eine 80%ige Reduktion der HBV-Mortalität durch den Einsatz hochpotenter oraler HBV-Therapeutika erreicht werden kann.

14.4.3 Therapie der schweren akuten Hepatitis B mit Lamivudin

(28) Bei schwerer akuter Hepatitis-B-Virusinfektion mit beginnender Einschränkung der Lebersynthese wird von der Deutschen HBV-Leitlinie eine antivirale Therapie (mit Lamivudin) empfohlen. Bisher existierten jedoch keine prospektiven Studien, die eindeutig den Nutzen dieser Therapie belegt haben. Im Rahmen dieser aktuellen Studie wurden 80 Patienten mit schwerer akuter Hepatitis B randomisiert und erhielten entweder „standard of care" oder „standard of care" plus 100 mg Lamivudin (jeweils 40 Patienten pro Gruppe). Für die Lamivudin-Gruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Gesamt-Bilirubinwerte, der HBV-DNA und der INR. Die Mortalität war mit 7,5% in der Lamivudin-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zu der Kontrollgruppe (25%). Die Rate der Entwicklung eines Leberversagens war bei Patienten, die Lamivudin innerhalb der ersten Woche nach Diagnosestellung erhielten signifikant niedriger als bei solchen, die Lamivudin erst jenseits der ersten Woche erhalten hatten (8,7% versus 35,3%). Unabhängige Prädiktoren für die

Mortalität waren das Alter des Patienten, die Geschwindigkeit des Therapieansprechens (HBV-DNA-Abfall) sowie die Therapiegruppe. Die HBsAg- und HBeAg-Serokonversionsraten waren in der Lamivudin-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe (62,5% und 63,6% versus 85% und 78,5%).

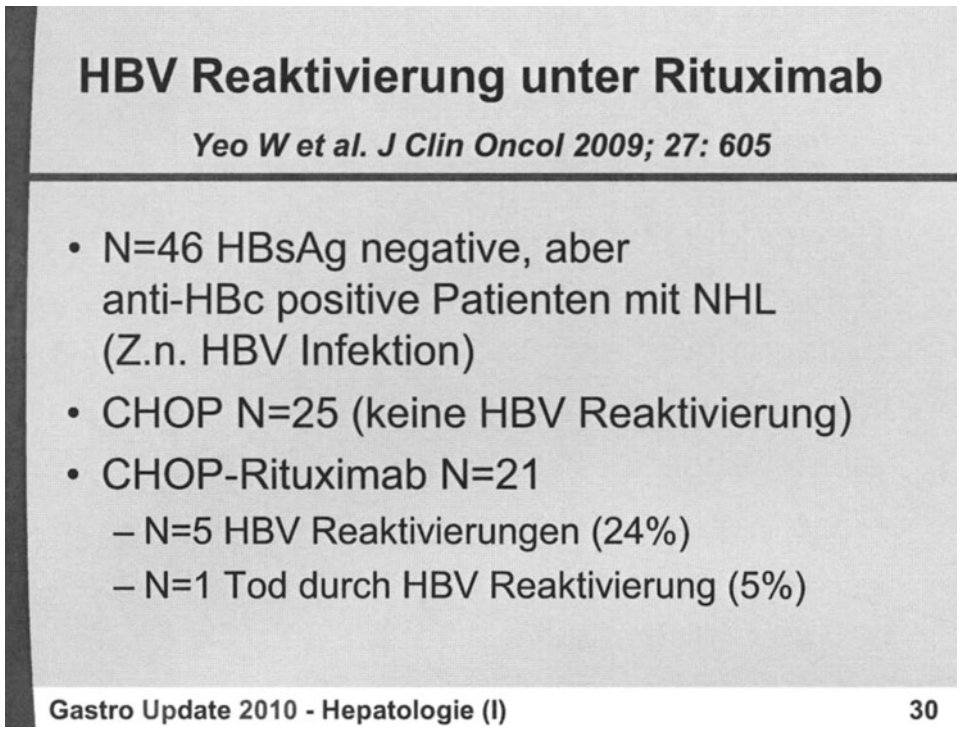
Kommentar: Eine frühzeitig begonnene antivirale Therapie mit Lamivudin bei schwerer akuter Hepatitis B reduziert die Rate fulminanten Leberversagens und hat einen günstigen Effekt auf die Mortalität. Dieser Effekt ist vor allem bei Patienten zu beobachten, die rasch auf die antivirale Therapie ansprechen (HBV-DNA-Abfall). Diese enge Korrelation zwischen virologischem Ansprechen und klinischem Verlauf könnte dafür sprechen, primär antivirale Substanzen mit höherer Potenz einzusetzen. Da jedoch die Sicherheit der potenteren HBV-Therapeutika weniger gut dokumentiert ist, halte ich eine Steigerung der Lamivudin Dosis (z.B. auf 300 mg) auch für eine vertretbare Option. Interessant sind die Beobachtungen, dass offenbar durch den frühzeitigen Einsatz der oralen antiviralen Therapie die Rate der HBsAg-Serokonversionen vermindert wird. Dieser Nachteil wird aber meines Erachtens durch die oben genannten Vorteile der Therapie aufgehoben. Zusammenfassend kann weiterhin eine antivirale Therapie bei Patienten mit schwerer akuter Hepatitis B und Zeichen der Einschränkung der Lebersynthese (Quick Abfall unter 70%) empfohlen werden.

14.4.4 HBV-Reaktivierung unter Rituximab

(**29**,**30**) Bei chronisch HBV-infizierten Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, wird Lamivudin zur Kontrolle der Hepatitis-B-Replikation sowie zur Prävention der HBV-Reaktivierung unter Chemotherapie empfohlen. Das optimale Management für Patienten mit ausgeheilter HBV-Infektion (HBsAg negativ, anti-HBc positiv) ist unklar, es ist jedoch bekannt, dass es insbesondere unter Rituximab zu Reaktivierungen kommen kann. Zwei Arbeiten befassen sich mit diesem Thema.

In der Studie von Pei und Mitarbeitern wurden 115 Patienten mit B-Zell NHL mit Rituximab behandelt und 15 dieser Patienten hatten eine HBV-Infektion. Nur fünf dieser 15 Patienten erhielten eine Lamivudin-Prophylaxe und keiner dieser Patienten entwickelte eine HBV-Reaktivierung. Im Gegensatz dazu entwickelten 8 der 10 HBV-Träger ohne Prophylaxe eine HBV-assoziierte Hepatitis und einer dieser Patienten starb an den Folgen der Reaktivierung. Vier der 95 HBsAg-negativen Patienten (4,2%) entwickelten eine de novo Hepatitis B und zwei dieser Patienten starben an der fulminanten Reaktivierung.

In die Studie von Yeo und Mitarbeitern wurden 46 Patienten mit ***Zustand nach*** HBV-Infektion eingeschlossen. 25 dieser Patienten wurden mit CHOP behandelt und keiner dieser Patienten entwickelte eine HBV-Reaktivierung im Gegensatz dazu entwickelten fünf der 21 Patienten, die CHOP plus Rituximab (R-CHOP) erhalten hatten, eine HBV-Reaktivierung und ein Patient verstarb an deren Folgen.



Kommentar: Bei allen Patienten, die eine immunsuppressive beziehungsweise Chemotherapie erhalten, ist eine Bestimmung der Hepatitis-B-Serologie obligat. Bei HBsAg-Positivität muss eine prophylaktische antivirale Therapie mit Nukleus(t)id-Analoga (meist Lamivudin) durchgeführt werden. Für Patienten mit ***Zustand nach*** HBV-Infektion wurde bisher keine prophylaktische antivirale Therapie empfohlen, da die Rate an HBV-Reaktivierungen in bisherigen Untersuchungen sehr gering war. Die jetzigen Ergebnisse zeigen jedoch, dass unter einer Rituximab-haltigen Chemotherapie ein signifikantes Risiko der HBV-Reaktivierungen auch für Patienten mit ausgeheilter HBV-Infektion besteht (25%). Anti-HBc-positive Patienten, die eine Rituximab-Therapie erhalten, sollten daher auch prophylaktisch mit Lamivudin behandelt werden. Diese prophylaktische Therapie sollte für ca. 12 Monate nach Ende der Rituximab-Therapie fortgeführt werden.

14.4.5 Risiko und Prävention der perinatalen HBV-Transmission

(31) Trotz aktiver und passiver Immunisierung besteht ein Risiko der perinatalen HBV-Transmission für Kinder HBV-positiver Mütter. Zwischen August 2002 und Mai 2008 wurde prospektiv das Risiko der HBV-Transmission bei 313 HBsAg-positiven Müttern in Australien untersucht. Alle Neugeborenen erhielten eine aktive und passive HBV-Impfung. Insgesamt betrug die HBV-Transmissionsrate 3%, bei HBeAg-positiven Müttern lag die Rate bei 7% und bei Müttern mit sehr hohen HBV-DNA Konzentrationen (> 10^8 Kopien/ml) 9%. Bei keinem der 91 Neugeborenen von Müttern mit HBV-DNA Konzentrationen < 10^8 Kopien/ml kam es zu einer HBV-Transmission.



(32) Aufgrund des signifikanten Risikos einer perinatalen HBV-Transmission bei Schwangeren mit hoher Viruslast wird eine antivirale Therapie im letzten Trimenon empfohlen. Im Rahmen dieser randomisierten Studie wurde die Effektivität einer Lamivudin-Therapie in Kombination mit einer aktiven und passiven HBV-Immunisierung im Vergleich zur alleinigen Impfung verglichen. Primärer Endpunkt der Studie war der Prozentsatz von Kindern mit HBsAg- und HBV-DNA-Positivität zur Woche 52 nach der Geburt. Durch die kombinierte Prophylaxe mit Lamivudin wurde die Rate der HBsAg- und HBV-DNA-Positivität bei den Kindern signifikant gesenkt (18% und 20% versus 39% und 46% in der Kontrollgruppe).

Kommentar: Bei Schwangeren mit hoher Hepatitis-B-Viruslast existiert trotz aktiver und passiver Immunisierung der Neugeborenen ein signifikantes HBV-Transmissions-Risiko. Möglicherweise kommt es in diesen Fällen bereits intrauterin zur HBV-Infektion. Eine Therapie mit Lamivudin im letzten Trimenon ist sicher und scheint das Risiko der perinatalen/intrauterinen HBV-Transmission zu reduzieren. Die Studie von Xu et al. weist jedoch erhebliche Mängel auf. Die vergleichsweise sehr hohen HBV-Transmissionsraten sind möglicherweise durch ein unzureichendes Impfmanagement zu erklären und die drop-out-Raten in der Studie sind sehr hoch, so dass insgesamt die Aussagekraft der Studie erheblich eingeschränkt ist.

14.4.6 Langzeit-Effektivität von Peg-Interferon alpha-2a bei chronischer HBeAg-negativer Hepatitis B.

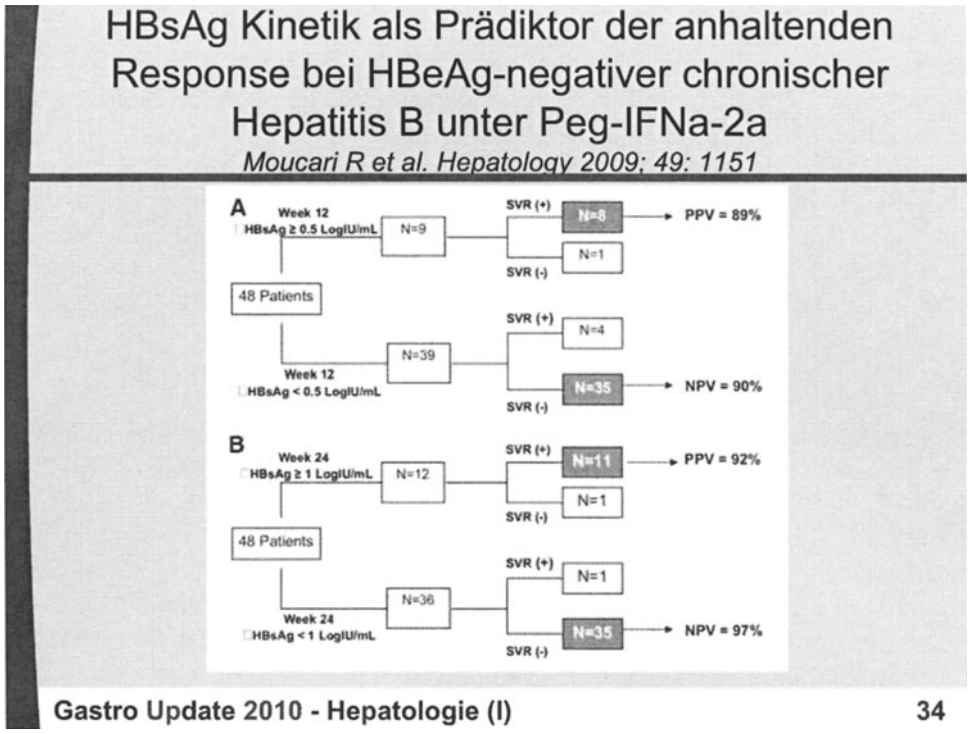
(**33**) Die optimale Therapiedauer für Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B ist nicht gut etabliert. Die orale Therapie wird meist unlimitiert gegeben, während Peg-Interferon über ein Jahr verabreicht wird. Nach einjähriger Interferon-Therapie zeigen circa 30% der Patienten eine biochemische und virologische Response. Ziel der Studie war es, die Langzeit-Effektivität einer Peg-Interferon-alpha-2a-Therapie über einen Zeitraum von drei Jahren nach

Absetzen der Therapie zu untersuchen. 315 der 537 Patienten aus den Peg-Interferon-2a-Zulassungsstudien haben an der Langzeit Dokumentation teilgenommen. Die Patienten wurden entweder mit Peg-Interferon alpha allein, Peg-Interferon alpha plus Lamivudin oder Lamivudin allein behandelt. Drei Jahre nach Therapieende hatten 31% der Peg-Interferon-behandelten Patienten und 18% der Lamivudin-behandelten Patienten eine biochemische Response (normale ALT). Eine virologische Response, definiert als HBV-DNA kleiner 10.000 Kopien pro Milliliter konnte bei 28% der Peg-Interferon- und 15% der Lamivudin-behandelten Patienten dokumentiert werden. Einen HBsAg-Verlust erreichten 8,7% der Peg-Interferon-behandelten Patienten und keiner der Patienten die mit Lamivudin allein behandelt worden waren.

Kommentar: Auch bei HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B kann durch eine Peg-Interferon-alpha-2a-Therapie eine lang anhaltende Remissionen in circa 25% der Patienten erzielt werden. Bei diesen Patienten besteht auch die Chance für einen HBsAg-Verlust. Kritisch anzumerken ist, dass nur etwa 2/3 der Interferon behandelten Patienten und weniger als die Hälfte der Lamivudin behandelten Patienten an der Langzeit-Dokumentation teilgenommen haben (Bias?). Außerdem schließen normale Transaminasen und eine HBV-DNA-Konzentration kleiner 10.000 Kopien pro Milliliter nicht aus, dass die Erkrankung auf niedrigem Niveau weiter progredient sein kann.

14.4.7 Prädiktion einer anhaltenden Response auf eine Peg-Interferon-alpha-2a-Therapie bei chronischer HBeAg-negativer Hepatitis B.

(34) Die Autoren untersuchten ob die Kinetik der HBsAg-Konzentrationen einen sinnvollen Prädiktor für das langfristige Ansprechen der Peg-Interferon-alpha-2a-Therapie darstellen könnte. 48 konsekutive Patienten mit HBeAg-negativer Hepatitis B wurden in die Studie eingeschlossen und mit 180 µg Peg-Interferon alpha-2a pro Woche behandelt. Ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) war definiert als negative HBV-DNA 24 Wochen nach Therapieende. Eine SVR wurde insgesamt bei 25% erreicht. Eine signifikante Abnahme der HBsAg-Konzentrationen wurde nur bei Patienten mit SVR beobachtet. Eine Abnahme der HBsAg-Level von 0,5 beziehungsweise 1.0 log zur Woche 12 beziehungsweise Woche 24 hatte eine hohe prädiktive Aussagekraft für das Erreichen einer SVR (Woche 12 NPV 90% und PPV 89%; Woche 24: NPV 97% und PPV 92%).



(**35**) Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die Studie von Brunetto und Mitarbeitern. Im Rahmen dieser Analyse wurden die HBsAg-Spiegel von Patienten, die im Rahmen der Peg-Interferon-alpha-2a-Zulassungsstudien mit entweder Peg-Interferon alpha allein, Peg-Interferon alpha plus Lamivudin oder Lamivudin allein behandelt wurden, retrospektiv untersucht. Insgesamt konnten Seren von 386 der 537 Patienten untersucht werden. Unter Therapie zeigte sich nur bei Peg-Interferon-alpha-behandelten Patienten eine signifikante Abnahme der HBsAg-Konzentrationen (zu Woche 48 circa 0,7 log Abnahme) nicht jedoch bei den Lamivudin-behandelten Patienten. Eine HBsAg-Konzentration < 10 IU/ml zur Woche 48 verbunden mit einer Abnahme der HBsAg-Konzentration von > 1.0 log unter Therapie war signifikant mit dem Verlust von HBsAg im Langzeitverlauf, drei Jahre nach Therapieende, assoziiert.

Kommentar: Die Quantifizierung von HBsAg unter Therapie stellt einen interessanten Marker für die Prädiktion der langfristigen Interferon-Response dar. Der Test zur Quantifizierung von HBsAg ist in der Routine verfügbar. Es laufen aktuelle Studien, die die Relevanz dieses Markers prospektiv untersuchen. Bei Patienten ohne signifikanten Abfall der HBsAg-Konzentrationen könnte dann frühzeitig die Interferon-Therapie beendet werden und alternative Therapie-Regime eingesetzt werden.

14.4.8 Prädiktion einer anhaltenden Response auf eine Peg-Interferon-alpha-2a-Therapie bei chronischer HBeAg-positiver Hepatitis B.

(36) Die Daten der beiden größten internationalen Studien zur Therapie der chronischen HBeAg-positiven Hepatitis B, die mit Peg-Interferon alpha-2a oder -2b behandelt wurden (N=721) wurden hinsichtlich der Prädiktion einer anhaltenden Response (HBeAg Verlust und/oder HBV-DNA < 2000 IU/ml sechs Monate nach Therapieende) analysiert. HBV-Genotyp, hohe Transaminasen (ALT > 2 x ULN) und niedrige HBV-DNA-Konzentrationen (< 10^8 IU/ml) waren die wichtigsten Faktoren für die Therapieresponse. Patienten mit

Genotyp A, hoher ALT und/oder niedriger HBV-DNA hatten mit > 30% die höchste Chance auf eine anhaltende Response. Demgegenüber war die Chance einer anhaltenden Remission bei Patienten mit Genotyp D gering, unabhängig von der Höhe der ALT- und HBV-DNA. Bei Patienten mit Genotyp B und C waren die Chancen einer anhaltenden Response nur dann günstig, wenn gleichzeitig die Transaminasen deutlich erhöht waren und eine niedrige HBV-DNA-Konzentration vorlag.

Kommentar: Die Studie bestätigt, dass Patienten mit HCV-Genotyp D nur eine geringe Chance haben, dauerhaft auf eine Interferon-basierte Therapie anzusprechen. Dennoch wird gerade in den Ländern, in denen der HBV-Genotyp D prävalent ist (Mittelmeer-Region), besonders gerne primär Interferon eingesetzt. Alle Versuche, bereits vor Therapiebeginn das Therapieansprechen vorherzusagen, scheinen aber gegenüber den Prädiktoren, die früh unter der Therapie erhoben werden können (siehe HBsAg-Quantifizierung), unterlegen zu sein.

14.4.9 Effektivität und Sicherheit von Tenofovir bei vorbehandelten Patienten mit Lamivudin- und/oder Adefovir (ADV)-Resistenz

(**37**) Tenofovir Disoproxyl Fumarat, eine dem Adefovir eng verwandte Substanz, ist in einer Dosierung von 300 mg/Tag (Viread© 245 mg) seit 2006 für die Therapie der HIV-Infektion und seit 2008 für die Therapie der chronischen Hepatitis B zugelassen. Die Zulassungsstudien wurden im Wesentlichen bei Patienten mit HBV-Wildtyp-Infektion durchgeführt. Die vorliegende Studie evaluiert die Effektivität von Tenofovir bei Patienten mit Lamivudin- und/oder ADV-Resistenz. 131 Patienten wurden über einen Zeitraum von sechs bis 60 Monaten mit Tenofovir behandelt. 79% der Patienten erreichten eine komplette virologischer Response (HBV DNA < 400 Kopien pro Milliliter). Eine Lamivudin-Resistenz hatte keinen Einfluss auf die Tenofovir-Effektivität (100% virologisches Ansprechen). Jedoch zeigten Patienten mit ADV-Resistenz ein vermindertes Ansprechen (52% HBV DNA negativ). Interessanterweise entwickelte jedoch keiner der Patienten einen virologischen Durchbruch beziehungsweise eine Tenofovir-Resistenz. Die Mehrzahl der ADV-resistenten Patienten zeigte eine signifikante und kontinuierliche Abnahme der HBV-DNA.

Kommentar: Eine Tenofovir-Monotherapie ist sowohl bei den Lamivudin- als auch bei ADV-Resistenz wirksam. Die Susceptibilität gegenüber Tenofovir ist jedoch bei ADV-Resistenz vermindert, insbesondere wenn zum Zeitpunkt der Therapieumstellung hohe HBV-DNA-Konzentrationen vorliegen. Selbst im Langzeit-Verlauf bis zu fünf Jahren ist es bei keinen Patienten unter der Monotherapie mit Tenofovir zu einer Resistenzentwicklung gekommen. Diese Daten sprechen dafür, dass nicht in jedem Fall bei Lamivudin- und/oder ADV-Resistenz eine Kombinationstherapie durchgeführt werden muss.

14.4.10 Risiko einer Laktat-Azidose durch Entecavir bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung

(38) Die Autoren beschreiben 16 Patienten mit HBV-induzierter Leberzirrhose, die mit Entecavir behandelt wurden. Fünf der 16 Patienten entwickelten unter Entecavir eine Laktat-Azidose. Alle fünf Patienten hatten eine deutlich eingeschränkte Leberfunktion (MEDL Score > 20). Die Laktat-Azidose entwickelte sich vier bis 240 Tage nach Therapiebeginn. Ein Patient verstarb im

Leberversagen; bei den anderen Patienten war die Laktat-Azidose nach Absetzen von Entecavir reversibel.

Kommentar: Laktat-Azidosen können prinzipiell unter einer Therapie mit Polymerase-Inhibitoren auftreten. Diese Fallserie zeigt, dass wir insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfunktionseinschränkung mit dem Einsatz von Entecavir vorsichtig sein sollten.

14.4.11 Nierenfunktionsstörungen unter Langzeit-Adefovir (ADV)-Therapie

(**39**) Adefovir wurde mit einer relativ niedrigen Dosis von 10 mg pro Tag zugelassen, da bei höheren Dosierungen Nierenfunktionsstörungen aufgetreten waren. Unter einer ADV-Dosis von 10 mg sind im Rahmen der Zulassungsstudien keine signifikanten renalen Toxizitäten beobachtet worden. Die Autoren haben jetzt im Rahmen einer Kohortenstudie bei 290 Patienten mit chronischer HBV-Infektion die Sicherheit von ADV in der „real-life" Situation untersucht. 145 Patienten erhielten ADV (ADV-Gruppe) und wurden mit 145 „gematchten" Patienten verglichen, die kein ADV erhielten (non-ADV-Gruppe). Die ADV-Therapie war ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung. Die Inzidenz einer signifikanten Nierenfunktionsstörung (definiert durch Therapieabbruch und/oder GFR < 50 ml/min) betrug 5 pro 100 Patientenjahren vs. 1.3 pro 100 Patientenjahren in der non-ADV-Gruppe. V.a. ältere Patienten (> 50 Jahre) mit milder Einschränkung der GFR zum Therapiebeginn und Hypertonus oder Diabetes mellitus hatten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung.

Kommentar: Die Adefovir-Therapie ist insbesondere bei Risikopatienten (höheres Alter, Begleiterkrankungen) mit einem signifikanten Risiko für die Entwicklung von Nierenfunktionsstörungen assoziiert; auch wenn die Abnahme der GFR in der Regel nur gering ist. Aus meiner Sicht ist das ein weiteres Argument ADV nicht mehr primär zur Therapie der HBV-Infektion einzusetzen (es gibt bessere Alternativen) und auch bei laufender ADV-Therapie ist zu überlegen, ob die Therapie nicht umgestellt werden sollte (z.B. auf Tenofovir, wenn ADV wegen Lam-Resistenz verordnet worden ist). In jedem Fall sind regelmäßige Kontrollen der Kreatininwerte bzw. besser der GFR zu empfehlen.

14.4.12 Risiko der Entecavir-Resistenzentwicklung über 5 Jahre

(40) Die Rate der Resistenzentwicklung wurde im Rahmen der Langzeitstudien bei Patienten, die über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren mit Entecavir behandelt wurden, untersucht. Bei bisher unvorbehandelten Patienten betrug die Rate der genotypischen Resistenzentwicklung im Jahr 5 1.2% und die Rate der virologischen Durchbrüche aufgrund einer Resistenz 0.8%. Bei Patienten mit Lamivudin-Resistenz betrug jedoch die kumulative Wahrscheinlichkeit einer Entecavir-Resistenzentwicklung 51% bzw. 43% für den Resistenz-assoziierten virologischen Durchbruch.

Kommentar: Das Risiko einer Entecavir-Resistenz ist bei unvorbehandelten Patienten sehr gering. Diese trifft insbesondere auf Patienten zu, die initial ein virologisches Ansprechen zeigen. Es sei darauf hingewiesen, dass bei den Patienten im Langzeitverlauf die Entecavir-Dosis von 0.5 mg auf 1 mg erhöht wurde und die Zahl der Patienten die über den gesamten Zeitraum nachverfolgt werden konnte kontinuierlich abgenommen hat. Bei Lamivudin-

Resistenz sollte Entecavir nicht primär eingesetzt werden. In dieser Situation hat sich TDF als Mittel der Wahl durchgesetzt.

14.4.13 Risiko eines virologischen und biochemischen Rebounds nach Absetzten der Lamivudin-Therapie nach Induktion einer HBeAg-Serokonversion

(41) Wenn es unter einer oralen antiviralen Therapie zu einer HBeAg-Serokonversion kommt, kann entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien die Therapie 6-12 Monate nach Erreichen der Serokonversion beendet werden. Es ist aber nicht gut untersucht, wie a) stabil die Serokonversion ist und b) wie häufig sich dann eine HBeAg-negative chronische Hepatitis mit virologischem Rebound entwickelt. In der Studie aus Hongkong wurde der Verlauf bei 22 Patienten, die nach Erreichen einer Lamivudin-induzierten HBeAg Serokonversion die Therapie abgesetzt hatten (die mittlere Therapiedauer nach Erreichen der Serokonversion betrug 25 Monate [6-94 Monate]) mit dem Verlauf von 79 Patienten verglichen, die die Therapie trotz Serokonversion fortgeführt hatten. 14 der 22 Patienten entwickelten nach Absetzen einen virologischen Rebound (die kumulative Inzidenz betrug 82% im Jahr 4). Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz der HBeAg-Seroreversion betrug 9% und von ALT-flares 44%. Bei den 79 Patienten unter kontinuierlicher Lamivudin-Therapie hatten 78% negative HBV-DNA-Konzentration (im Vergleich zu 0 Patienten in der Stopp-Gruppe) und die kumulative 5-Jahres-Inzidenz von ALT-flares betrug 16% ($p<0.001$).

Kommentar: Die Nukleos(t)id-Analoga-Therapie-induzierte HBeAg Serokonversion stellt offenbar keinen otpimalen Endpunkt für die Entscheidung zum Therapieabbruch dar. Auch wenn die Daten nicht ohne weiteres auf die Europäische Situation und auf andere (effektivere) Therapeutika übertragbar sind, so sprechen sie doch dafür, dass ein signifikanter Prozentsatz nach der Serokonversion in eine HBeAg-negative chronische Hepatitis B übergeht. Daher sind engmaschige Kontrollen notwendig, wenn die Therapie aufgrund einer HBeAg-Serokonversion beendet werden sollte. Die Studie passt zum aktuellen Trend, die Nukleos(t)id-Therapie so lange fortzuführen, bis es zum HBsAg-Verlust oder anti-HBs-Serokonversion gekommen ist.

14.4.14 Wirksamkeit der Peg-IFNa-2a plus Ribavirin-Kombinations-therapie bei HBV-HCV-Koinfektion

(**42**) 321 Patienten mit chronischer Hepatitis C aus Taiwan wurden in die Studie eingeschlossen. 161 der 321 waren zusätzlich HBsAg positiv. Alle Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit 180 µg Peg-IFNa 2a plus 1000-1200 mg Ribavirin für 24-48 Wochen (in Abh. vom HCV Genotyp). Die SVR-Raten sind in der Tabelle zusammengefasst.

	HCV + HBV		HCV allein	
	HCV Typ1	HCV Typ 2/3	HCV Typ1	HCV Typ 2/3
SVR	72.2%	82.8%	77.3%	84.0%

Tabelle: SVR-Raten nach Kombinationstherapie bei Patienten mit HCV-HBV-Koinfekiton vs. HCV-Monoinfektion

Ein Rebound der HBV-DNA trat bei 36% der Patienten mit initial nicht nachweisbarer HBV-DNA auf. Bei 11% der koinfizierten Patienten kam es zu einem Verlust von HBsAg.

Kommentar: Die antivirale Kombinationstherapie mit Peg-IFNa plus Ribavirin ist bei HCV-HBV-koinfizierten Patienten ebenso wirksam, wie bei HCV-Monoinfektion. HBV-DNA-flares können nach Therapieende und nach Heilung der HCV-Infektion auftreten und erfordern ein entsprechendes Monitoring und ggf. eine antivirale HBV-Therapie.

14.5 Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion

14.5.1 30 Jahre HDV

(43) Die lesenswerte Übersicht vom Marion Rizzetto im Journal of Hepatology beschreibt die Entwicklung der HDV-Forschung von der Entdeckung des Virus Ende der 70er Jahre bis hin zu den Zukunftsperspektiven, die sich aus neuen Erkenntnissen des besonderen Charakters der HDV-Infektion und Replikation ergeben, insbesondere durch das Vorhandensein des HDV-Ribozyms, das für Gen-therapeutische Ansätze genutzt werden könnte.

14.5.2 Verlauf und Langzeitkomplikationen der Hepatitis Delta: Eine Follow-up-Studie über 28 Jahre

(44) In dieser großen retrospektiven Studie wurden alle 299 Patienten, die sich der Diagnose einer chronischen Hepatitis Delta im Zeitraum 1978-2006 im Maggiore Hospital Milan vorgestellt hatten über einen mittleren Zeitraum von 233 Monate verlaufsdokumentiert. 104 der Patienten hatten bereits zum Beobachtungsbeginn eine Cirrhose. Im Verlauf entwickelten weitere 82 Patienten eine Cirrhose. Von allen Patienten mit Cirrhose (N=186) entwickelten 46 ein HCC, 43 Ascites, und 44 Patienten einen Ikterus. Am Studienende waren 63 Patienten gestorben und 29 Patienten hatten eine Lebertransplantation erhalten. Haupttodesursache war das Leberversagen (59%). Eine nachweisbare HDV-Replikation stellte den einzigen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität dar.

Kommentar: Die Studie bestätigt die insgesamt ungünstige Prognose von Patienten mit HDV Infektion. Bei persistierender HDV Replikation beträgt die jährliche Rate der Cirrhose und HCC Entwicklung 4% und 2.8%.

14.6 Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion

14.6.1 Sollten HCV-infizierte Patienten mit normalen Transaminasen antiviral behandelt werden?

(**45**) Es besteht weiterhin die Debatte ob es sinnvoll ist, HCV-infizierte Patienten mit normalen Transaminasen antiviral zu behandeln, da sie insgesamt eine langsamere Progression zur Cirrhose zeigen als Patienten mit erhöhten Transaminasen. Die Studie wurde durchgeführt, um den Effekt der antiviralen Therapie mit Peg-Interferon plus Ribavirin auf die HCV-bezogene

Morbidität und Mortalität bei Patienten mit normalen Transaminasen zu untersuchen. Anhand eines Markov-Modells konnte gezeigt werden, dass Patienten mit erhöhten Transaminasen eine 2,6-fach höhere Progressionsrate aufweisen, als Patienten mit normalen Transaminasen. Es wurde anhand existierender Daten vorausgesetzt, dass Patienten mit normalen Transaminasen zu 80% weniger häufig zwischen 2002 an 2004 und zu 70% weniger häufig ab 2005 behandelt wurden. Durch die antivirale Therapie wurde im Zeitraum 2008 bis 2025 die HCV-bezogene Morbidität und Mortalität signifikant reduziert und zwar um 34.200 Cirrhose-Fälle (36%), 22.400 Komplikationen (28%) und 17.500 Todesfälle (25%). Bei Patienten mit normalen Transaminasen zeigte sich eine vergleichbare Reduktion der Cirrhose-Fälle (22%), der Komplikationen (15%) und Todesfälle (14%), obwohl die Wahrscheinlichkeit, dass diese Patienten eine antivirale Therapie erhalten hatten in der Population drei- bis fünffach seltener war. Würden Patienten mit normalen Transaminasen genauso häufig behandelt werden wie solche mit erhöhten Transaminasen so könnte die Zahl der Cirrhosen um weitere 13% der Komplikationen um 9% und der Todesfälle um 9% reduziert werden.

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern, dass die antivirale Therapie von HCV-infizierten Patienten mit normalen Transaminasen signifikant die HCV-assoziierte Morbidität und Mortalität senkt und daher diese Patienten genauso für die Therapie berücksichtigt werden sollten, wie Patienten mit erhöhten Transaminasen. Die neue Leitlinie zum Management der HCV-Infektion hält ebenfalls prinzipiell eine antivirale Therapie für diese Patientengruppe für gerechtfertigt.

14.6.2 Therapie-Individualisierung bei chronischer HCV-Infektion

Es sind wieder zahlreiche Arbeiten sowohl zur Verlängerung als auch zur Verkürzung der Therapiedauer bei chronischer Hepatitis C erschienen, die im Folgenden nur in knapper Form zusammengefasst werden sollen.

12 Wochen Therapiedauer bei HCV-Typ 2 und 3-Infektion: „revisited"

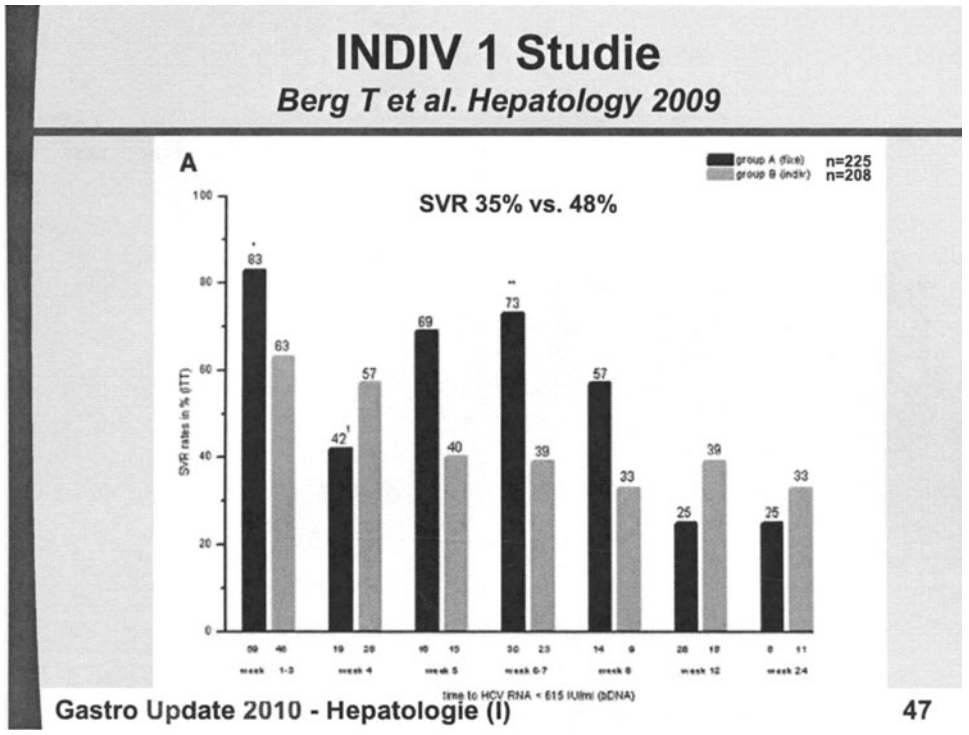
(46) Bei einer Therapieverkürzung auf 12 bis 16 Wochen bei HCV-Typ-2- und 3-Infektion ist insgesamt die Relapserate erhöht. Es wurde jetzt eine Studie durchgeführt, bei der alle Patienten mit rascher virologischer Response (HCV-RNA negativ zu Woche 4; RVR) nur über 12 Wochen behandelt wurden. Alle Patienten, die im Rahmen dieser 12-wöchigen Therapie einen Relapse erlitten, wurden über 24 Wochen re-therapiert. 718 Patienten mit HCV-Typ-2/3-Infektion wurden mit Peg-Interferon alfa-2b (1,5 µg pro Kilogramm) und Ribavirin (1000 bis 1200 mg pro Tag) behandelt, 496 (69%) hatten eine RVR. 409 der RVR-Patienten (82,5%) erreichten eine anhaltende virologische Response (SVR) und 67 Patienten (14,1%) erlitten einen Rückfall. Nur eine niedrige Thrombozytenzahl (< 140.000/µl) und ein BMI von ≥ 30 waren signifikant mit dem Risiko eines Relapses assoziiert. 43 der 67 Patienten mit Rückfall waren mit einer Re-Therapie über 24 Wochen einverstanden und 30 dieser Patienten (70%) erreichten eine SVR.

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern, dass eine 12-wöchige Therapie bei HCV-Typ 2 und 3 ausreichend ist, sofern eine rasche virologischer Response erreicht werden kann und zu Behandlungsbeginn keine fortgeschrittene Fibrose vorliegt und der BMI niedrig ist. Die Arbeit passt in das Konzept der individuellen und Response-gesteuerten Therapie auch beim HCV-Typ 2/3. Die Schlussfolgerung der Autoren deckt sich im Wesentlichen mit den aktuellen

Leitlinienempfehlungen. In der aktuellen Leitlinie wird eine Verkürzung auf 16 Wochen Therapiedauer jedoch nur bei Patienten mit niedriger Viruslast empfohlen. Insgesamt ist aber auch diese Studie ein Indiz dafür, dass bei rascher und kompletter Suppression der HCV-Replikation keine langen Erhaltungs-Therapiedauern notwendig sind, um die chronische HCV-Infektion zu eradizieren (siehe 14.6.3 Leitlinien-Empfehlungen).

Therapie-Individualisierung bei HCV-Typ 1 (18-48 Wochen). Die INDIV-1-Studie

(**47**) Ziel unserer INDIV-1-Studie war zu untersuchen, ob eine individuell-adaptierte Therapiedauer bei HCV-Typ-1-infizierten Patienten ebenso effektiv ist wie die Standard-Kombinationsbehandlung über 48 Wochen. **Studiendesign:** 433 Patienten aus 19 deutschen Studienzentren wurden zwischen 1/2002-1/2004 randomisiert und erhielten entweder 1.5 µg/kg KG Peginterferon-alfa-2b/Woche plus 800-1400 mg Ribavirin/Tag für 48 Wochen (n=225, Gruppe A) oder eine individuell adaptierte Behandlungsdauer (n=208, Gruppe B). In Gruppe B wurde die Therapiedauer anhand der Zeitdauer ermittelt, die ein Patient benötigte, um zum ersten Mal HCV-RNA negativ zu werden (definiert mittels bDNA-Test, Nachweisgrenze 615 IU/ml) multipliziert mit dem Faktor 6. Entsprechend lag die Therapiedauer bei HCV-RNA-Negativität zu Woche 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 bei 18, 24, 32, 36, 42 oder 48 Wochen. Eine Therapieverlängerung über 48 Wochen hinaus war im Rahmen dieser Studie nicht erlaubt. HCV-RNA wurde zu Baseline und wöchentlich bis Woche 8 sowie zu Woche 12, 24 und 48 mittels bDNA-Test gemessen. Der sensitivere TMA-Test (Nachweisgrenze 5.3 IU/ml) wurde nur bei Patienten mit bereits negativem bDNA-Test eingesetzt. Die anhaltende virologische Remission (SVR) war definiert als negativer qualitativer TMA-Test 24 Wochen nach Therapieende. Die individualisierte Therapie (Gruppe B) zeigte im Vergleich zur Standard-behandlung (Gruppe A) keine vergleichbare Effektivität. Die SVR-Raten lagen bei 34.6% in Gruppe B im Vergleich zu 48% in Gruppe A (p=0.005) als Folge höherer Relapseraten (32.7% vs. 14.2%; $p < 0.0005$). Eine multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass eine Randomisierung in Gruppe A, eine niedrige GGT, fehlende Thrombozytopenie sowie eine niedrige Ausgangsvirus-last das Erreichen einer SVR begünstigen. Patienten mit einer niedrigen Ausgangs-Viruslast (≤ 800.000 IU/ml) erzielten jedoch im 18-Wochen-Therapiearm mit 92% (22 von 24 Patienten) vergleichbare SVR-Raten, wie die Patienten, die über 48 Wochen behandelt wurden (91%). Bei hoher Ausgangsviruslast (> 800.000 IU/ml) führte die Therapieverkürzung jedoch zu signifikant niedrigeren SVR-Raten (44% vs. 100%).



Kommentar: Ein individuelles Therapiedesign, welches allein auf dem Zeitpunkt basiert, an welchem die Patienten mittels bDNA-Test (Sensitivitätslimit 615 IU/ml) HCV RNA negativ zu werden, führt zu höheren Relapseraten im Vergleich zur Standardtherapie. Der Einsatz hochsensitiver HCV RNA-Assays ermöglicht es aber, eine Subgruppe von HCV-Typ-1-infizierten Patienten zu identifizieren, bei der eine 18-wöchige Therapiedauer ausreicht, um Heilungsraten von über 90% zu induzieren. Ein individualisiertes Therapiekonzept, basierend auf hochsensitiven HCV-RNA-Tests und Ausgangsviruslast stellen einen sinnvollen Ansatz für die Zukunft dar und werden im Rahmen der laufenden INDIV-2-Studie prospektiv evaluiert.

Bei welchen Patienten mit HCV-Typ-1-Infektion kann die Therapie verkürzt werden? Eine Meta-Analyse

(48) Die Verkürzung der Therapiedauer auf 24 Wochen bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten mit niedriger Viruslast und rascher virologischer Response (RVR) zur Woche 4 ist bereits aktueller Standard. Die jetzt vorliegende Metaanalyse von sieben randomisierten Studien (insgesamt 807 HCV-Typ-1-infizierte Patienten mit RVR) bestätigt nochmals die aktuellen Empfehlungen. Im Vergleich zur 48-wöchigen Therapie hatten Patienten mit RVR und 24-wöchiger Therapiedauer eine um 13,6% niedrigere SVR-Rate. Die Subgruppe von RVR-Patienten mit niedriger Viruslast (≤ 400.000 IU/mL) zeigten jedoch vergleichbare SVR-Raten unabhängig von der Therapiedauer (24 versus 48 Wochen).

48 vs. 72 Wochen Therapiedauer bei langsamer virologische Response. Die Multizenterstudie aus Österreich

(**49**) Patienten mit langsamer virologischer Response haben aufgrund hoher Relapseraten nur eine geringe Chance auf eine anhaltende Response. Je später ein Patient unter Therapie HCV-RNA-negativ wird, desto höher ist das Risiko, einen Relapse nach Therapieende zu erleiden. Bei Patienten mit später

virologischer Response (definiert als HCV-RNA-Negativierung erstmals zur Woche 24) wird daher aktuell eine 72-wöchige Therapie empfohlen.

Jetzt wurde die große österreichische Multicenterstudie zur Therapie-Verlängerung bei HCV-Typ 1 mit langsamer virologischer Response in Gastroenterology von Peter Ferenci und Mitarbeitern publiziert. Patienten ohne RVR, aber einer Abnahme der Virämie zur Woche 12 um mindestens zwei log-Stufen wurden entweder über 48 oder 72 Wochen behandelt. Die Relapserate war 33,6% in der 48 Wochen Gruppe (n=139) und 18,5% in der 72 Wochen Gruppe (n= 150). Die SVR-Raten waren 51% und 59% (p=n.s)

Kommentar: Die Studie bestätigt, dass prinzipiell durch eine Verlängerung der Therapiedauer die Relapseraten gesenkt werden können. Wie in allen Studien zur Therapieverlängerung zeigte sich auch in dieser Studie eine signifikante drop-out-Rate jenseits der achtundvierzigsten Therapiewoche. Insgesamt sind die positiven Effekte der Therapieverlängerung geringer ausgeprägt, als in den früheren Studien. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass in der Ferenci-Studie die Standard-Ribavirin-Dosis (1000-1200 mg) und nicht wie in den früheren Studien nur 800 mg Ribavirin appliziert wurde.

14.6.3 Neue Leitlinie zum Management der HCV-Infektion (Publikation in Vorbereitung)

(!) Auch wenn die neue DGVS-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion erst 2010 publiziert wird, so sollen an dieser Stelle aus aktuellem Anlass doch die wichtigsten Empfehlungen zu Indikation und Therapiemanagement zusammengefasst werden:

Wann ist eine antivirale Therapie bei nicht vorbehandelten Patienten indiziert?

Empfehlung:

- Eine chronische Hepatitis C stellt unter Berücksichtigung der Kontraindikationen eine Indikation zur antiviralen Therapie dar (A).
- Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn im Verlauf der chronischen Infektion erhöht die Chancen auf eine anhaltende virologische Response (SVR) und wird daher empfohlen (A).
- Erhöhte Transaminasen und/oder Nachweis einer Fibrose sind keine in jedem Fall notwendigen Voraussetzungen für die Indikationsstellung zur Therapie. (A).
- Extrahepatische Manifestationen, berufliche Gründe, eine Elimination des Transmissionsrisikos sowie ein Therapiewunsch des Patienten können ebenfalls unabhängig von der Erkrankungsaktivität eine Therapieindikation darstellen (A).

Konsens: 85%

Wann ist eine Retherapie indiziert?

A) Bei Patienten mit einem virologischen Rückfall auf eine Vortherapie (=Relapse)

Empfehlung:

- Bei Patienten mit Relapse besteht prinzipiell eine Indikation zur Re-Therapie. Die Dringlichkeit zu einer Re-Therapie wird anhand individueller Faktoren gestellt (A).
- Bei asymptomatischen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und geringer Krankheitsaktivität ist zunächst auch ein abwartendes Verhalten im Hinblick auf zukünftige Therapieoptionen gerechtfertigt (B).

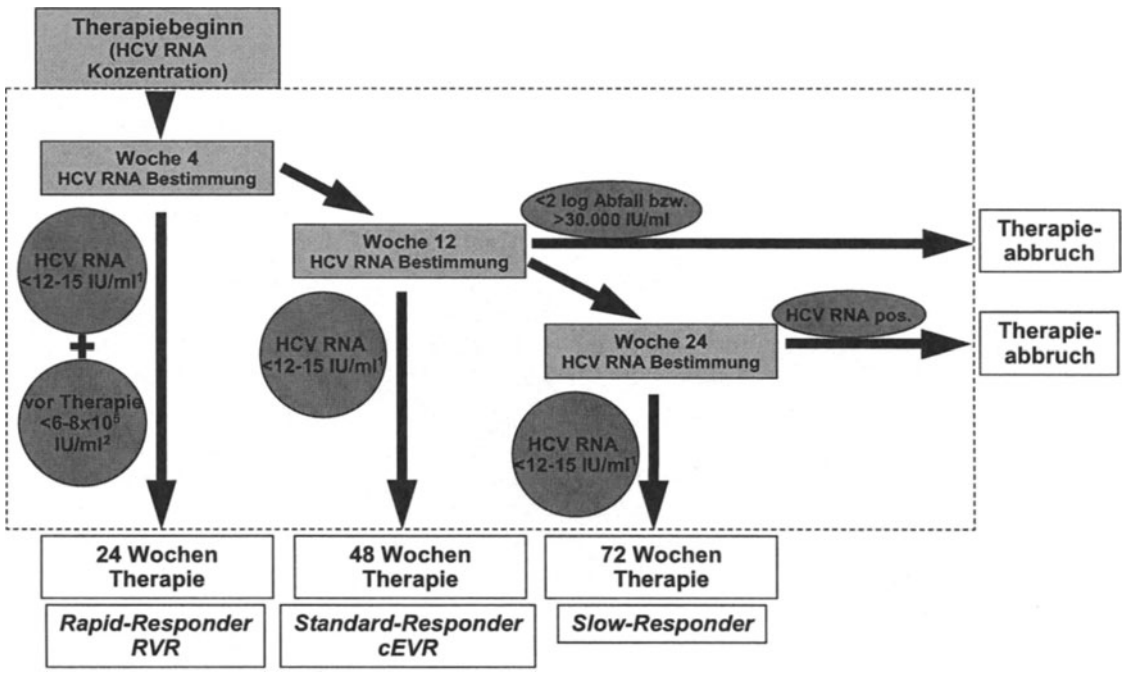
Konsens: 85%

B) Bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine Vortherapie (=Nonresponse)

Empfehlung:

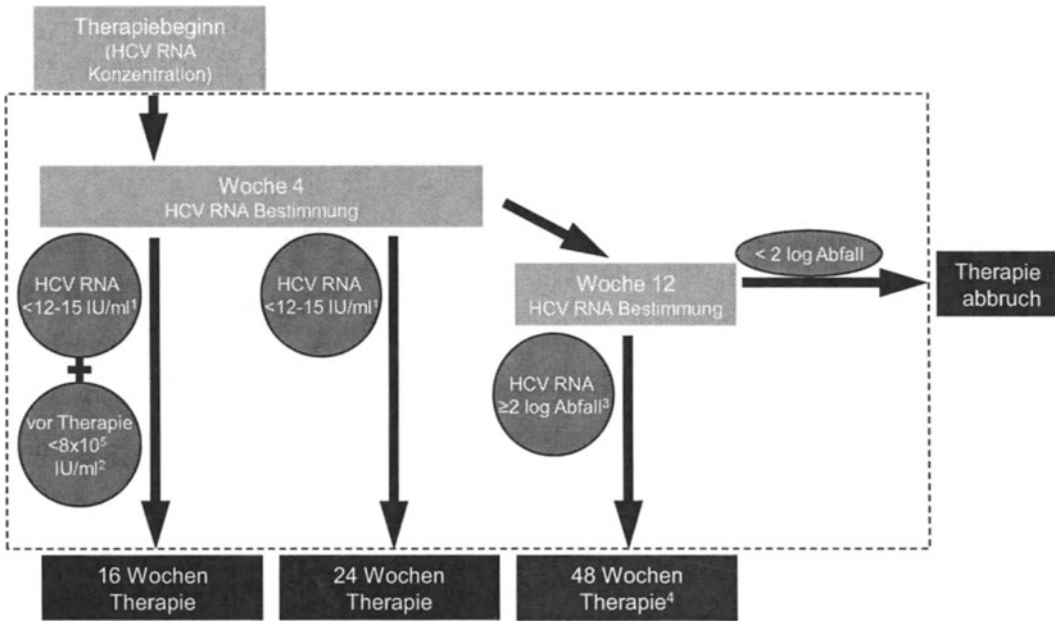
- Bei Patienten mit Nonresponse, die bislang keine adäquate Standardtherapie erhalten haben, wird eine Re-Therapie empfohlen. Die Dringlichkeit wird anhand individueller Faktoren gestellt (A).
- Bei Patienten, die auf eine adäquat dosierte und lege artis durchgeführte Standardtherapie (mit Peg-IFN plus Ribavirin) nicht virologisch angesprochen haben (***Definition siehe AG 4***), sollte nur in Ausnahmefällen eine Re-Therapie erfolgen (A).

Konsens: 95%



[1] HCV RNA mit einem hochsensitiven Assay nicht nachweisbar, <12-15 IU/ml oder <50 IU/ml je nach verwendetem Assay.
[2] Grenzwert für Ausgangsviruslast vor Therapie in den zugrundeliegenden Studien für PEG-Interferon alfa 2b bei 600.000 und für PEG-Interferon alfa 2a bei 800.000 IU/ml. Ggf. keine Therapieverkürzung bei negativen Prädiktoren wie fortgeschrittene Fibrose / Zirrhose, metabol. Syndrom, Insulinresistenz, Steatosis hepatis. Keine Daten bei Patienten mit normalen Transaminasen.

Abbildung: Vorschlag eines Behandlungsalgorithmus zur Ersttherapie der chronischen Hepatitis-C-Genotyp-1-Infektion. Abb. von Sarrazin C und Berg T et al.: Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis C Virus (HCV) Infection: The German Guidelines on the Management of HCV Infection. Z Gastroenterol. 2010 Feb;48(2):289-351. Epub 2010 Jan 29



[1] HCV RNA mit einem hochsensitiven Assay nicht nachweisbar, <12-15 IU/ml oder <50 IU/ml je nach verwendetem Assay.
[2] Keine Therapieverkürzung bei negativen Prädiktoren wie fortgeschrittene Fibrose / Zirrhose. Ggf. Berücksichtigung weiterer negativer Prädiktoren wie Steatosis hepatis und niedrige ALT-Konzentration vor Therapiebeginn. Keine Daten bei Patienten mit normalen Transaminasen.
[3] Bei fehlendem Abfall der HCV RNA unter die Nachweisgrenze (<12-15 IU/ml) bis Woche 24 Therapieabbruch empfohlen.
[4] Therapiedauer 36, 48, ggf. 72 Wo. bei „slow-response" bisher nicht genau bekannt. Wird gegenwärtig in prospektiven Studien untersucht.

Abbildung: Vorschlag eines Behandlungsalgorithmus zur Ersttherapie der chronischen Hepatitis-C-Genotyp-2/3-Infektion (A bzw. C für 48 Wochen Therapie). Konsens: 100%. Abb. von Sarrazin C und Berg T et al.: Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis C Virus (HCV) Infection: The German Guidelines on the Management of HCV Infection. Z Gastroenterol. 2010 Feb;48(2):289-351. Epub 2010 Jan 29

Wie sollen Patienten mit einem Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse) behandelt werden?

Empfehlung:

- Patienten mit einem Rückfall auf eine (PEG)-Interferon-alpha-Monotherapie sollten mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin behandelt werden [A].
- Bei Patienten mit einem Rückfall auf eine (PEG)-Interferon-alpha-/ Ribavirin-Kombinationstherapie sollte die Vortherapie überprüft werden (Dosierung PEG-Interferon alpha und Ribavirin, Dosisreduktionen, Therapiepausen, Therapiedauer, HCV RNA Kinetik, Management von Nebenwirkungen, Compliance, u.a.) [C]. Diese Faktoren sollten bei einer Re-Therapie optimiert werden [C].
- Patienten mit einem Rückfall auf eine (PEG)-Interferon-alpha-/Ribavirin-Kombinationstherapie sollten unabhängig vom Genotyp 48 [A] bzw. bei langsamem virologischen Ansprechen 72 Wochen [C] behandelt werden.
- Bei fehlender HCV-RNA-Negativierung (HCV RNA nachweisbar mit einem hochsensitiven Assay) zu Woche 12 [A] bzw. 24 [C] bei langsamem Ansprechen in der Ersttherapie sollte die Therapie abgebrochen werden.

Konsens: 95%

Wie sollen Patienten mit einem fehlenden Ansprechen auf eine Vortherapie (Non-Response) behandelt werden?

Empfehlung:

- Therapieversager unter einer (PEG)-Interferon-alpha-Monotherapie sollten wie unvorbehandelte Patienten mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin behandelt werden [B].
- Bei Therapieversagern auf eine (PEG)-Interferon-alpha-/Ribavirin-Kombinationstherapie sollte die Vortherapie überprüft werden (Dosierung PEG-Interferon alpha und Ribavirin, Dosisreduktionen, Therapiepausen, Therapiedauer, HCV-RNA-Kinetik, Management von Nebenwirkungen, Compliance, u.a.) [C].
- Eine erneute Therapie mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin kann bei einer suboptimalen Vortherapie und Verbesserungsmöglichkeiten in der Re-Therapie versucht werden [B]
- Bei fehlender HCV-RNA-Negativierung (HCV RNA nachweisbar mit einem hochsensitiven Assay) zu Woche 12 [A] bzw. 24 [C] bei langsamem Virusabfall in der Ersttherapie sollte die Therapie abgebrochen werden.
- Bei einem virologischen Ansprechen sollte die Therapie möglichst über insgesamt 72 Wochen fortgeführt werden [A].
- Eine niedrig-dosierte Langzeitmonotherapie mit PEG-Interferon alpha zur Verhinderung der Fibroseprogression bzw. klinischen Komplikationen der Lebererkrankung kann gegenwärtig nicht generell empfohlen werden [A].

Konsens: 98%

14.6.4 „Head to Head" Studien Peg-IFNa-2a vs. Peg-IFNa-2b

Die US-Amerikanische IDEAL Studie

(50,51) Mit dieser Studie ist Schering-Plough den Forderungen der FDA nachgekommen, zu untersuchen, ob die 1,0 µg/kg Peg-IFNa-2b-Dosierung nicht ebenso effektiv ist wie die bisher empfohlene Standarddosierung von 1,5 µg/kg. Hintergrund ist, dass im Rahmen der Phase II-Studie die höhere Peg-IFNa-2b-Dosierung initial zu höheren Responseraten geführt hat und man daraufhin (vor Abschluss der Studie und Erhalt der SVR-Raten) bereits die Phase III mit der höheren Dosierung begonnen hat. Nach Abschluss der Phase II-Studie sich aber zeigte, dass die SVR-Raten mit der 1,0 und 1,5 µg/kg Dosierung identisch ausfielen. Der jetzigen Studie wurde ein dritter Arm zugeführt. In diesem Arm erhielten die Patienten das Standard-Peg-IFNa-2a-Regime. Problematisch an der Studie ist, dass die Patienten im Peg-Interferon-alpha-2b-Arm mit 800 bis 1400 mg eine andere Ribavirin-Dosierung als die Patienten im Peg-Interferon-alpha-2a-Arm (1000 bis 1200 mg Ribavirin) erhalten hatten und auch das Management der Ribavirin-induzierten in beiden Armen unterschiedlich war. Die Studie wurde ausschließlich in den USA durchgeführt (118 Zentren); insgesamt wurden 3070 Patienten eingeschlossen. Die SVR-Raten lagen in allen drei Armen vergleichbar: 39,8% mit 1,5 µg/kg, 38,0% mit 1,0 µg/kg und 40,9% mit Peg-IFNa-2a. Zum Therapie-Ende hatten signifikant mehr Patienten im Peg-Interferon-alpha-2a-Arm eine virologischen Response (64,4%) versus 53,2% im Standard und 49,2% im niedrig dosierten Peg-Interferon-alpha-2b-Arm. Die Relapseraten betrugen 23,5% im Standard und 20,0% im niedrig dosierten Peg-Interferon-alpha-2b-Arm und waren damit signifikant niedriger als die Relapseraten im Peg-Interferon-alpha-2a-Arm (31,5%).

Die Italienische Head to Head Studie

(51) In der italienischen Single Center-Studie aus Neapel wurden 320 unvorbehandelte Patienten eingeschlossen und randomisiert mit entweder Peg-Interferon alpha-2a (180 µg/Wo) (Gruppe A) oder 2b (1,5µg/kg) (Gruppe B) plus 1000 bis 1200 mg Ribavirin für 48 Wochen (HCV-Typ 1 oder Typ 4) oder 24 Wochen (HCV-Typ 2 oder 3) behandelt. Mehr Patienten in Gruppe A erreichten eine SVR als in Gruppe B (68,8% versus 54,4%; p=0.008). Für HCV Typ 1/4 betrugen die SVR-Raten 55% versus 40% in Gruppe A. versus B (p=0.04) und für HCV-Typ 2 und 3 88% versus 75% (p=0.046). Auch für Patienten mit hoher Viruslast (>500.000 IU/ml) zeigten sich signifikante Unterschiede zu Gunsten Peg-Interferon alpha-2a (SVR 69% versus 46%), nicht jedoch für Patienten mit niedriger Viruslast (68% versus 66%) oder bei Patienten mit Cirrhose (42% versus 46%).

Kommentar: Die IDEAL-Studie ist aufgrund der unterschiedlichen Ribavirin-Dosierungen keine direkte Vergleichstudie zwischen den beiden zugelassenen Interferonen. Erstaunlicherweise ist jedoch die niedrigere Peg-Interferon-alpha-2b-Dosierung identisch wirksam gewesen, wie die bisher verwendete Standarddosierung. Eigentlich müsste man daher jetzt die niedrigere Dosierung als Standard empfehlen. Da sich jedoch in Subgruppen (z.B. Patienten mit ungünstigen Response-Prädiktoren) eine gewisse Überlegenheit der Standarddosierung zeigte, wird dies aktuell von den Autoren der Studie nicht empfohlen. Passend zu der italienischen Studie sind die initialen virologischen Responseraten unter Peg-Interferon alpha-2a höher. Die erhöhten Relapseraten in der Peg-IFNa-2a-Gruppe könnten dadurch erklärt sein, dass viele Patienten erst verzögert auf die Therapie angesprochen haben und es daher aufgrund der fehlenden Optionen der Therapieverlängerung bei mehr Patienten zu einem Rückfall gekommen ist. Die unterschiedlichen Ribavirin-Dosierungen in beiden Gruppen können zusätzlich zu den unterschiedlichen Relapseraten beigetragen haben. Dazu passt, dass in der italienischen Studie, bei gleicher Ribavirin-Dosierung die Relapseraten unter Peg-Interferon alpha-2a nicht signifikant höher lagen. Ein Nachteil der italienischen Studie ist, dass es sich hier um eine Monozentrische Studie handelt.

14.6.5 Steigerung der SVR-Raten bei Kombinationstherapie durch den Einsatz von Erythropoeitin

(52) Zahlreiche Studien existieren, die belegen, dass die Ribavirin-induzierte Anämie erfolgreich mit Erythropoeitin behandelt werden kann und durch den Einsatz dieses Wachstumsfaktors die notwendige Ribavirin-Dosis beibehalten werden kann. Ein signifikanter Effekt auf die SVR-Raten konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden. In dieser Studie wurden 42 Patienten, die unter einer Peg-Interferon-alpha-2a- oder -2b-Therapie plus 800-1200 mg Ribavirin zumindest 2 log Abnahme der Viruslast zeigten und eine Abnahme des Hämoglobins um ≥ 2,5 g pro Deziliter randomisiert in eine Erythropoeitin-Gruppe oder Standard-Gruppe. Die Erythropoeitin-Gruppe erhielt 30.000 U Erythropoeitin-Beta wöchentlich während bei der Standardgruppe die Ribavirin-Dosis auf 600 mg reduziert wurde. Am Therapieende waren 21 der 22 Patienten in der Erythropoeitin-Gruppe HCV-RNA-negativ sowie 16 der 20 Patienten im Standardarm (p=n.s). Die SVR-Rate betrug 82% (18/22) in der Epo-Gruppe rund 45% (9/20) im Standard-Arm.

Kommentar: Die Studie belegt die Bedeutung einer adäquaten Ribavirin-Dosierung für das Erreichen einer SVR. Das signifikant bessere Abschneiden

der Patienten in der Erythropoeitin-Gruppe führe ich aber insbesondere darauf zurück, dass in der Kontrolle-Gruppe bei allen Patienten vier Wochen nach Therapiebeginn die Ribavirin-Dosis auf 600 mg reduziert wurde. Dieses Vorgehen entspricht sicher nicht der Praxis und wird auch nicht empfohlen. Ribavirin sollte vorsichtig und wenn möglich nur in 200 mg-Schritten reduziert werden. Dennoch kann die Studie als Argument für den individuellen Einsatz von Erythropoeitin bei Patienten mit symptomatischer Anämie genutzt werden.

14.6.6 Bedeutung der Suppression der Hepatitis-C-Virämie für klinische Endpunkte im Langzeitverlauf: Ergebnisse der HALT-C Studie

(**53**) Es wird vermutet, dass Interferon auch unabhängig von der virologischen Response den Verlauf der chronischen Hepatitis C günstig beeinflussen kann. Die HALT-C-Studie, eine vom NIH initiierte Studie, untersuchte prospektiv und randomisiert die Effektivität einer Langzeit-Peg-IFNa-2a-Therapie (90 µg/Woche) bei Non-SVR-Patienten mit fortgeschrittener Fibrose. Die Studie zeigte, dass eine niedrig dosierte Peg-IFNa-Langzeit-Therapie ineffektiv hinsichtlich der Reduktion klinischer Endpunkte ist. Die jetzige Analyse wurde durchgeführt mit dem Ziel herauszufinden, ob das Ausmaß der HCV-RNA-Suppression im Verlauf der Studie mit einer Reduktion klinischer Endpunkte assoziiert ist. 764 Patienten wurden im Rahmen der lead-in-Phase der HALT-C-Studie behandelt und randomisiert in die Langzeit-Therapie-Gruppe (90 µg Peg-IFNa-2a/Wo) oder Kontrollgruppe (keine Therapie). Klinische Endpunkte waren definiert als Zunahme des Child-Scores, Aszites-Entwicklung, SBP, Enzephalopathie, Ösophagusvarizen-Blutung, HCC und Mortalität. Während der lead-in-Phase (=Standard-Kombinationstherapie) zeigte sich ein Abfall der Viruslast um ≥ 4 log-Stufen bei 178 Patienten. 82% dieser Patienten waren zumindest vorübergehend HCV-RNA-negativ und entwickelten im weiteren Verlauf einen Breakthrough oder Relapse. Diese Patienten hatten signifikant weniger klinische Endpunkte unabhängig davon, ob sie nach der lead-in-Phase in die Erhaltungs-Therapie oder Kontrollgruppe randomisiert wurden. Im Rahmen der Erhaltungs-Therapie konnte nur bei 30 Patienten eine persistierende Suppression der HCV-RNA ≥ 4 log-Stufen induziert werden, ohne signifikanten Effekt auf die klinischen Endpunkte.

Kommentar: Ein komplettes virologisches Ansprechen beziehungsweise starke Reduktion der HCV-RNA (≥ 4 log) unter einer Standardtherapie ist im Langzeitverlauf mit einer signifikanten Reduktion klinischer Endpunkte bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose assoziiert. Eine Peg-Interferon-alpha-Erhaltungs-Therapie führt zu keiner zusätzlichen Reduktion klinischer Endpunkte, selbst wenn im Rahmen der Langzeittherapie eine deutliche Reduktion der Viruslast induziert werden kann. Einschränkend muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Zahl der Patienten, die unter einer niedrig dosierten Peg-Interferon-alpha-Erhaltungstherapie eine deutliche Reduktion der Viruslast hatten gering war, so dass diese Ergebnisse mit aller Vorsicht interpretiert werden sollten. Sicher kann jedoch festgehalten werden, dass eine niedrig dosierte Peg-Interferon-Therapie zurzeit keinen Stellenwert im Sinne einer Fibrose-Progressions-Prophylaxe besitzt.

14.6.7 Re-Therapie bei (Peg)-Interferon-Ribavirin Nonrespondern (EPIC und REPEAT Studie)

(**54**) Die Peg-Interferon-plus-Ribavirin-Therapie war bisher nur für unvorbehandelte Patienten zugelassen. Die Ergebnisse einer großen Studie (EPIC Studie)

zur Re-Therapie mit Peg-Interferon alpha-2b plus Ribavirin von Nonrespondern oder Relapse-Patienten auf eine vorangegangene Kombinationstherapie haben bereits 2008 zu einer Zulassung dieser Re-Therapie geführt. Die Daten der EPIC-Studie wurden jetzt in Gastroenterology publiziert. Insgesamt wurden 2333 Patienten mit signifikanter Fibrose/Cirrhose in die Studie eingeschlossen uns mit Peg-Interferon alpha-2b plus 800 bis 1400 mg Ribavirin behandelt. Patienten mit negativer HCV-RNA zur Woche 12 wurden über insgesamt 48 Wochen behandelt. Patienten mit positiver HCV-RNA konnten im Rahmen eines Langzeit-Protokolls behandelt werden. 188 Patienten mit sehr geringer Viruslast zu Woche 12 führten die Therapie über 48 Wochen fort auf Wunsch der Studienärzte. Die SVR-Rate betrug insgesamt 22%, 56% der Patienten mit negativer HCV-RNA zu Woche 12 und 12% der Patienten mit niedriger HCV-RNA zur Woche 12 erreichten eine SVR. Die Chance auf eine SVR war bei Patienten mit Relapse in der vor Therapie signifikant besser (38%) im Vergleich zu Patienten mit Nonresponse in der vor Therapie (14%). Signifikante Prädiktoren für die SVR bei Patienten mit Woche 12-Response waren der HCV-Genotyp, das Fibrosestadium und die Viruslast.

(**55**) In die REPEAT-Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die Nonresponder auf eine vorangegangene Peg-Interferon-alpha-2b-plus-Ribavirin-Therapie waren (> 90% der Fälle HCV-Genotyp-1-infizierte Patienten). Es handelt sich um eine 4-armige Studie, die sowohl den Effekt einer Induktionstherapie mit 360 µg Peg-Interferon alpha-2a für 12 Wochen gefolgt von der Standardtherapie mit 180 µg pro Woche, als auch den Effekt einer Therapieverlängerungen auf 72 Wochen untersucht. Die Re-Therapie von Peg-Interferon-alpha-2b-Nonrespondern mit Peg-Interferon alpha-2a führte in Abhängigkeit von der Therapiegruppe zu SVR-Raten im Bereich von 7% bis 16%. Die höchsten SVR-Raten wurden bei den Patienten erzielt, die eine Therapieverlängerung auf 72 Wochen erhalten hatten. Demgegenüber hatte die initiale 12-wöchige Induktionstherapie keinen signifikanten Effekt auf die SVR-Rate (siehe Tabelle). Entsprechend den Ergebnissen der EPIC-Studie war das Erreichen einer frühen virologischen Response zur Woche 12 entscheidend für den Therapieerfolg. 21% aller Patienten waren zu Woche 12 HCV-RNA-negativ. Die SVR-Raten betrugen bei Woche-12-Respondern insgesamt 49% und in Abhängigkeit von der Therapiedauer 57% (72 Wochen Therapie) und 35% (48 Wochen Therapie). Patienten mit positiver HCV-RNA zur Woche 12 hatten unabhängig von der Therapiedauer SVR-Raten von nur 4%. Die Induktionstherapie hatte keinen signifikanten zusätzlichen Effekt.

	A 360/180µg 72 Wo (n=317)	B 360/180µg 48 Wo (n=156)	C 180µg 72 Wo (n=156)	D 180µg 48 Wo (n=313)
SVR	16%	7%	14%	9%

Tabelle: SVR Raten in der REPEAT-Studie

Kommentar: Die Zulassung zur Re-Therapie für Nonresponder und Relapse-Patienten stellt einen wichtigen Fortschritt im Management von Patienten mit chronischer Hepatitis C dar. Hiervon profitieren vor allem Patienten, die bisher nicht mit Peg-Interferon/Ribavirin behandelt worden sind, oder bei welchen die Vor-Therapie nicht adäquat-dosiert durchgeführt worden ist. Die Daten zeigen aber auch, dass eine Wiederholung des Therapieregimes, bei Patienten die bereits auf Peg-Interferon plus Ribavirin nicht angesprochen haben, wenig

erfolgversprechend ist (nur 4% SVR). Für Nonresponder auf eine Peg-Interferon/Ribavirin-Therapie müssen daher alternative Therapieregime evaluiert werden. Die REPEAT-Studie zeigt, dass die Verlängerung der Therapiedauer auf 72 Wochen eine wichtige Option darstellt. Eine kurzzeitige Erhöhung der Peg-Interferon-Dosis auf 360 µg pro Woche ist offenbar nicht ausreichend, um die SVR-Raten zu erhöhen. Es sollte jedoch in Zukunft geprüft werden, ob die dauerhafte Applikation einer höheren Peg-Interferon-Dosis (und auch Ribavirindosis) zu einer Steigerung der SVR-Raten beitragen kann. Vor dem Hintergrund zukünftiger Therapieoptionen durch den Einsatz von Protease-Inhibitoren, sollte die Indikation zu einer Re-Therapie jedoch insgesamt kritisch gestellt werden.

14.6.8 Silibinin ist ein potenter Hemmstoff der HCV-Polymerase

(**56,**57) im letzten Jahr habe ich die Pilot-Studie von Peter Ferenci zum Einsatz von hochdosiertem Silibinin (Legalon Sil; Madaus, Köln, Germany) bei HCV-Nonrespondern vorgestellt. Die Arbeitsgruppe von Jean-Michel Pawlotsky konnte jetzt in unterschiedlichen Modellen nachweisen, dass Silibinin A und B sowie Legalon SIL (die kommerziell verfügbare intravenöse Präparation von Silibinin) einen potenten Hemmstoff der HCV-Polymerase darstellt. Unsere Arbeitsgruppe hat einen Fall einer mehrfachen Nonresponderin mit HCV-induzierter Cirrhose publiziert, bei welchem es unter einer Kombinationstherapie aus Ribavirin, Silibinin und später Peg-Interferon zu einer raschen kompletten virologischen Response gekommen ist.

Kommentar: Silibinin ist ein potenter Hemmstoff der HCV-Polymerase mit hoher klinischer Wirksamkeit. Die Effektivität einer hoch-dosierten intravenösen Applikation von Silibinin ist durchaus mit der mancher neuer direkt antiviraler Substanzen (Protease-Inhibitoren) vergleichbar. Neben der off-label Problematik schränken die i.v.-Applikation und die hohen Kosten (ca. 500 € pro Tag bei 20 mg/kg) die klinische Anwendung ein. Eine weitere Evaluation von Silibinin im Rahmen klinischer Studien ist ausgesprochen sinnvoll.

14.6.9 Phase-III-Studien für Albumin-gekoppeltes Interferon (Albinterferon; Joulferon®) abgeschlossen (ACHIVE-1 und -2 Studie): Zulassung erwartet

(**58,59**) Rekombinantes humanes Albumin-Interferon alpha (Albinterferon) ist ein neues rekombinantes 85.7 kDa Protein bestehend aus Interferon-alfa-2b, welches gentechnisch an humanes Serum-Albumin gekoppelt wurde und eine im Vergleich zu Peg-Interferon-alpha verlängerte Eliminations-Halbwertszeit aufweist (im Mittel 141 Stunden).

Die Phase-III-Zulassungsstudien wurden auf dem amerikanischen Leberkongress (AASLD) vorgestellt, Albinterferon wurde im Rahmen dieser Studien bei HCV-Typ-1- und -Typ-2/3-infizierten Patienten evaluiert. Die Patienten erhielten randomisiert eine 48-wöchige Therapie mit A) Peginterferon alfa-2a 180 µg ***einmal pro Woche***, B) 900 µg bzw. C) 1.200 µg Albinterferon ***alle 2 Wochen*** plus Ribavirin (1000/1200 mg/d). Der Arm C (1200 µg) musste im Rahmen der laufenden Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken (Verdacht auf ein erhöhtes Risiko interstitieller Pneumonien) beendet werden und alle Patienten wurden mit reduzierter Dosis (900 µg/alle 2 Wo) weiter behandelt.

Primärer Endpunkt war die nicht-Unterlegenheit der Albumin-Interferon-Therapie im Vergleich zu Peg-IFNa-2a. Die SVR-Raten in der Tabelle dargestellt.

	A 180µg Peg-2a pro Woche	B 900 µg Albinterferon alle 2 Wo	C 1200 µg → 900 µg Albinterferon alle 2 Wo
SVR für HCV Typ 1 (N=1323)	51%	48%	47%
SVR für HCV Typ 2/3 (N=932)	85%	80%	80%

Tabelle: SVR-Raten in den ACHIEV Studien 1 und 2

Kommentar: Albinterferon zeigt eine im Vergleich zum Peg-Interferon alpha-2a vergleichbare Wirksamkeit. Das Nebenwirkungsprofil war insgesamt vergleichbar. Unter der 900 µg Dosierung war keine erhöhte Rate pulmonaler Komplikationen zu verzeichnen. Die Zulassung von Albinterferon wird 2010 erwartet.

14.6.10 Neue Substanzen zur Therapie der HCV-Typ-Infektion: empfohlene Übersichten

(60-63) Zahlreiche direkt antivirale Substanzen, wie Polymerase- oder Protease-Inhibitoren befinden sich zurzeit in der präklinischen und klinischen Entwicklung. Die genannten Übersichten geben hierzu einen guten Überblick. Mit Boceprevir (Schering-Plough, jetzt Merck) und Telaprevir (Vertex/Tibotec/ Johnson&Johnson) befinden sich 2 Protease-Inhibitoren in Kombination mit Peg-IFNa-2a bzw. -2b plus Ribavirin in Phase III-Zulassungsstudien. Mit einer Zulassung beider Substanzen in Europa wird Anfang 2012 gerechnet.

14.6.11 Telaprevir Phase II-Studien zur Therapie der chronischen Hepatitis C (PROVE 1 and PROVE 2)

(**64**,**65**) Die Ergebnisse der Phase II-Telaprevir-Studien aus USA (PROVE 1) und Europa (PROVE 2) wurden jetzt im New England Journal of Medicine publiziert. ***PROVE1***: Unvorbehandelte HCV-Typ-1-infizierte Patienten wurden in drei verschiedene Telaprevir-Arme und einen Kontrollarm (Peg-IFNa2a plus Ribavirin für 48 Wochen) randomisiert. Die Telaprevir-Gruppen erhielten 1250 mg Telaprevir am Tag eins und danach 750 mg alle acht Stunden für 12 Wochen plus Peg-Interferon alpha-2a/Ribavirin für insgesamt 48 Wochen (T12PR48) oder das gleiche Telaprevir Regime plus Peg-IFNa-2a/Ribavirin für insgesamt 12 Wochen (T12PR12) oder das oben genannte Telaprevir Regime plus Peg-IFNa-2a/Ribavirin für 24 Wochen (T12PR24). Die SVR-Rate im Kontrollraum betrug 41% im Vergleich zu 67%, 35% und 61% in den drei Telaprevir-Gruppen (T12PR48 vs. T12PR12 vs. T12PR24). Ein virologischer Durchbruch zeigte sich bei 7% der Telaprevir-Patienten, ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen war mit 21% versus 11% höher in den Telaprevir-Gruppen. Hautausschläge waren der Hauptgrund für die vorzeitigen Abbrüche bei den Telaprevir-behandelten Patienten. ***PROVE 2***: 334 Patienten mit HCV-Typ 1 wurden in diese 4-Arm-Studie eingeschlossen. Neben der Kontrollgruppe (Peg-IFNa2a plus Ribavirin für 48 Wochen) erhielten die Patienten 1250 mg Telaprevir am Tag eins und danach 750 mg alle acht

Stunden für 12 Wochen plus Peg-Interferon alpha-2a/Ribavirin für insgesamt 24 Wochen (T12PR24) oder das gleiche Telaprevir-Regime plus Peg-IFNa-2a/Ribavirin für insgesamt 12 Wochen (T12PR12) oder das oben genannte Telaprevir-Regime plus Peg-IFNa-2a allein für 12 Wochen (kein Ribavirin; T12P12). Die SVR Rate im Kontrollarm betrug 46% im Vergleich zu 69%, 60% um 36% in den Telaprevir-Gruppen (T12PR24 vs. T12PR12 vs. T12P12). Juckreiz, Hautausschlag und Anämie wurden signifikant häufiger unter Telaprevir beobachtet.

Kommentar: Die Telaprevir Phase II-Studien zeigen eine Steigerung der SVR Raten bei HCV-Typ 1 um > 20% bei gleichzeitiger Halbierung der Therapiedauer im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie. Hautausschläge können im Einzelfall ein signifikantes Problem unter der Telaprevir-Therapie darstellen und erfordern ein spezielles Management. Die Zulassung von Telaprevir wird einen wesentlichen Fortschritt für die Therapie der chronischen Hepatitis C. darstellen.

14.6.12 Nitazoxanide zur Therapie der chronischen Hepatitis C

(66) Nitaxozanid ist ein in den USA zugelassenes Antibiotikum (Metronidazol-ähnlich, Romark Laboratories), das hauptsächlich bei parasitären Durchfall-erkrankungen (Cryptosporidien, Lamblien) angewendet wird. Im HCV-Replikon System zeigte Nitaxozanid eine inhibitorische Wirkung und es wurden erste Pilotstudien in Ägypten begonnen, die auch klinisch einen gewissen antiviralen Effekt vermuten ließen. Jetzt wurde die ägyptische Phase-II Studie bei HCV-Genotyp-4-infizierten Patienten publiziert. Die Patienten erhielten entweder die Standardtherapie (Peg-IFNa-2a plus RBV) für 48 Wochen (N=40) oder eine Nitaxozanid-Monotherapie (2 x 500 mg/d) für 12 Wochen gefolgt von der Kombination Nitaxozanid plus Peg-Interferon für 36 Wochen (n=28) oder Nitaxozanid-Monotherapie für 12 Wochen gefolgt von der Kombination Nitaxozanid plus Peg-Interferon plus Ribavirin für 36 Wochen (n=28). Die virologischen Responseraten und SVR Raten waren unter der Trippletherapie signifikant höher als unter der Standardtherapie (64% versus 38% und 79% versus 50%) unter der Kombination von Peg-Interferon plus Nitaxozanid zeigten sich intermediäre Responseraten: RVR 54% und SVR 61%. Es zeigte sich keine signifikante Steigerung von Nebenwirkungen durch den Einsatz von Nitaxozanid.

Kommentar: Auch wenn diese Studie relativ eindeutige Ergebnisse zu Gunsten der Nitaxozanid-Therapie geliefert hat, so bin ich insgesamt aufgrund der bisher bekannten Datenlage eher skeptisch, was die Effektivität von Nitaxozanid bei HCV-Infektion anbelangt. Die Patientenzahl dieser Phase II-Studie ist sehr gering.

14.6.13 Genom-weite Assoziationsstudien bei HCV-Infektion: Susceptibilität der HCV-Infektion und Therapieresponse abhängig von genetischen Varianten im IL28B (Interferon Lamda)-Gen

(**67-70**) Vier unabhängige Studien haben annähernd zeitgleich und zum Teil übereinstimmend im Rahmen Genom-weiter Assoziationsstudien spezifische SNPs in der Region um das Interleukin-28B (IL28B)-Gen identifiziert, die eine äußerst robuste Assoziation sowohl mit dem spontanen Verlauf einer HCV-Infektion (selbst-limitierend oder chronisch) als auch mit den Erfolgsaussichten einer IFN-α-basierten Kombinationstherapie (dauerhafte Viruselimination oder

Therapie-Versagen) aufweisen. Die genomische Region um IL28B kodiert für Lambda Interferone (IFN-λ), die über einen eigenständigen Rezeptorkomplex eine potente IFN-α-ähnliche antivirale angeborene Immunantwort induzieren. Ge und Mitarbeiter führten ihre genetischen Analysen bei HCV-Typ-1-infizierten Patienten der IDEAL Studie durch, die entweder mit Peg-IFN-α-2a oder -2b behandelt wurden. Träger des IL28B rs12979860 C-Allels zeigten dabei im Vergleich zu den T-Allel-Trägern ein hoch-signifikant besseres Ansprechen (SVR) auf eine IFN-α-basierte Kombinationstherapie ($P<10^{-27}$).

Auch für den natürlichen Verlauf der HCV Infektion und das Risiko der Chronifizierung hat der IL28B SNP signifikante Bedeutung. So konnten Thomas et al. zeigen, dass der IL28B-rs12979860-Polymorphismus auch signifikant mit einer spontanen Viruselimination nach HCV-Infektion assoziiert ist. In dieser Studie konnten 53% aller Patienten mit einem IL28B-rs12979860-C/C-Genotyp HCV spontan eliminieren, wohingegen 30% der Patienten mit einem C/T-Genotyp und nur 23% der Patienten mit einem T/T-Genotyp eine spontane HCV Remission zeigten.

In einer gemeinsamen Australisch-Europäischen Studie konnten wir mit dem IL28B-rs8099917-Polymorphismus einen weiteren genetischen Wirtsfaktor innerhalb des Interferon-Lambda-Gens identifizieren, der eine genomweit signifikante Assoziation mit dem Therapie-Ansprechen bei HCV-Genotyp-1-Infektion aufweist ($P<10^{-7}$). Hier wiesen 63% aller Patienten, die unter einer IFN-α-basierten Kombinationstherapie HCV erfolgreich eliminieren konnten, einen IL28B-rs8099917-T/T-Genotyp auf, während 33% mit einem IL28B-rs8099917-G/T-Genotyp und nur 4% mit einem IL28B-rs8099917-G/G-Risiko-Genotyp eine SVR erreichten. Unsere Daten wurden von einer weiteren Studie aus Asien von Tanaka et al. bestätigt.

Kommentar: Aufgrund dieser überzeugenden Daten erscheint es sehr wahrscheinlich, dass in Zukunft die IL28B (Interferon-lambda-Gen)-Genotypisierung als prädiktiver genetischer Parameter einen substantiellen Einfluss auf die Risikostratifizierung und den Therapie-Algorithmus sowohl bei Patienten mit akuter als auch chronischer HCV-Infektion haben wird. Es bleibt abzuwarten, ob die in absehbarer Zukunft verfügbaren HCV-Protease-Inhibitoren oder der Einsatz von Interferon-lambda das erhöhte Risiko eines Therapieversagens einer IFN-α-basierten Standard-Kombinationstherapie bei IL28B-Risiko-Allelträgern kompensieren können.

14.7 Alkoholische Lebererkrankung

(71,72) Eine lesenswerte Übersicht zum Management der Alkohol-Hepatitis ist von Cohen SM und Ahn J publiziert worden sowie im Januar 2010 die AASLD Practice Guideline zum Management der Alkoholischen Lebererkrankung (72).

14.7.1 Therapie der Alkoholhepatitis mit anti-TNFa-Antikörper Infliximab

(73) Im Rahmen dieser Pilot-Studie aus Indien erhielten 19 Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis (Maddrey Score > 32) einmalig Infliximab in einer Dosierung von 5 mg/kg i.v. Das 1-Monats-Überleben betrug 89% (17/19) und das 2-Monats-Überleben 68% (13/19). Im Verlauf zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Maddrey-Scores und es kam zu einer signifikanten

Abnahme der medianen TNF-alpha-Spiegel. Eine Infektion trat bei fünf Patienten auf, zwei dieser Patienten hatten eine Reaktivierung einer pulmonalen Tuberkulose.

Kommentar: Auch wenn die Therapie mit Infliximab gewisse positive Effekte in der Einmalgabe bei Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis zeigte, so besteht doch ein signifikantes Problem hinsichtlich des Risikos für Infektionen. Bereits im letzten Gastro Update hatte ich eine Studie vorgestellt die zeigte, dass eine Etanercept-Therapie bei Patienten mit akuter Alkoholhepatitis zu einer Steigerung der Mortalitätsrate führt.

14.7.2 Therapie der Alkoholhepatitis mit Pentoxifyllin vs. Steroide. Eine randomisierte Studie

(74) 68 Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis wurden in diese Studie aus Indien eingeschlossen und erhielten randomisiert und doppel-blind entweder Pentoxifyllin (n=34; Gruppe 1) oder Sterodie (n= 34; Gruppe 2). 5 vs. 12 Patienten starben innerhalb der ersten 3 Monate in Gruppe 1 vs. 2. Keiner der Gruppe-1-Patienten, aber 6 der Patienten der Steroidgruppe entwickelten ein hepatorenales Syndrom.

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern, dass Pentoxifyllin der Steroid-therapie, insbesondere im Hinblick auf die Nieren-protektiven Eigenschaften, überlegen ist. Es könnte sinnvoll sein, beide Substanzen zu kombinieren…?

14.7.3 Bedeutung von Infektionen bei Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis und Steroidtherapie

(**75**) Das Vorhandensein einer Infektion bei Patienten mit schwerer Alkohol-hepatitis wird generell als Kontraindikation für eine Steroidtherapie angesehen, obwohl für dieses Vorgehen keine spezifischen Daten vorliegen. Im Rahmen dieser großen französischen Studie wurde untersucht: 1.) wie ist die Inzidenz von Infektionen bei Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis vor und nach einer Steroidtherapie; 2.) stellt die Infektion einer Kontraindikation für die Steroid-therapie dar? Und 3.) ist es möglich, prädiktiven Faktoren für die Entwicklung von Infektionen zu etablieren. 246 Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis wurden prospektiv eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme hatten 26% eine Infektion. Patienten, die vor der Steroidtherapie eine Infektion hatten, hatten ein vergleichbares 2-Monats-Überleben, wie die übrigen Patienten (71% vs. 72%). Nach Beginn der Steroidtherapie entwickelten 24% der Patienten eine Infektion. Das Risiko für eine Infektion war bei Patienten, die nicht auf die Steroidtherapie ansprachen (anhand des Lille-Scores) signifikant erhöht (43% versus 11%). Der Lille-Score war mittels Multivariatanalyse der einzige Marker, der unabhängig mit der Vorhersage für Infektionen korreliert war. Lille- und MELD-Score waren unabhängig mit der Mortalität assoziiert, nicht jedoch die Infektionen.

(Notiz: Lille-Modell = Baselinefaktoren (Alter, Niereninsuffizienz, Albumin, Prothrombinzeit, Bilirubin) sowie die Bilirubinkonzentration am Tag 7; http://www.lillemodel.com).

Kommentar: Die schwere Alkoholhepatitis ist mit einem hohen Risiko für Infektionen assoziiert. Ein Screening auf Infektionen sollte daher zum Standardmanagement bei diesen Patienten gehören (SBP?, Harnwegsinfekt?,

pulmonaler Infekt?). Das Vorliegen einer Infektion stellt jedoch keine Kontraindikation für die Steroidtherapie dar. Die Nonresponse auf Steroide (Lille-Model) stellt den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von Infektionen und die Mortalitäts-Prädiktion dar.

14.7.4 Assoziation von Varianten im PNPLA3-Gen und der alkoholischen Lebererkrankung

(**76**) 2 frühere Genom-weite Assoziationsstudien haben eine Assoziation von Varianten im PNPLA3 mit der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung herstellen können. Diese Varianten wurden jetzt im Hinblick auf ihre Bedeutung für die alkoholische Lebererkrankung von Mestizo-Personen mit Alkohol-Abhängigkeit untersucht. Der PNPLA3-SNP rs738409 war signifikant mit der alkoholischen Lebererkrankung assoziiert sowie der Entwicklung einer Alkohol-toxischen Cirrhose (unadjusted OR= 2.25, P=1.7 x 10(-10); ancestry-adjusted OR=1.79, P=1.9 x 10(-5)).

Kommentar: Das Phänomen, dass nur ein sehr geringer Prozentsatz aller Personen mit Alkoholabusus eine signifikante Lebererkrankung entwickeln, ist gut dokumentiert. Mit dieser Studie ist erstmals eine einzelne genetische Variante beschrieben worden, die eine erstaunlich hohe Assoziation für eine der häufigsten komplexen Lebererkrankungen weltweit zeigt. Die PNPLA3 Variante stellt daher ein interessantes genetisches Screening-Target dar, um Personen mit erhöhtem Risiko für die Cirrhoseentwicklung zu identifizieren und ggf. aggressiver zu intervenieren.

14.8 Primär biliäre Cirrhose (PBC)

14.8.1 PBC: Erste Genom-weite Assoziationsstudie

(**77**) Die bekannte familiäre Häufung der PBC spricht für eine signifikante genetische Prädisposition bei dieser Erkrankung. Die Susceptibilitäts „loci" sind bisher aber unbekannt. DNA Proben von 2072 Kanadischen und US amerikanischen Personen (536 Patienten mit PBC und 1536 Kontrollen) wurden im Rahmen einer Genom-weiten Assoziationsstudie für mehr als 300.000 SNPs genotypisiert. 16 der am stärksten mit der PBC assoziierten SNPs wurden dann in zwei unabhängigen Replikationsgruppen genotypisiert. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen PBC und 13 loci im Bereich der HLA-Klasse-II-Region mit der stärksten Assoziation für den HLA-DQB1-Locus. Außerdem war die PBC signifikant mit 2 SNPs im IL12A-Locus und einem SNP im IL12RB2-Locus assoziiert. Weiterhin wurde eine moderate Assoziation mit SNPs im STAT4- und CTLA4-Locus sowie 10 weiteren Regionen gefunden.

Kommentar: Die Ergebnisse der genetischen Assoziationsstudie sprechen dafür, dass der immunregulatorische IL12-Signaltransduktionsweg eine relevante pathophysiologische Bedeutung für die Entwicklung der PBC besitzt. IL12A-Varianten können sowohl zu einer erhöhten Susceptibilität gegenüber Infektionskrankheiten als auch zu autoimmunologischen Prozessen führen, wobei bei der PBC der erste den zweiten Prozess triggern könnte.

14.8.2 Spielen transiente Umweltfaktoren für die Entstehung der PBC eine Rolle? Evidenz von Raum-Zeit-Cluster-Analysen

(78) Für die Ätiopathogenese der PBC spielen wahrscheinlich sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine Rolle. In früheren Studien wurde vermutet, dass ein oder mehrere infektiöse Agenzien äthiopathogenetisch relevant sein könnten. Um zu untersuchen, ob Infektionen für die Entwicklung einer PBC eine Rolle spielen, haben die Autoren Raum-Zeit-Cluster-Analysen durchgeführt basierend auf Populationsdaten von Nordost England über einen Zeitraum von 1987 bis 2003. Raum-Zeit-Cluster treten auf, wenn gehäuft Fälle einer Erkrankung innerhalb einer begrenzten geographischen Region und innerhalb eines begrenzten Zeitrahmens beobachtet werden. Die Existenz solcher Cluster ist hoch suggestiv für die Beteiligung von Umweltfaktoren, insbesondere von Infektionen. Mittels komplexer statistischer Methoden und einer Analyse von 1015 Fällen konnten die Autoren hoch signifikante Raum-Zeit-Cluster für die PBC nachweisen

Kommentar: Diese Arbeit beschreibt eine interessante Methode, um die Relevanz von Umweltfaktoren für die Entwicklung einer Erkrankung darzustellen. Die Analysen sprechen dafür, dass (bei genetischer Prädisposition) zusätzlich Umweltfaktoren beziehungsweise Infektionen eine signifikante Rolle in der Ätiopathogenese der PBC spielen.

14.8.3 Die Prognose der PBC ist in allen Stadien von der biochemischen Response auf Ursodeoxycholsäure (UDCA) abhängig

(**79**) Die Autoren aus Rotterdam untersuchten im Rahmen einer prospektiven Multicenterstudie bei Patienten mit PBC, die mit Ursodeoxycholsäure behandelt worden waren, welchen prädiktiven Wert biochemische Responseparameter für die Langzeit-Prognose der Patienten besitzen. Die PBC wurde als Frühstadium klassifiziert, wenn vor Therapie Bilirubin und Albumin im Normbereich lagen; als moderat fortgeschritten, wenn einer der beiden Parameter abnormal war und als fortgeschritten, wenn beide Parameter nicht im Normbereich lagen. Die biochemische Response wurde anhand drei verschiedener Definitionen eingeteilt: A) Pares Definition: Abnahme der AP um > 40%; B) Corpechot Definition: AP < 3 x ULN, AST > 2 x ULN und Bilirubin < 1 x ULN sowie C) Rotterdam Definition: Normalisierung der abnormalen Albumin- und/oder Bilirubin-Werte. 75 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen; der Follow-up aber betrug im Median 9,7 (1,0 bis 17,3 Jahre). Die Prognose von Patienten im Frühstadium der PBC war vergleichbar mit der Prognose der holländischen Normalbevölkerung und besser als mit dem Mayo-Risk-Score vorhergesagt. Insgesamt war das Überleben bei biochemischen Respondern besser als das von Nonrespondern anhand der Corpechot und Rotterdam Definitionen. Für Patienten im Frühstadium zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Prognose zwischen Respondern und Nonrespondern. Die Prognose war jedoch signifikant verbessert bei Respondern mit moderat-fortgeschrittener Erkrankung.

Kommentar: Die Daten sprechen dafür, dass UDCA unabhängig vom Stadium der Erkrankung die Prognose der Patienten mit PBC verbessert. Die Autoren schlussfolgern weiter, dass die prognostische Information der UDCA-Response basierend auf Bilirubin- und Albumin-Werten im Vergleich zu den Informationen basierend auf AP-Werten überlegen ist. Insgesamt halte ich jedoch alle bisherigen biochemischen Response-Definitionen für nicht ausreichend. Ziel

sollte eine möglichst weitgehende Normalisierung der Transaminasen und Cholestaseparameter sein.

14.8.4 M2-ELISA-negative PBC - Autoantikörperspektrum

(80,81). Für die Diagnose autoimmuner cholestatischer Lebererkrankungen spielt die Autoantikörperdiagnostik eine wichtige Rolle (insbesondere AMA). Bei einem signifikanten Prozentsatz der Patienten lassen sich diese typischen Auto-Ak jedoch nicht nachweisen. Die Autoren evaluierten den neu entwickelten MIT3-basierten ELISA, der offenbar eine höhere Sensitivität in der Detektion von AMAs besitzt zusammen mit weiteren ELISAs für autoimmunologische Erkrankungen. Seren von 281 Patienten mit chronischen cholestatischen Erkrankungen (PBC, PSC, AMA-positive autoimmune Hepatitis und „kryptogene Cholangiopathien" wurden auf die PBC-assoziierten Auto-Ak: anti-gp210, anti-sp100, konventionelle anti-M2, anti-M2 (MIT3) IgG, anti-M2 (MIT3) IgA sowie Anti-Centromere, anti-SLA/LP-A und Anti-Chromatin untersucht. Von den 57 Patienten mit AMA-negativer PBC (konventioneller ELISA) waren 14 mittels MIT3-IgG AMA-positiv. Auf der Basis von 3 Tests (MIT3-IgG, gp210, and sp100) konnte die Diagnose PBC bei 20 von 57 (35%) Patienten mit AMA-negativer PBC bestätigt werden. sp100- und gp210-Antikörper wurden nur bei mit entweder PBC- oder AMA-positiver autoimmuner Hepatitis nachgewiesen. Von den 11 Patienten mit kryptogener Cholangiopathie waren 3 (27%) mittels MIT-IgG positiver PBC.

(81) Auch die Arbeit aus Tübingen befasst sich mit der AMA-negativen PBC. Es ist bekannt, dass ca. 15-20% der im ELISA und Westernblot M2 negativen PBC-Patienten in der Immunfluoreszenz (IF) das typische AMA-Muster zeigen. Ziel der Untersuchung war es, das Ziel-Antigen dieser nicht-M2-AMAs zu charakterisieren. Seren von 27 ELISA-M2-negativen Patienten mit typischer PBC (klinisch und histologisch) und Nachweis von AMA in der IF wurden untersucht. In 52% reagierten diese Seren mit bisher nicht definierten mitochondrialen Antigenen bei 60 kDa und 80 kDa. Keines dieser Antigene war in der M2-Fraktion erhalten. Mittels MALDI-TOF-Analyse konnte gezeigt werden, dass die 60-kDa-Bande Komponenten der mitochondrialen Enzyme F1F0-ATPase, Ubiquinon Cytochrom C, und Acyl CoA Dehydrogenase enthält. Das 80-kDa-Protein konnte nicht weiter charakterisiert werden.

Kommentar: Das Fehlen von anti-M2-Antikörpern im ELISA bei positiver AMA-Immunfluoreszens schließt die Diagnose einer PBC nicht aus. Bei diesen Patienten können im Westernblot in ca. 50% andere mitochondriale Antikörper nachgewiesen werden. Der zusätzliche Einsatz sensitiverer AMA-ELISAs (MIT3) und die ELISA-Testung auf Kern-Antigene ist hilfreich für die Diagnosestellung bei Patienten mit klinischen Zeichen einer PBC aber ohne klassische AMA-M2-Positivität sowie bei Patienten mit kryptogenen cholestatischen Lebererkrankungen. Leider wurden in der Arbeit keine IgG4-Konzentrationen bestimmt. Das gehört aus meiner Sicht heute auch zum Standard bei der Abklärung unklarer cholestatischer Erkrankungen.

14.9 Autoimmune Hepatitis (AiH)

14.9.1 Wertigkeit des „einfachen" Diagnose-Scores für die autoimmune Hepatitis?

(**82**) Die autoimmune Hepatitis stellt eine wichtige Differenzialdiagnose für Patienten mit nicht-Virus-induzierter akuter und chronischer Lebererkrankung dar. Da spezifische diagnostische Marker für die autoimmune Hepatitis fehlen, ist die Diagnosestellung im klinischen Alltag nicht immer einfach. Meist wird die Diagnose einer autoimmunen Hepatitis gestellt, wenn gleichzeitig mehrere positive Kriterien vorliegen, wie der Nachweis von Autoantikörpern, hohe IgG-Konzentrationen und histologische Zeichen einer Hepatitis. Ein Internationales Experten Panel (International Autoimmune Hepatitis Group; IAIHG) hat ein aus 12 Komponenten bestehendes Scoring-Systems für die Diagnosestellung einer autoimmunen Hepatitis entwickelt (Alvarez et al. J Hepatol 1999; 31: 929).

Anhand eines Summen-Scores kann die Diagnose einer autoimmunen Hepatitis als gesichert (>15) oder als wahrscheinlich (10-15) gelten. Aufgrund der Komplexität des oben genannten Scores hat sich erneut ein Internationales Expertengremium zusammengefunden, um einfachere Kriterien für die Diagnose einer autoimmunen Hepatitis zu entwickeln (Hennes et al. Hepatology 2008; 48: 169-76; siehe Gastro Update 2009 und Tabelle). Sie schlagen vor, dass bei einem Grenzwert von 6 Punkten die Diagnose einer autoimmunen Hepatitis wahrscheinlich ist und bei einem Grenzwert von ≥ 7 Punkten als gesichert angesehen werden kann.

Variable	Grenzwerte	Punkte
ANA oder SMA	≥ 1:40	1
	≥ 1:80	2
oder LKM-Ak	≥ 1:40	2*
oder SLA/LP-Ak	positiv	
IgG	> oberer Normwert	1
	> 1.10 x oberer Normwert	2
Leberhistologie (Nachweis einer Hepatitis ist notwendige Voraussetzung)	vereinbar mit AiH	1
	typisch für AiH	2
Keine Virushepatitis	Ja	2
		≥ 6 Punkt: AiH wahrscheinlich
		≥ 7 Punkt: AiH gesichert

Tabelle: Vereinfachte Diagnosekriterien für die autoimmune Hepatitis (*Maximale Punktzahl für alle Autoantikörper ist 2). Nach Hennes et al. Hepatology 2008; 48: 169-76.

Die Studie von Yeoman vergleicht nun die diagnostische Wertigkeit des alten und neuen einfacheren Scores bei 549 Patienten mit chronischer

Lebererkrankung, davon 221 Patienten mit AiH. Für einen Score von ≥ 6 Punkten (AiH wahrscheinlich) betrug die Sensitivität und Spezifität für die Diagnose AiH 90% und 98% (PPV und NPV 97% und 92%). Für den Score von ≥ 7 (definitive Diagnose AiH) betrug die Sensitivität nur 70% bei einer Spezifität von 100% (PPV und NPV 100% und 74%) Die Konkordanz zu den alten Kriterien von 1999 betrug 90% für die Diagnose „AiH möglich" und 61% für die sichere Diagnose AiH.

Kommentar: Der neue vereinfachte Score mit nur 4 Parametern (Autoantikörper, IgG, Histologie und Ausschluss von Virushepatitis-Markern) besitzt eine im Vergleich zum Original-Score geringere diagnostischen Sensitivität. Ich möchte ansonsten meinen Kommentar von 2009 wiederholen, dass aus meiner Erfahrung eine signifikante Gruppe von Patienten mit histologisch gesicherter (kryptogener) chronischer Hepatitis existiert, die weder erhöhte IgG-Konzentrationen noch Autoantikörper besitzt, jedoch aufgrund der prompten Response auf Steroide (und Relapse nach Absetzen der Steroid-Behandlung) eindeutig als autoimmune Hepatitis klassifiziert werden kann. Diese Gruppe wird zurzeit in keinem der publizierten Scores berücksichtigt. Die bessere Performance des alten 1999 AiH Scores könnte jedoch darauf zurückzuführen sein, dass in dem alten Score das Ansprechen auf Steroide mit in die Bewertung eingeht.

14.9.2 Mycofenolat Mofetil (MMF) bei autoimmuner Hepatitis

(83,84) Die Studie von Aw et al. (83) evaluiert die Effektivität von MMF als „Rescue-Therapie" Therapie bei Kindern mit autoimmuner Lebererkrankung, die entweder nicht ausreichend auf die Standard-Kombination (Azathioprin plus Prednisoloon) angesprochen haben, oder dieser gegenüber „intolerant" waren. Insgesamt wurden 26 Kinder in die Studie eingeschlossen (AiH n=18, und autoimmun sklerosierende Cholangitis (ASC) n=8). Die mittlere Zeit von der Erstdiagnose bis zum Beginn der MMF-Rescue-Therapie betrug 14.9 Monate (0.2-108.6). Eine Response auf MMF war bei 18 Kindern zu beobachten (14 davon mit Normalisierung der AST). Von den 8 Kindern mit Nonresponse auf die Rescue-Therapie hatten 6 eine ASC. Insgesamt wurde MMF gut vertragen, eine Leukopenie (n=7) war die häufigste Nebenwirkung.

(84) In einer kleinen US-amerikanischen Serie wurden 16 Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen aus unterschiedlichen Gründen mit MMF behandelt. Nach Wechsel auf MMF zeigte sich eine signifikante Abnahme der Transaminasen und auch die Dosis der begleitenden Prednisolontherapie konnte signifikant reduziert werden. Eine komplette biochemische Remission wurde bei 31% erreicht.

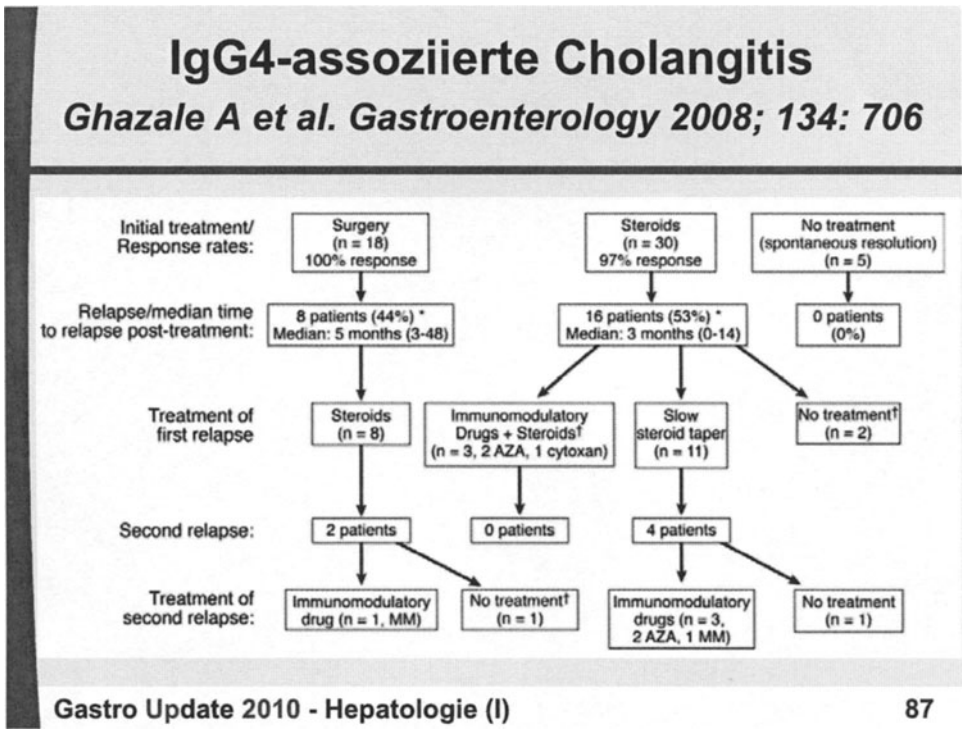
Kommentar: MMF stellt eine sinnvolle Therapiealternative bei Patienten mit inkompletter Response oder Unverträglichkeit auf Azathioprin dar. Patienten (Kinder) mit autoimmun sklerosierender Cholangitits sprechen offenbar insgesamt schlechter auf die immunsuppressive Therapie an.

14.9.3 IgG4 assoziierte Hepatopathie oder autoimmune Hepatitis

(85,86,**87**,88) Bei Patienten mit autoimmuner Pankreatitis sind Leberbeteiligungen in Form von IgG4-assoziierten sklerosierenden Cholangitiden beschrieben worden. Die Häufigkeit hepatischer Manifestationen bei Patienten

mit autoimmuner Pankreatitis sowie das histologische Spektrum der hepatischen Manifestationen sind nicht gut dokumentiert. Übersichten zur autoimmunen Pankreatitis mit IgG4-assoziierter Cholangitits sowie zur Abgrenzung gegenüber der PSC wurden von Webster et al. 2009 im J Hepatol und Aderliste YA et al. in Digestion publiziert (85,86).

Die Arbeit von Ghazale (**87**) beschreibt die erste größere Fallserie von Patienten mit IgG4-assoziierter Cholangitits (IAC). Die Krankheits-Charakteristika und Therapieresponse wurden bei insgesamt 53 Patienten mit IAC analysiert. Die Mehrzahl der IAC-Patienten war älter (Mittel 62 Jahre), männlich (85%) und hatten eine obstruktive Cholestase mit Ikterus (77%). IgG4-Serumkonzentrationen waren bei 74% erhöht und 88% hatten IgG4-positive Zellen in der Gallengangsbiopsie. Die Strikturen waren zu 51% im distalen intrapankreatischen Gallengang lokalisiert und zu 49% war der proximale extrahepatische bzw. intrahepatische Gallenwege involviert. 30 Patienten erhielten initial Steroide, 18 Patienten wurden primär operiert und 5 Patienten konservativ behandelt. Ein Relapse trat häufig auf, bei 53% nach Absetzen der Steroide und bei 44% nach OP. Patienten mit proximalem/ intrahepatischen Befall hatten signifikant häufiger einen Relapse. Der Relapse konnte meist erfolgreich mit Sterodien und Immunsuppressiva (Azathioprin oder MMF) behandelt werden.



(88) Die Autoren untersuchen, ob IgG4 auch bei der autoimmunen Hepatitis involviert ist und postulieren, dass es eine Subform der IgG4-assoziierten AiH im Spektrum der autoimmunen Lebererkrankungen gibt. Die Subform ist charakterisiert durch den immunhistologischen Nachweis von IgG4-positiven Plasmazellen im Lebergewebe. Insgesamt gelang bei 9 von 26 Patienten mit der Diagnose AiH der immunhistologische Nachweis von IgG4 im Leber-gewebe und bei keinem der Patienten mit PBC, PSC oder HCV-Infektion. Die Response auf Steroide war sogar noch besser, als bei klassischer autoimmuner Hepatitis und es kam nach Prednisolonreduktion unter niedrig dosierten Prednisolondosen seltener zu einem Rebound der Transaminasen.

Interessanterweise konnte bei keinem der AiH-Patienten erhöhte IgG4-Serumkonzentrationen nachgewiesen werden.

Kommentar: An die Möglichkeit einer IgG4-assoziierten Cholangitits sollte bei jeder unklaren Gallengangsstriktur gedacht werden. Die Erkrankung spricht initial sehr gut auf Steroide an, die Relapseraten sind jedoch hoch (mindestens 50%). Immunmodulatoren (Azathioprin, MMF) könnten interessante Optionen zur Langzeitkontrolle der Erkrankung bei Patienten mit Relapse darstellen. Dies sollte in weiteren Studien evaluiert werden.

Wahrscheinlich existieren auch IgG4-assoziierte autoimmune Hepatopathien/ Hepatitiden isoliert, ohne begleitende autoimmune Pankreatitis oder Cholangitis. Nicht immer finden sich im Serum erhöhte IgG4-Konzentrationen und die Diagnose wird dann anhand der IgG4-Immunhistologie gestellt. Die Spezifität dieser Färbung (insbesondere bei geringer Zahl IgG4-positiver Zellen pro HPF) ist allerdings nicht gut evaluiert.

14.10 Literatur

1. Kramer DJ, Canabal JM, Arasi LC: Application of intensive care medicine principles in the management of the acute liver failure patient. Liver Transpl 2008; 14 S2: S85-9.

2. Trotter JF: Practical management of acute liver failure in the Intensive Care Unit. Curr Opin Crit Care 2009; 15: 163-7.

3. De Gasperi A, Corti A, Mazza E, Prosperi M, Amici O, Bettinelli L: Acute liver failure: managing coagulopathy and the bleeding diathesis. Transplant Proc 2009; 41: 1256-9.

4. Stravitz RT, Larsen FS: Therapeutic hypothermia for acute liver failure. Crit Care Med 2009; 37: S258-64.

5. **Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, Davern TJ 2nd, Murray NG, McCashland T, Reisch JS, Robuck PR; Acute Liver Failure Study Group.: Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. . Gastroenterology 2009; 137:856-64.**

6. James LP, Letzig L, Simpson PM, Capparelli E, Roberts DW, Hinson JA, Davern TJ, Lee WM: Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. Drug Metab Dispos 2009; 37: 1779-84.

7. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK: Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology 2009; 136: 2159-68.

8. Jalan R, Lee WM: Treatment of hyperammonemia in liver failure: a tale of two enzymes. Gastroenterology 2009; 136: 2048-51.

9. **Ytrebø LM, Kristiansen RG, Maehre H, Fuskevåg OM, Kalstad T, Revhaug A, Cobos MJ, Jalan R, Rose CF: L-ornithine phenylacetate attenuates increased arterial and extracellular brain ammonia and prevents intracranial hypertension in pigs with acute liver failure. Hepatology. 2009, 50: 165-74.**

10. Davies NA, Wright G, Ytrebø LM, Stadlbauer V, Fuskevåg OM, Zwingmann C, Davies DC, Habtesion A, Hodges SJ, Jalan R: L-ornithine and phenylacetate synergistically produce sustained reduction in ammonia and brain water in cirrhotic rats. Hepatology. 2009; 50: 155-64.

11. Yamagishi Y, Saito H, Ebinuma H, Kikuchi M, Ojiro K, Kanamori H, Tada S, Horie Y, Kato S, Hibi T: A new prognostic formula for adult acute liver failure using computer tomography-derived hepatic volumetric analysis. J Gastroenterol. 2009; 44: 615-23.

12. Perkins JD: Another formula to determine the prognosis of patients with acute liver failure. Liver Transpl 2009; 15: 986-91.

13. Korman JD . Montefiore Medical Center, Bronx, NY, USA: Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. Hepatology 2008; 48: 1167-74.

14. Dowling D: Screening for Wilson's disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. Hepatology 2009; 50: 329.

15. Daniels D, Grytdal S, Wasley A; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Surveillance for acute viral hepatitis - United States, 2007. MMWR Surveill Summ 2009; 58: 1-27.

16. Aggarwal R, Naik S: Epidemiology of hepatitis E: current status. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 1484-93.

17. Lewis HC, Wichmann O, Duizer E: Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review. Epidemiol Infect 2010; 138: 145-66.

18. FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P: Hepatitis A and E: update on prevention and epidemiology. Vaccine 2010; 28: 583-8.

19. Teo CG: Much meat, much malady: changing perceptions of the epidemiology of hepatitis E. Vaccine 2010; 28: 583-8.

20. **Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, Engle RE, Wasley A, Nelson KE: Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. J Infect Dis 2009; 200: 48-56.**

21. **Adlhoch C, Wolf A, Meisel H, Kaiser M, Ellerbrok H, Pauli G: High HEV presence in four different wild boar populations in East and West Germany. Vet Microbiol 2009; 139: 270-8.**

22. Khuroo MS, Kamili S, Khuroo MS: Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. J Viral Hepat 2009; 16: 519-23.

23. le Coutre P, Meisel H, Hofmann J, Röcken C, Vuong GL, Neuburger S, Hemmati PG, Dörken B, Arnold R: Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation. Gut. 2009; 58: 699-702.

24. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009; 51: 227-42.

25. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, Kern ER, McHugh JA, Petersen GM, Rein MF, Strader DB, Trotter HT: National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis B. Hepatology 2009; 49: S4-S12.

26. Kim WR, Terrault NA, Pedersen RA, Therneau TM, Edwards E, Hindman AA, Brosgart CL: Trends in waiting list registration for liver transplantation for viral hepatitis in the United States. Gastroenterology 2009; 137: 1680-6.

27. Toy M, Veldhuijzen IK, de Man RA, Richardus JH, Schalm SW: Potential impact of long-term nucleoside therapy on the mortality and morbidity of active chronic hepatitis B. Hepatology 2009; 50: 743-51.

28. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Kang P, Li SC: The Study of Efficacy of Lamivudine in Patients with Severe Acute Hepatitis B. Dig Dis Sci 2009; in press.

29. Pei SN, Chen CH, Lee CM, Wang MC, Ma MC, Hu TH, Kuo CY: Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. Ann Hematol 2009; 21; in press.

30. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, Chan HL, Hui EP, Lei KI, Mok TS, Chan PK: Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. J Clin Oncol 2009; 27: 605-11.

31. Thompson SC, Levy MT, Wiseman E: Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. Med J Aust 2009; 191: 357.

32. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, Zhang SL, Qiao FY, Campbell F, Chang CN, Gardner S, Atkins M: Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Viral Hepat 2009; 16: 94-103.

33. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, Jin R, Gurel S, Lu ZM, Wu J, Popescu M, Hadziyannis S; Peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Study Group: Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. Gastroenterology 2009; 136: 2169-2179.

34. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, Dauvergne A, Asselah T, Boyer N, Bedossa P, Valla D, Vidaud M, Nicolas-Chanoine MH, Marcellin P: Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. Hepatology 2009; 49: 1151-7.

35. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, Luo K, Wang Y, Hadziyannis S, Wolf E, Mc Cloud P, Batrla R, Marcellin P: Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2009; 49: 1141-50.

36. Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, Janssen HL: Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. Gastroenterology 2009; 137: 2002-9.

37. van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, Erhardt A, Hüppe D, Stein K, Trojan J, Sarrazin C, Böcher WO, Spengler U, Wasmuth HE, Reinders JG, Möller B, Rhode P, Feucht HH, Wiedenmann B, Berg T: Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. Hepatology. 2010; 51: 73-80.

38. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, Sarrazin C: Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. Hepatology 2009; 50: 2001-6.

39. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, Nguyen KK, Levitt BS, Nguyen MH: Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. Hepatology 2009; 50: 727-34.

40. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, Xu D, Yang J, Wilber RB, Colonno RJ: Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. Hepatology 2009; 49: 1503-1.

41. Fung J, Lai CL, Tanaka Y, Mizokami M, Yuen J, Wong DK, Yuen MF: The duration of lamivudine therapy for chronic hepatitis B: cessation vs. continuation of treatment after HBeAg seroconversion. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1940-6.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

42. **Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, Yu ML, Lu SN, Wu SS, Liao LY, Chen CL, Kuo HT, Chao YC, Tung SY, Yang SS, Kao JH, Liu CH, Su WW, Lin CL, Jeng YM, Chen PJ, Chen DS: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. Gastroenterology 2009; 136: 496-504.**

43. Rizzetto M: Hepatitis D: thirty years after. J Hepatol 2009; 50: 1043-50.

44. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, Ronchi G, Colombo M: A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2009; 136: 1629-38.

45. **Deuffic-Burban S, Babany G, Lonjon-Domanec I, Deltenre P, Canva-Delcambre V, Dharancy S, Louvet A, Roudot-Thoraval F, Mathurin P: Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France. Hepatology 2009; 50: 1351-9.**

46. Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Agostinacchio E, Sogari F, Scotto G, Vinelli F, Ricci GL, Romano M, Carretta V, Petruzzellis D, Andriulli A: Determinants of relapse after a short (12 weeks) course of antiviral therapy and re-treatment efficacy of a prolonged course in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. Hepatology 2009; 49: 358-63.

47. **Berg T, Welch V, Teuber G, Klinker H, Möller B, Rasenack J, Hinrichsen H, Gerlach T, Spengler U, Buggisch P, Balk H, Zankel M, Neumann K, Sarrazin C, Zeuzem S: Individualized treatment strategy according to early viral kinetics in hepatitis C virus type 1-infected patients. Hepatology 2009; 50: 369-77.**

48. Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P: Shortened treatment duration in treatment-naive genotype 1 HCV patients with rapid virological response: A meta-analysis. J Hepatol 2010; 52: 25-31.

49. **Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Hofer H, Stauber R, Gschwantler M, Brunner H, Wenisch C, Bischof M, Strasser M, Datz C, Vogel W, Löschenberger K, Steindl-Munda P; Austrian Hepatitis Study Group: Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin for 48 or 72 Weeks in Hepatitis C Types 1 and 4 Patients With Slow Virologic Response. Gastroenterology 2010. in press**

50. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; IDEAL Study Team: Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med 2009; 361: 580-93.

51. Ascione A, Luca MD, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marsilia GM, Fontanella L, Leandro G: Peginterferon alfa-2a Plus Ribavirin Is More Effective Than Peginterferon alfa-2b Plus Ribavirin for Treating Chronic Hepatitis C Virus Infection. Gastroenterology 2009; in press.

52. Falasca K, Ucciferri C, Mancino P, Gorgoretti V, Pizzigallo E, Vecchiet J: Use of Epoetin Beta during combination therapy of infection with Hepatitis C Virus with ribavirin improves a sustained viral response. J Med. Virol 2010; 82: 49-56.

53. **Shiffman ML, Morishima C, Dienstag JL, Lindsay KL, Hoefs JC, Lee WM, Wright EC, Naishadham D, Everson GT, Lok AS, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Ghany MG; HALT-C Trial Group: Effect of HCV RNA suppression during peginterferon Alfa-2a maintenance therapy on clinical outcomes in the HALT-C trial. Gastroenterology 2009; 137: 1986-94.**

54. **Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, Moreno-Otero R, Carrilho F, Schmidt W, Berg T, McGarrity T, Heathcote EJ, Gonçales F, Diago M, Craxi A, Silva M, Bedossa P, Mukhopadhyay P, Griffel L, Burroughs M, Brass C, Albrecht J; Epic Study Group: Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. Gastroenterology 2009; 136: 1618-28.**

55. **Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandão-Mello CE, Reddy KR, Craxi A, Martin AO, Teuber G, Messinger D, Thommes JA, Tietz A: Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009; 150: 528-40.**

56. **Ahmed Belkacam A, Ahnou N, Barbotte L, Wychowski C, Pallier C, Brillet R, Pohl RT, Pawlotsky JM: Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA – Dependent RNA Polymerase. Gastroenterology 2009. (in press).**

57. Biermer M, Berg T: Rapid suppression of hepatitis C viremia induced by intravenous silibinin plus ribavirin. Gastroenterology 2009; 137: 390-1.

58. **Sulkowski: MS, Zeuzem S, Lawitz E, Grigorescu M, Tice A, Rustgi VK, Rodriguez-Torres M, Lurie Y, Cianciara J, Bacon BR, Bain VG, Kryczka W, Pukstenis E, Subramanian GM, McHutchison JG: Efficacy and safety of albinterferon alfa-2B in combination with ribavirin in treatment naïve patients with chronic Hepatitis C genotype 1. Hepatology 2009; 50: 333A.**

59. **Benhamou Y, Nelson DR, Chuang WL, Lawitz E, Flisiak R, Raseneck J, Kryczka W, Lee CM, Rodriguez-Torres M, Bain VG, Schiff ER, Cho M, Janczewska-Kazek E, Peng**

CY, Pulkstenis E, Subramanian GM, McHutschison JG: Efficacy and safety results of albinterferon alfa-2b in combination with ribavirin in treatment naïve subjects with chronic hepatitis C genotype 2 or 3. Hepatology 2009; 50: 1026A.

60. Burton JR Jr, Everson GT: HCV NS5B polymerase inhibitors. Clin Liver Dis. 2009; 13: 453-65.

61. Thompson AJ, McHutchison JG: Antiviral resistance and specifically targeted therapy for HCV (STAT-C). J Viral Hepat 2009; 16: 377-87.

62. Thompson AJ, McHutchison JG: Review article: investigational agents for chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 689-705.

63. Thompson A, Patel K, Tillman H, McHutchison JG: Directly acting antivirals for the treatment of patients with hepatitis C infection: a clinical development update addressing key future challenges. J Hepatol 2009; 50: 184-94.

64. **McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; IDEAL Study Team: Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med 2009; 361: 580-93.**

65. **Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S; PROVE2 Study Team: Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med 2009; 360: 1839-50.**

66. Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keeffe EB: Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin. Gastroenterology 2009; 136: 856-62.

67. **Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, Kidd J, Kidd K, Khakoo SI, Alexander G, Goedert JJ, Kirk GD, Donfield SM, Rosen HR, Tobler LH, Busch MP, McHutchison JG, Goldstein DB, Carrington M: Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. Nature 2009; 461: 798-801.**

68. **Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E, Riordan S, Sheridan D, Smedile A, Fragomeli V, Müller T, Bahlo M, Stewart GJ, Booth DR, George J: IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. Nat Genet 2009; 41: 1100-4.**

69. **Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 2009; 41: 1105-9.**

70. **Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB: Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009; 461: 399-401.**

71. Cohen SM, Ahn J: Review article: the diagnosis and management of alcoholic hepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 3-13.

72. **O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline:** Alcoholic liver disease. **Hepatology.** 2010 Jan;51(1):307-28

73. Sharma P, Kumar A, Sharma BC, Sarin SK: Infliximab monotherapy for severe alcoholic hepatitis and predictors of survival: an open label trial. J Hepatol 2009; 50: 584-91.

74. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P: Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. World J Gastroenterol. 2009; 15: 1613-9.

75. **Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, Deltenre P, Mathurin P: Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. Gastroenterology 2009; 137: 541-8.**

76. **Tian C, Stokowski RP, Kershenobich D, Ballinger DG, Hinds DA: Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. Nat Genet 2010; 42: 21-3.**

77. **Hirschfield GM, Liu X, Xu C, Lu Y, Xie G, Lu Y, Gu X, Walker EJ, Jing K, Juran BD, Mason AL, Myers RP, Pelteklan KM, Ghent CN, Coltescu C, Atkinson EJ, Heathcote EJ, Lazaridis KN, Amos CI, Siminovitch KA: Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. N Engl J Med 2009; 360: 2544-55.**

78. McNally RJ, Ducker S, James OF: Are transient environmental agents involved in the cause of primary biliary cirrhosis? Evidence from space-time clustering analysis. Hepatology 2009; 50: 1169-74.

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

79. **Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, Houben MH, Witteman BJ, van Erpecum KJ, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group: Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology 2009; 136: 1281-7.**

80. Milkiewicz P, Buwaneswaran H, Coltescu C, Shums Z, Norman GL, Heathcote EJ: Value of autoantibody analysis in the differential diagnosis of chronic cholestatic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 1355-60.

81. Feuchtinger M, Christ S, Preuss B, Dengjel J, Duman S, Stevanovic S, Klein R: Detection of novel non-M2-related antimitochondrial antibodies in patients with anti-M2 negative primary biliary cirrhosis. Gut 2009; 58: 983-9.

82. **Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, Heneghan MA: Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease.** Hepatology 2009; 50: 538-4.

83. Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G: Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. J Hepatol 2009; 51: 156-60.

84. Wolf DC, Bojito L, Facciuto M, Lebovics E: Mycophenolate mofetil for autoimmune hepatitis: a single practice experience. Dig Dis Sci 2009; 54: 2519-22.

85. Webster GJ, Pereira SP, Chapman RW: Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis--overlapping or separate diseases? J Hepatol 2009; 51: 398-402.

86. Alderlieste YA, van den Elzen BD, Rauws EA, Beuers U: Immunoglobulin G4-associated cholangitis: one variant of immunoglobulin G4-related systemic disease. Digestion 2009; 79: 220-8.

87. **Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K, Farnell MB: Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008; 134: 706-15.**

88. Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T: Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. Liver Int 2009; in press.

Prof. Dr. Wolfgang E. Fleig



Universitätklinikum Leipzig

Philipp-Rosenthal-Str. 27
04103 Leipzig

wolfgang.fleig@medizin.uni-leipzig.de
Tel.: +49 (341) 97159-00
Fax: +49 (341) 97159-09

Hepatologie (II)

- Leber
  - Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD/NASH)
  - Leberzirrhose und ihre Komplikationen
  - Lebertumoren
    - Benigne Tumoren
    - HCC
  - Erbliche Stoffwechselkrankheiten
  - Vaskuläre Störungen
  - Lebertransplantation
- Biliärer Trakt
  - Primäre sklerosierende Cholangitis
  - Gallensteine
  - Gallenwegstumoren

15 HEPATOLOGIE (II)

15.1 Leber
15.1.1 Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und Steatohepatitis (NASH)
15.1.2 Leberzirrhose
15.1.2.1 Nierenfunktionsstörung, Aszites, spontane bakterielle Peritonitis (SBP)
15.1.2.2 Hepatopulmonales Syndrom (HPS) und portopulmonale Hypertonie
15.1.2.3 Portale Hypertension, gastroösophageale Varizen
15.1.2.4 Hepatische Encephalopathie (HE)
15.1.3 Lebertumoren
15.1.3.1 Benigne Lebertumoren
15.1.3.2 Primäres Leberzellkarzinom (HCC)
15.1.3.3 Hepatoblastom
15.1.4 Erbliche Stoffwechselkrankheiten
15.1.4.1 Hereditäre Hämochromatose
15.1.4.2 Wilson-Krankheit
15.1.5 Vaskuläre Störungen
15.1.6 Lebertransplantation

15.2 Biliärer Trakt
15.2.1 Primäre sklerosierende Cholangitis (PSC)
15.2.2 Gallensteine
15.2.3 Gallenwegs-/Gallenblasentumoren

15.3 Literatur

15.1 Leber

15.1.1 Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und Steatohepatitis (NASH)

(**1**) Obwohl Umweltfaktoren sicherlich eine große Rolle bei der Entwicklung einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung spielen, sind auch genetische Faktoren von Bedeutung; so ist Übergewicht weder eine notwendige, noch eine ausreichende Bedingung für die Entwicklung einer NAFLD, und eine familiäre Häufung von NAFLD wurde ebenso beschrieben wie Unterschiede in der Prävalenz z. B. zwischen hispanischen und schwarzen Amerikanern trotz vergleichbarem BMI und vergleichbar ausgeprägter Insulinresistenz. Eine Arbeitsgruppe aus Kalifornien hat deshalb in einer Familienaggregationsstudie die Geschwister und Eltern von übergewichtigen Kindern mit histologisch gesicherter (n=33) und ohne (n=11) NAFLD bezüglich ihrer Leberverfettung (MRT) analysiert. Die Leberverfettung war als ein Leberfettgehalt von ≥5% im MRT oder eine makrovesikuläre Verfettung von ≥5% der Hepatozyten in der Histologie definiert. 17% der Geschwister und 37% der Eltern von übergewichtigen Kindern ohne NAFLD hatten eine Leberverfettung im Vergleich zu 59% der Geschwister und 78% der Eltern übergewichtiger Kinder mit NAFLD. Der Leberfettgehalt war besonders bei den Familien von Kindern mit NAFLD mit dem BMI korreliert. Nach Korrektur für Alter, Geschlecht, Rasse und BMI lag die Erblichkeit einer Leberverfettung beim Maximalwert von 1,0.

Kommentar: Familienmitglieder von Kindern mit NAFLD haben ein hohes Risiko, ebenso an einer NAFLD zu erkranken; offenbar spielen familiäre Faktoren eine wesentliche Rolle für das Auftreten einer NAFLD. Die komplexen Beziehungen zwischen genetischen und Umweltfaktoren bei der Entwicklung und beim Fortschreiten einer NAFLD bedürfen der weiteren Analyse.

(**2**) In der „two-hit hypothesis" der NASH wird eine wichtige Rolle von Endotoxin aus dem Magen-Darm-Trakt diskutiert. Zur Klärung dieser Frage untersuchte eine italienische Arbeitsgruppe bei 35 konsekutiven Patienten mit NAFLD die intestinale Permeabilität mit Hilfe des ^{51}Cr-EDTA-Tests und korrelierte die Ergebnisse mit dem Stadium der Lebererkrankung, der Integrität von tight junctions im Dünndarm (Zona occludens 1 – Expression in der Duodenal-Immunhistologie) und dem Vorliegen einer bakteriellen Überwucherung im Dünndarm (Glukose-Atemtest). Die Ergebnisse wurden mit einer Gruppe von 27 Patienten mit unbehandelter Sprue als Positivkontrolle und einer Gruppe von 24 gesunden Freiwilligen als Negativkontrolle verglichen. Patienten mit NAFLD hatten gegenüber Gesunden eine signifikant erhöhte intestinale Permeabilität, auch wenn sie niedriger war als bei den Patienten mit Zöliakie. Auch der Nachweis einer bakteriellen Überwucherung gelang signifikant häufiger als bei den Gesunden. Sowohl das Ausmaß der Permeabilitätserhöhung als auch die Prävalenz von intestinaler bakterieller Überwucherung korrelierten mit dem Ausmaß der Steatose, nicht jedoch mit dem Vorhandensein einer NASH.

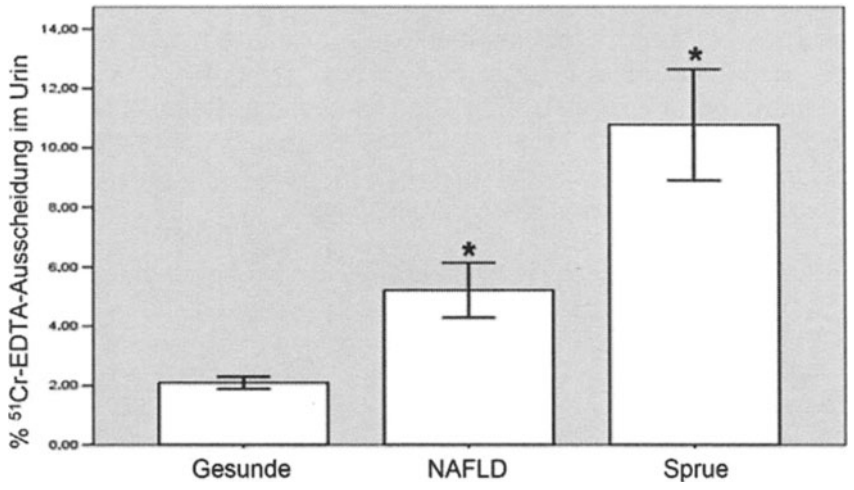


Abb. 1: Dünndarmpermeabilität (prozentuale ^{51}Cr-EDTA-Ausscheidung im Urin) bei Gesunden (Negativkontrolle), Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung und Patienten mit Sprue (Positivkontrolle); nach Guerrero et al., Ref. 2.

Kommentar: NAFLD scheint beim Menschen mit einer erhöhten intestinalen Permeabilität – verursacht durch eine Ruptur der interzellulären tight junctions – verknüpft zu sein. Diese Störung wiederum steht in Bezug zu einer erhöhten Prävalenz von bakterieller Überwucherung. Die kausale Beziehung zur Ablagerung von Fett in der Leber im Rahmen der NAFLD bleibt zu klären. Insgesamt bedürfen diese interessanten Ergebnisse sicherlich der Bestätigung durch andere Arbeitsgruppen, insbesondere da nicht das Auftreten einer Fettleberhepatitis, sondern nur das Ausmaß der Verfettung mit der Permeabilitätsstörung und der bakteriellen Überwucherung korrelierte. Die Modifikation der intestinalen Flora könnte ein interessanter Ansatz in der Therapie der NAFLD/NASH sein; kleinere Studien dazu laufen.

(3) Im vergangenen Jahr wurde über eine Studie berichtet, die das intraabdominelle Fett als Schlüsselfaktor für Insulinresistenz und die Entwicklung einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung bei Adipositas identifizierte. In einer aktuellen Studie aus den USA wurde untersucht, ob die Unterschiede zwischen hispanischen und schwarzen Amerikanern im Risiko für eine NAFLD/NASH bei ansonsten gleichem Risikofaktorprofil möglicherweise durch eine unterschiedliche Verteilung des Körperfetts zu erklären sind. Dazu wurden im Rahmen der letzten Studienvisite der Dallas Heart Study bei insgesamt 2.170 Personen (490 hispanische, 1.500 schwarze und 923 kaukasische Amerikaner) der hepatische Triglyceridgehalt mit Hilfe der Protonen-MR-Spektroskopie, die Körperzusammensetzung aus Fett, fettfreier Körpermasse und Knochen mit Hilfe der Dual-Röntgen-Absorptiometrie und die Fettverteilung in subkutan, intra- und retroperitoneal mit Hilfe einer MRT vom Zwerchfell bis zum Becken in 10 mm-Schichten bestimmt. Trotz Kontrolle für Alter und Ausmaß der Adipositas hatten schwarze Amerikaner weniger intraabdominelles und mehr Fett an den unteren Extremitäten als hispanische oder weiße Amerikaner. Der Triglyceridgehalt der Leber blieb unterschiedlich zwischen diesen Gruppen, auch wenn für Gesamtfett, subkutanes abdominelles und Fett an den unteren Extremitäten kontrolliert wurde, verschwand aber komplett nach Kontrolle für das intraperitoneale Fett; das deutet auf eine extrem enge Korrelation zwischen dem Triglyceridgehalt der

Leber und dem intraperitonealem Fett unabhängig von der Rasse hin. Gleichzeitig war trotz niedrigem intraperitonealem und hepatischem Fett die Prävalenz von Insulinresistenz bei Schwarzen gleich hoch wie bei den hispanischen Amerikanern, die die höchsten intraperitonealen und hepatischen Fettgehalte aufwiesen. Nach Kontrolle für das intraperitoneale Fett waren bei den Schwarzen die Insulinspiegel und HOMA-Werte (Insulinresistenz) am höchsten, die Serumtriglyceride jedoch am niedrigsten.

Kommentar: Der Leberfettgehalt ist offenbar unabhängig von der Rasse eng an das Ausmaß intraperitonealen Fetts geknüpft. Unterschiede in der Prävalenz von Fettleber zwischen ethnischen Gruppen korrelieren eng mit Unterschieden im intraperitonealen Fett. Die metabolischen Folgen von Übergewicht und Insulinresistenz fallen bei Schwarzen geringer aus als bei Weißen und Hispaniern: bei gleichem Ausmaß von Insulinresistenz und gleichem BMI sind sowohl die Hypertriglyceridämie als auch die Speicherung von Fett im viszeralen Kompartiment deutlich weniger ausgeprägt. Die Studie bestätigt damit die zentrale Rolle des viszeralen, intraperitonealen Fetts und belegt ethnische Unterschiede in der Reaktion des Lipidstoffwechsels auf eine Insulinresistenz.

(**4**) In bisherigen Studien zur Therapie der NASH durch Steigerung der körperlichen Aktivität war die sog. Lebensstilmodifikation immer auch mit einer diätetischen Intervention zur Gewichtsreduktion verknüpft, sodass ein unabhängiger Stoffwechseleffekt der körperlichen Aktivität bei NASH bislang nicht nachgewiesen ist. In einer aktuellen, prospektiven Studie an 141 Patienten mit NAFLD wurden über einen Zeitraum von 3 Monaten eine auf Verhaltensänderung basierte Intervention zur Steigerung der körperlichen Aktivität durchgeführt und die Effekte dieser Intervention auf körperliche Fitness (Fahrradergometer) und Stoffwechselparameter gemessen. Die Patienten waren in eine Kontrollgruppe (nur eine Basiskonsultation mit Besprechung der Messergebnisse und der Studienziele, aber ohne weitere Unterstützung), eine niedrig intensive (3 Beratungen) sowie eine mäßig intensive (6 Beratungen; eine Untergruppe erhielt zusätzliche Telefonberatungen) Interventionsgruppe randomisiert worden. Ziel war eine Steigerung der körperlichen Aktivität auf mindestens 150 Minuten pro Woche zur generellen „Gesundheitsverbesserung" und auf mindestens 200 Minuten pro Woche um Gewicht zu verlieren; wesentliche Maßnahme war Gehen. 96% der Teilnehmer erschienen zur Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten. Patienten in den beiden Interventionsgruppen steigerten ihre physische Aktivität mit einer 9 Mal höheren Wahrscheinlichkeit um mindestens eine Stunde pro Woche als die in der Kontrollgruppe. Patienten, die ihre körperliche Aktivität auf mindestens 150 Minuten pro Woche steigerten oder diese Aktivität wie vorher beibehielten sowie solche, die ihre objektive körperliche Fitness erhöhen konnten, wiesen die deutlichsten Verbesserungen bei Leberwerten und metabolischen Parametern (HOMA, Blutlipide) auf; diese Verbesserungen waren unabhängig von einer möglichen Gewichtsabnahme. Steigerungen der körperlichen Aktivität um mehr als 60 Minuten pro Woche zeigten keinen zusätzlichen Effekt.

Kommentar: Strukturierte Beratung führt tatsächlich zu einer Steigerung der körperlichen Aktivität. Diese Aktivitätssteigerung verbessert die Stoffwechselsituation und „Leberwerte" bei Patienten mit NAFLD unabhängig von eventuellen Veränderungen des Körpergewichts.

(**5**) In einer zweiten, randomisierten Studie wurde bei 19 Männern und Frauen die Wirkung von aerobem Training (3 x 30 – 45 Min./Woche Fahrradergometer mit steigender Intensität; n=12) oder einer Placebo-Intervention (3 x 30 Min. Streching-Routine; n=7) auf die Lipide in der Leber, im Abdomen, in der Muskulatur und im Blut über einen kurzen Zeitraum von 4 Wochen mit Hilfe der Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie bestimmt. Die aerobe Übungsintervention reduzierte das viszerale Fettvolumen hochsignifikant um 12%, den hepatischen Triglyceridgehalt um 21% und die freien Fettsäuren im Plasma um 14%, während das Körpergewicht sich nicht änderte. Auch der intramuskuläre Triglyceridgehalt, das subkutane abdominelle Fettvolumen und die Insulinresistenz (HOMA-IR) änderten sich nicht.

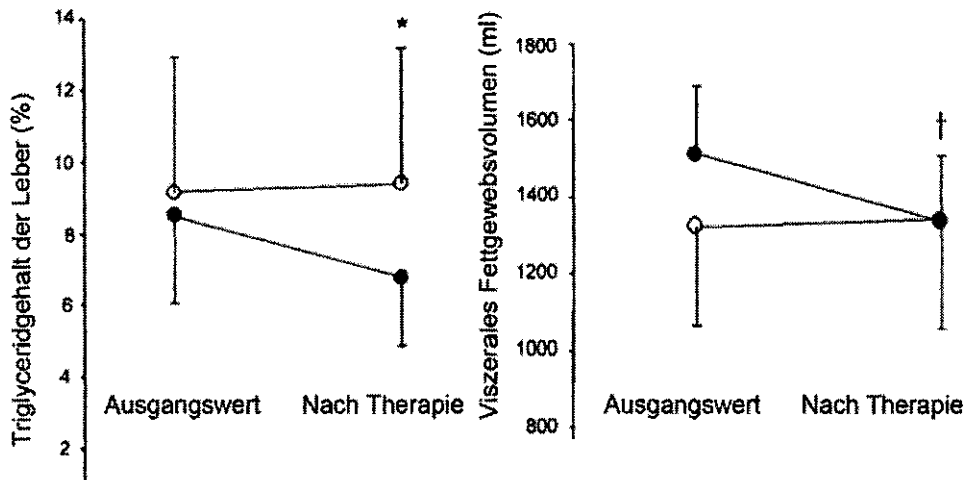


Abb. 2: Wirkung von aerobem Training (•) oder Placebo (○) für 4 Wochen auf den Fettgehalt der Leber (A) sowie das viszerale Fettgewebsvolumen (B); nach Johnson et al., Ref. 5.

Kommentar: Auch ohne einen Einfluss auf das Körpergewicht führt aerobes Training bei Adipösen zu einer deutlichen Verringerung des intraabdominellen und des Leberfetts. Aerobes Training sollte deshalb die führende Maßnahme in der Behandlung der NAFLD darstellen.

(6) Orlistat hemmt die Magen- und Pankreaslipase reversibel und verhindert dadurch die Absorption von ca. 30% der mit einer Mahlzeit zugeführten Triglyceride. Ob diese Therapie (3 x 120 mg Orlistat tgl.) zusammen mit einer hypokalorischen Reduktionsdiät (1.400 kcal plus 800 IU Vitamin E pro Tag) nicht nur zu einer Gewichtsreduktion, sondern auch zu einer Verbesserung der Leberhistologie bei Patienten mit histologisch gesicherter NASH führt, wurde in einer prospektiven, randomisierten, aber nicht placebokontrollierten Therapiestudie an 50 adipösen Patienten (mittlerer BMI: 36 kg/m²) untersucht. Die Leberhistologie wurde nach 36 Wochen Therapie kontrolliert. 23 Patienten in der Orlistat/Diät/Vitamin E-Gruppe und 18 in der Gruppe mit Diät und Vitamin E, jedoch ohne Orlistat beendeten die Studie. Ein signifikanter Unterschied im Gewichtsverlust fand sich nicht (-8,3% mit Orlistat versus -6,0% ohne Orlistat). Die Verbesserung der Transaminasen und der Histologie (Verfettung, Nekroinflammation, Ballonierung, NAFLD-Score) war ebenfalls nicht verschieden zwischen den beiden Gruppen, sondern korrelierte klar mit dem Ausmaß des Gewichtsverlusts und einer Verbesserung der Insulinempfindlichkeit.

Kommentar: Orlistat verbessert bei einer Reduktionsdiät bei adipösen Patienten mit NASH weder die Gewichtsabnahme, noch die Transaminasen oder histologische Parameter der NASH. Unabhängig von der Orlistat-Einnahme besserten sich bei Patienten mit einer Gewichtsreduktion ≥5% die Insulinresistenz und die Leberverfettung ebenso wie histologische Parameter der NASH.

(7) Neben der Insulinresistenz, proinflammatorischen Zytokinen und oxidativem Stress (therapeutische Interventionen diesbezüglich bislang wirkungslos) wird eine gestörte Transmethylierung als möglicher Pathomechanismus in der Progression der NAFLD genannt. In Tiermodellen von NAFLD wurden erniedrigte hepatische Spiegel von S-Adenosylmethionin (SAM) festgestellt, dem wesentlichen Methylgruppendonor im Intermediärstoffwechsel. Betain (Trimethylglycin; im Saft der Zuckerrübe) kann SAM als Methylgruppendonor für die Umwandlung von Homocystein in Methionin und bei der Bildung von Phosphatidylcholin ersetzen. In Tiermodellen der diätetischen Methionin-defizienz kann Betain eine Fettakkumulation in der Leber verhindern, und auch in einer Pilotstudie an Patienten mit NASH verbesserte Betain die Leberwerte und lieferte Hinweise auf eine Verbesserung von Leberverfettung, Entzündung und Fibrose nach 12-monatiger Therapie. Deshalb wurde jetzt eine kleine, randomisierte, placebokontrollierte Therapiestudie mit oralem Betain (2 x 10 g täglich versus Placebo) an 55 Patienten mit durch Biopsie gesicherter NASH über einen Zeitraum von 12 Monaten durchgeführt. Von den 35 Patienten, die die Studie beendeten, wurden 34 ein zweites Mal biopsiert. Beim primären Zielkriterium Transaminasenveränderung ergab sich kein Unterschied zwischen Betain und Placebo. Auch wenn die Patienten unter Betain im Vergleich zu Placebo eine statistische signifikante Reduktion des Verfettungs-grades aufwiesen (-0,41 versus + 0,67 unter Placebo; $p<0,005$), so zeigt die genauere Analyse keinen relevanten Vorteil für Betain. Auch bei den Parametern NAFLD-Histologie-Score und Fibrose ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Ebenso konnte weder beim Plasmainsulin und der Blutglukose, noch bei proinflammatorischen Zytokinen und dem Antioxidantienstatus eine Verbesserung festgestellt werden, das erniedrigte Adiponektin und das erhöhte S-Adenosylhomocystein änderten sich unter der Betaintherapie ebenfalls nicht.

Kommentar: Im Gegensatz zu den Autoren, die Betain eine Verbesserung bzw. die Verhinderung einer Zunahme der Leberverfettung zuschreiben, kann aus dieser Studie keinerlei klinisch relevanter Vorteil einer zwölfmonatigen, hochdosierten Betaintherapie bei Patienten mit NASH abgeleitet werden. Damit dürfte dieses Therapieprinzip bis auf weiteres aus dem Rennen sein.

(**8**) Nachdem die bisher evaluierten medikamentösen Therapien der NAFLD/ NASH eher enttäuschend oder mit inakzeptablen Nebenwirkungen behaftet sind, wurde an Ratten- und Mausmodellen der Fettleber untersucht, welchen Einfluss T_3 und eine oral zu applizierende, in der Leber an Cytochrom P450 3A4 aktivierte Vorläufersubstanz (MB07811) des selektiven Agonisten des Thyroidhormonrezeptors β (MB07344) auf den Ganzkörper- und Leberfettstoffwechsel haben. MB07811 reduzierte sowohl die Triglyceride und freien Fettsäuren im Plasma als auch die Leberverfettung, während T_3 die Lipolyse in Adipozyten sowohl in vitro als auch in vivo stimulierte, aber die Leberverfettung nur gering beeinflusste. Das zeigt, dass der Influx von freien Fettsäuren aus der Peripherie der antisteatotischen Aktivität von T_3 entgegenwirkt. Die Abnahme des Leberfetts unter MB07811 ist Folge einer

vermehrten hepatischen β-Oxidation von Fettsäuren durch Aktivierung des hepatischen Thyroidhormonrezeptors. Die Transaminasen im Serum fielen unter der Behandlung ab oder blieben unverändert, und auch histologisch wurden keine Fibrose oder andere Hinweise auf Toxizität von MB07811 festgestellt. Im Gegensatz zu T_3 bewirkte MB07811 auch keine Zunahme des Herzgewichts und keine Abnahme der hypophysären TSHβ-Expression.

Kommentar: Leberspezifische Agonisten des Thyroidhormon β - Rezeptors sind eine neue Substanzklasse, die nicht nur die Blutfette (LDL) reduzieren, sondern auch eine NAFLD/NASH günstig beeinflussen könnte. Entsprechende Studien am Menschen sind abzuwarten. Cave: Systemisch wirksames T_3 ist nicht indiziert!

(9) Bariatrische Chirurgie führt zu Gewichtsverlust und verlängert das Überleben von morbid adipösen Patienten. In aktuellen Kurzzeitstudien über Zeiträume von meist einem Jahr (siehe Gastro Updates der letzten Jahre) wurde auch über eine deutliche Besserung der Insulinresistenz und der NAFLD/ NASH berichtet. Aus Frankreich kommt jetzt eine prospektive Langzeitstudie, in der zwischen 1994 und Dezember 2005 bei 381 gegen nichtoperative Gewichtsreduktionsmaßnahmen resistenten Patienten mit entweder BMI >40 kg/m² oder BMI >35 kg/m² plus einem seit mindestens 5 Jahren bekannten Komorbiditätsfaktor (Diabetes mellitus, Hochdruck) entweder eine laparoskopisches Magenbanding (1994 – 2005), ein biliointestinaler Bypass (1994 – 2003) oder ein Magenbypass (seit 2001) durchgeführt wurde. Die Wahl des Verfahrens blieb dem Patienten überlassen. Vor sowie ein und fünf Jahre nach der Operation wurden klinische und biologische Daten erhoben sowie eine Leberbiopsie durchgeführt. Fünf Jahre nach der Operation war der Fibrosegrad in der Leberhistologie zwar signifikant angestiegen, 95,7% der Patienten hatten jedoch trotzdem einen Fibrosescore ≤F1. Der Anteil von Patienten mit Steatose (>10% großtropfig verfettete Hepatozyten) sank von 37,4% vor Chirurgie auf 16%, der histologische NAFLD-Score von 1,9 auf 1,0. Der Anteil der Patienten mit wahrscheinlicher oder gesicherter NASH sank ebenfalls von 27,4% vor der Operation auf 14,2% 5 Jahre später. Der Verlauf der Insulinresistenz nach Chirurgie war parallel mit dem der Steatose und der Zellballonierung. Die größten Verbesserungen traten im ersten Jahr nach der Operation ein; sie hielten dann bis 5 Jahre danach. In einer multivariaten Analyse sagte eine nach Operation refraktäre Insulinresistenz die Persistenz von Fettleber und Ballonierung nach 5 Jahren voraus.

Kommentar: Bariatrische Chirurgie verbessert auch bei Patienten mit nicht weit fortgeschrittener Lebererkrankung parallel zur Verringerung der Insulinresistenz die Leberverfettung und der Zellballonierung; insgesamt bessert sich das Ausmaß einer NAFLD, während der Fibrosegrad geringfügig zunimmt. Frühe Verbesserungen der Insulinresistenz sind prädiktiv für die Langzeitverbesserungen der Fettlebererkrankung. Damit ist bariatrische Chirurgie auch bezüglich ihrer Langzeiteffekte eine effektive Therapie der NAFLD für massiv übergewichtige Patienten.

15.1.2 Leberzirrhose

15.1.2.1 Nierenfunktionsstörung, Aszites, spontane bakterielle Peritonitis (SBP)

(10) Bakterielle Infektionen führen bei Patienten mit Zirrhose zu einer Erhöhung des Pfortaderdrucks; sie können dadurch Varizenblutungen auslösen. Umgekehrt führt eine Pfortaderdrucksenkung z. B. durch β-Blocker zur Verringerung der bakteriellen Translokation aus dem Darm ins Gefäßsystem und aus dem Gefäßsystem in den Aszites. In einer Metaanalyse von 3 randomisierten und 3 retrospektiven Studien zur Primär- und Sekundärprophylaxe der Varizenblutung mit β-Blockern wurde jetzt der Endpunkt SBP untersucht. Es fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil in Höhe von 12,1% ($p<0,001$) zugunsten von Propranolol für die Prävention einer SBP; in einer Sensitivitätsanalyse, die nur die randomisierten Studien einschloss, wurde das in etwa bestätigt (7,8% Unterschied). Der Effekt war nicht abhängig vom hämodynamischen Ansprechen auf den β-Blocker, gemessen an der Reaktion des Lebervenendruckgradienten.

Kommentar: Diese Metaanalyse sollte sicher nicht überbewertet werden, spricht aber für eine Rolle von β-Blockern in der Prävention der SBP. Sie sollte Anlass zu regelrechten Studien mit dem Endpunkt SBP sein.

(**11**) TIPS ist die Therapie der Wahl für den medikamentös therapieresistenten Aszites. Wichtige Komplikationen sind die hepatische Encephalopathie und das Leberversagen. Nachdem mit dem TIPS zum rechten Pfortaderast ein größerer portocavaler Shunt entsteht als mit dem TIPS zum linken Pfortaderast (technisch schwieriger), könnten sich diese beiden Shunttypen auch bezüglich ihrer Komplikationsrate unterscheiden. In einer chinesischen Studie wurden Patienten mit einer Indikation zur TIPS-Anlage in eine Gruppe mit TIPS zum linken Pfortaderast (n=36) und eine mit TIPS zum rechten Pfortaderast (ebenfalls n=36; aber 4 Eingriffsversager) randomisiert und für zwei Jahre nachverfolgt. Die Raten an Encephalopathieepisoden insgesamt bzw. an de novo–Encephalopathien waren in der Gruppe mit TIPS nach links signifikant niedriger als bei den Patienten mit einem TIPS in den rechten Pfortaderast ($p=0,036$ bzw. 0,012). Ein Unterschied bezüglich Rezidivblutungsraten und Aszitesbesserung konnte nicht registriert werden. Patienten mit einem TIPS zum rechten Pfortaderast wurden häufiger rehospitalisiert und verbrauchten mehr Ressourcen als die mit einem TIPS nach links ($p=0,030$ und 0,039). Die Überlebensraten waren in den Gruppen identisch.

Kommentar: Ein TIPS zum linken Pfortaderast scheint weniger häufig zur Encephalopathie zu führen als einer nach rechts, und auch die Rehospitalisationsraten und die Follow-up-Kosten erscheinen geringer. Es erstaunt aber, dass bei jedem in die Gruppe mit TIPS nach links randomisierten Patienten dieser TIPS auch gelang, während nach rechts bei 4 von 36 Patienten ein Misserfolg verzeichnet wurde. So plausibel die Daten klingen, so sehr bedürfen sie der Bestätigung durch eine zweite Studie, möglichst mit Verwendung von kunststoffummantelten Stents, bei denen aufgrund des fehlenden „hepatic arterial steal" – Effekts die Encephalopathieraten deutlich geringer ausfallen als bei Verwendung nackter Stents.

15.1.2.2 Hepatopulmonales Syndrom (HPS) und portopulmonale Hypertension

Nichts relevant Neues.

15.1.2.3 Portale Hypertension, gastroösophageale Varizen

(**12**) In mehreren Studien wurde der prädiktive Wert einer medikamentösen Pfortaderdrucksenkung auf Werte <12 mm Hg oder um >20% vom Ausgangswert für eine spätere Blutungsfreiheit nachgewiesen (siehe Meta-analyse dazu im Gastro Update 2008; Ref. 21). Diese sinnvolle Maßnahme zur Therapiesteuerung hat allerdings den Nachteil, dass zwei Mal invasiv gemessen werden muss. Deshalb wurde in einer spanischen Studie untersucht, ob nicht auch die intravenöse Gabe von β-Blockern während der initialen Messung des Lebervenendruckgradienten (HVPG) den klinischen Verlauf bezüglich einer späteren Blutung vorhersagen kann. Dazu wurden bei 105 Patienten mit Zirrhose, großen Ösophagusvarizen, aber bislang keiner Blutung nach einer Basismessung des HVPG 0,15 mg Propranolol/kg KG als Bolus verabreicht, gefolgt von 0,2 mg/h als kontinuierliche Infusion. 20 Minuten nach der Bolusgabe wurde eine zweite Messung durchgeführt. Danach wurde mit der prophylaktischen Gabe von Nadolol begonnen, zunächst mit 40 mg tgl., dann durch Dosisanpassung in 20-mg-Schritten alle 2 – 3 Tage mit dem Ziel einer Reduktion der Herzfrequenz um 25% oder auf 50/min. Nach 1 – 3 Monaten wurde eine zweite hämodynamische Untersuchung zur Messung des chronischen Ansprechens durchgeführt. Während eines medianen Beobachtungszeitraums von 18 (Ansprecher) bzw. 14 Monaten (Versager) erlitten 15% der Patienten eine Varizenblutung. Mit Hilfe der Analyse der ROC-Kurven ergab ein Abfall des HVPG um ≥10% (bzw. unter 12 mm Hg) die beste Vorhersage des Erstblutungsrisikos. In der Akutuntersuchung sprachen nach diesem Kriterium 71% der Patienten auf die Therapie an; 4% dieser Patienten erlitten in den anschließenden 2 Jahren eine Blutung im Vergleich zu 46% derer, die nicht angesprochen hatten. Patienten, die auf die akute Propranololgabe angesprochen hatten, hatten auch ein geringeres Risiko, Aszites zu entwickeln (25% versus 67% nach 2 Jahren). Akute und chronische Änderungen des HVPG unter β-Blocker korrelierten miteinander.

Kommentar: Das Langzeitrisiko für eine erste Blutung aus großen Ösophagusvarizen unter β-Blockern kann auch durch die Reaktion des HVPG auf die akute i.v. - Gabe von Propranolol gut vorhergesagt werden; eine zweite Untersuchung nach 1 – 2 Monaten ist damit nicht erforderlich. Der ideale Grenzwert neben einem Abfall des Druckgradienten auf Werte unter 12 mm Hg ist eine Reduktion um ≥10%.

(13) Carvedilol ist ein nicht kardioselektiver β-Blocker mit zusätzlichen vasodilatierenden α_1-antagonistischen Eigenschaften; sein Effekt auf den Pfortaderdruck bei Zirrhose übertrifft den von Propranolol. Klinische Langzeitstudien in der Primär- oder Sekundärprophylaxe der Varizenblutung fehlen bislang. Aus Großbritannien wird jetzt über eine randomisierte Vergleichsstudie von Carvedilol gegen die endoskopische Ligaturbehandlung zur Verhinderung einer ersten Blutung bei 152 Patienten mit Zirrhose und Ösophagusvarizen von mindestens Grad II (eigene Klassifikation) berichtet. Sie erhielten entweder 12,5 mg Carvedilol täglich (n=77) oder eine Ligaturbehandlung (n=75) alle 2 Wochen, bis die Varizen eradiziert waren. Die Rate an ersten Blutungen war bei der ITT-Analyse mit Carvedilol geringer als

mit der Ligatur (10% versus 23%, p=0,04) bei identischer Gesamtmortalität 35% versus 37%) und blutungsbedingter Mortalität (3% versus 1%). 6 der Ligaturpatienten hatten aus Ligaturulcera geblutet. In der PP-Analyse der Daten ergab sich keinerlei Unterschied zwischen den Therapiegruppen, auch nicht in der Blutungsrate.

Kommentar: Carvedilol verhindert effektiv erste Ösophagusvarizenblutungen und ist im Wesentlichen mit der Wirkung einer Ligaturbehandlung vergleichbar. Damit steht eine zusätzliche Behandlungsoption für diese Patienten zur Verfügung.

(**14**) Ideale Kandidaten für eine medikamentöse Pfortaderdrucksenkung sind Substanzen, die den Gefäßwiderstand in der Leber senken, ohne den hepatischen Blutfluss zu reduzieren; dabei wäre eine Beschränkung dieser vasoaktiven Effekte auf das Lebergefäßbett wünschenswert. Daten aus tierexperimentellen Systemen und von Patienten mit Zirrhose zeigen, dass Statine die hepatische endotheliale NO-Aktivität steigern und damit die NO-Produktion im Lebergefäßbett, nicht jedoch außerhalb der Leber erhöhen. In einer randomisierten, placebokontrollierten Kurzzeitstudie über einen Monat wurde nun an 59 Patienten mit Zirrhose und Pfortaderhochdruck (transhepatischer Druckgradient ≥12 mm Hg) überprüft, ob Simvastatin (Tag 1 – 14: 20 mg/die; Tag 15 – 30: 40 mg/die) den Pfortaderdruck signifikant senkt. Die Patienten wurden prospektiv für eine möglicherweise bereits bestehende parallele Therapie mit β-Blockern stratifiziert. Nach einem Monat Simvastatin war der transhepatische Druckgradient im Durchschnitt um 8,3% abgefallen, sowohl bei Patienten ohne β-Blocker (-5,7%) als auch mit β-Blockern (-11%). Simvastatin verbesserte die Leberperfusion und die Leberfunktion (ICG-Clearance), während die systemische Hämodynamik (RR, peripherer Gefäßwiderstand, Herzfrequenz, Herzindex) unverändert blieb. Placebo hatte keine derartigen Effekte. Die Nebenwirkungsraten von Simvastatin und Placebo waren nicht verschieden, bei keinem Patienten musste die einmonatige Studie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden.

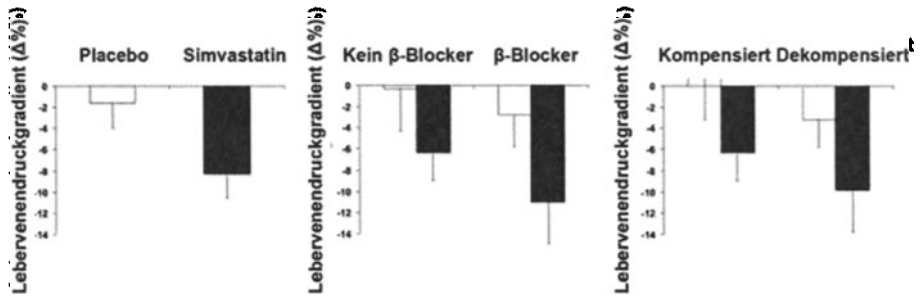


Abb. 3: Einfluss von 1 Monat Simvastatin oder Placebo auf den Lebervenendruckgradienten (Δ vor versus nach Therapie; % des Ausgangswerts); nach Garcia-Pagán et al.; Ref. 14.

Kommentar: Simvastatin reduziert den Pfortaderdruck und verbessert die Leberperfusion bei Patienten mit Zirrhose; beide Effekte sind zur Wirkung eines β-Blockers additiv. Auch wenn eine Drucksenkung von 6 – 11% gering erscheinen mag, so ist insbesondere in der Kombination mit β-Blockern eine bedeutsame Verbesserung unserer medikamentösen Therapiemöglichkeiten zu sehen, wobei sich erfreulicherweise die Leberperfusion und damit auch die Leberfunktion bessern. Vor einer Anwendung in der Praxis sollten große

Interventionsstudien über einen Zeitraum von 1 – 2 Jahren mit Blutung und Überleben als Zielkriterium abgewartet werden.

(15) In einer Studie aus Taiwan wurden bei Patienten mit akuter Varizenblutung, die aber bei der Notfallendoskopie nicht mehr aktiv bluteten, die alleinige Gabe von Terlipressin über 5 Tage (n=46) mit der endoskopischen Varizenligatur kombiniert mit Terlipressin über nur zwei Tage (n=47) verglichen; Zielkriterien waren Therapieversagen (keine Hämostase oder Rezidiv) sowie die frühe Rezidivblutung (zwischen 48 h und 5 Tagen). Nach 48 h betrug die Hämostaserate in der Terlipressingruppe 91%, in der Kombigruppe 98% (p=0,20). Eine frühe Rezidivblutung trat bei 7 Patienten unter Terlipressin allein (15%), aber bei keinem Patienten der Kombigruppe auf (p=0,006). Unter Terlipressin alleine betrug die Versagensrate 24%, unter der Kombination mit der Ligatur 2% (p=0,002). In einer multivariaten Analyse erwies sich nur die Art der Therapie als prädiktiv für die frühe Rezidivblutung. Der Konservenverbrauch war in der Kombinationsgruppe ebenfalls geringer, während die Komplikationsrate und das Überleben nach 6 Wochen in beiden Gruppen ähnlich ausfielen.

Kommentar: Die Kombination von Ligatur und Terlipressin über zwei Tage ist bei Patienten mit akuter, bei der Notfallendoskopie aber inaktiver Ösophagusvarizenblutung effektiver als 5 Tage Terlipressin alleine. Aktueller Standard auf der Basis verschiedener anderer Studien ist unverändert die endoskopische Therapie (i. d. R. Ligatur) kombiniert mit Terlipressin über 3 - 5 Tage sowie einer prophylaktischen Antibiotikagabe.

(16) Im Gastro Update 2009 (Ref. 20) wurde über eine Metaanalyse der aktuell verfügbaren Studien zum Vergleich der endoskopischen mit der medikamentösen (β-Blocker) Rezidivprophylaxe der Ösophagusvarizenblutung sowie mit der Kombinationen beider Verfahren berichtet. Unabhängig von der Art der endoskopischen Therapie war die Kombination bezüglich der Rezidivblutung besser als die jeweilige Therapie alleine. Aus Indien wird jetzt eine prospektive Studie vorgelegt, die bei Patienten mit einer anamnestischen Ösophagusvarizenblutung, die bisher keine endoskopische, interventionelle oder chirurgische Therapie der portalen Hypertension erfahren hatten (also Patienten, bei denen die Blutung entweder spontan oder nur mit vasoaktiven Medikamenten sistierte), die endoskopische Varizenligatur alleine (n=89) mit der Ligatur in Kombination mit Propranolol (titriert bis Herzfrequenz maximal 55/min) und täglich 40 mg Isosorbidmononitrat (ISMN) (n=88) verglich. In beiden Gruppen lag die Indexblutung nur bei 10% der Patienten nicht länger als 5 Tage zurück; bei 50% betrug das Intervall 6 – 42 Tage, bei 40% mehr als 42 Tage. 15% der Patienten hatten keine Leberzirrhose. Rezidivblutung und Tod waren die primären Endpunkte; das mittlere Follow-up betrug 15 ± 12 Monate. Die statistische Rezidivblutungswahrscheinlichkeit betrug nach 2 Jahren 31% in der Ligaturgruppe und 27% in der Kombinationsgruppe. Nur drei bzw. zwei Patienten starben im Nachbeobachtungszeitraum in der Ligatur- bzw. der Kombinationsgruppe; das unterstreicht, dass dieses Kollektiv mitnichten repräsentativ für unsere mitteleuropäischen Patienten mit Zirrhose ist. Bei Auswertung nur der Patienten mit Zirrhose, betrug das statistische Rezidivblutungsrisiko 24% (Ligatur) und 30% (Kombination).

(17) In einer weiteren, multizentrischen, randomisierten Studie wurde umgekehrt untersucht, ob die Kombination von Nadolol plus Isosorbidmononitrat mit der endoskopischen Varizenligatur Rezidivblutungen aus

Ösophagusvarizen besser verhindert als Nadolol plus Isosorbidnitrat alleine. Dazu wurden 158 Patienten mit Zirrhose und Ösophagusvarizenblutung in eine Gruppe mit Nadolol + ISMN (n=78) und eine Gruppe mit Nadolol plus ISMN zusammen mit Ligatur (n=80) randomisiert; der Lebervenendruckgradient wurde vor und 4 – 6 Wochen unter der medikamentösen Therapie gemessen. Der mediane Therapiezeitraum betrug 15 Monate. Die Einjahres-Rezidivblutungswahrscheinlichkeit war nicht verschieden (Nadolol + ISMN: 33%; plus Ligatur: 26%; p=0,3). Ebenso waren das Überleben und die Notwendigkeit zur Anlage eines Notshunts in den Gruppen vergleichbar. Nebenwirkungen insgesamt und hospitalisationspflichtige Nebenwirkungen waren unter Medikamenten plus Ligatur signifikant häufiger als in der Gruppe ohne Ligatur. Rezidivblutungen traten häufiger bei Patienten auf, die mit dem Lebervenendruckgradienten nicht auf die Therapie angesprochen hatten (Ansprechkriterien: Reduktion auf ≤12 mm Hg oder um mindestens 20%), und diese Patienten bluteten gleich häufig mit oder ohne Ligatur.

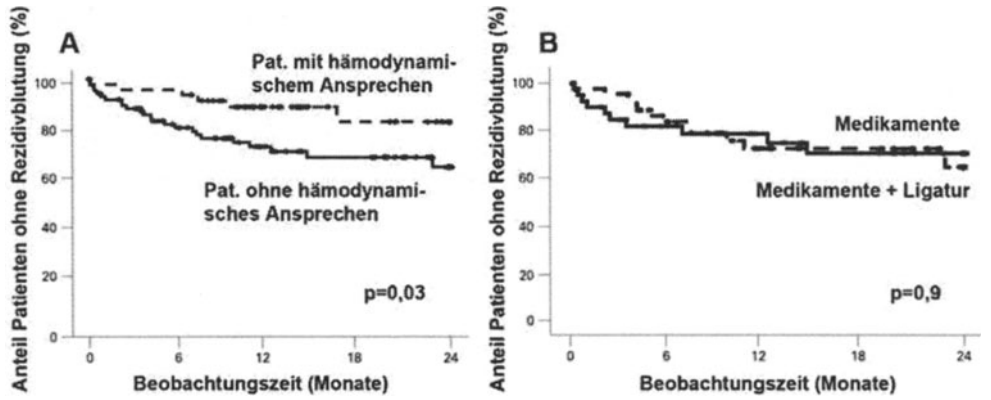


Abb. 4: Nadolol + ISMN alleine versus Medikamente plus Ligatur zur Sekundärprophylaxe der Ösophagusvarizenblutung.
A: Rezidivblutungsrate bei Patienten mit und ohne hämodynamisches Ansprechen; unabhängig von der Art der Therapie
B: Rezidivblutungsrate nur bei Patienten ohne hämodynamisches Ansprechen; abhängig von der Art der Therapie
(nach Garcia-Pagán et al., Ref. 17)

Kommentar: Die indische Studie legt nahe, dass die endoskopische Varizenligatur in der Rezidivprophylaxe der Ösophagusvarizenblutung nicht schlechter abschneidet als ihre Kombination mit Propranolol und ISMN; ein klarer Widerspruch zu den Ergebnissen der letztjährigen Metaanalyse. Der geringe und angesichts der Patientenzahl nicht signifikante Unterschied in der Rezidivblutungsrate bei den Zirrhotikern in der aktuellen Studie würde immerhin einer relativen Risikoreduktion um 20% entsprechen. Es muss erheblich bezweifelt werden, dass das hier untersuchte Patientengut mit sehr guter Prognose und minimaler Letalität mit Zirrhotikern hierzulande vergleichbar ist. Aus diesem Grund spricht unverändert alles für die Kombination der Ligatur mit entweder Propranolol oder Propranolol plus ISMN, sofern die Medikation vertragen wird.

Die umgekehrte Studie spricht sogar dafür, dass die Kombination von Nadolol mit ISMN genauso gut abschneidet wie die beiden Medikamente plus zusätzliche Varizenligatur; allerdings sind nur Einjahres-Rezidivblutungsdaten angegeben, was aus dem 33% versus 26% Unterschied nach zwei Jahren wird, bleibt offen. Interessant ist allerdings, dass die Rezidivblutungsrate auch bei

den „Nonrespondern" auf die Medikamente durch Ligatur nicht verringert wird. Die Argumente aus dieser Studie sind nicht so stark, die Kombination Ligatur – Medikamente zugunsten der Medikamente alleine zu verlassen, solange keine ausreichend mächtigen Zweijahresergebnisse vorliegen.

15.1.2.4 Hepatische Encephalopathie (HE)

(**18**) Die Konsequenzen einer minimalen HE (mHE) für die „Tauglichkeit" eines Patienten im Alltagsleben sind umstritten. Auf der Basis psychometrischer Tests wurden in verschiedenen Studien 15 – 75% der Patienten mit mHE für fahruntauglich erklärt. Andererseits war in einer Studie mit realen Fahrtests keine Einschränkung der Fahrtüchtigkeit beschrieben worden. In dieser widersprüchlichen Situation wurden 51 Patienten mit Zirrhose (10 ohne HE, 27 Patienten mit mHE, 14 Patienten mit manifester HE) und 49 altersgepaarte Kontrollpersonen sowohl einem ausführlichen psychometrischen Test, der insbesondere spezielle Tests zur Beurteilung von Fahrtüchtigkeit einschloss, wie sie in den deutschen Richtlinien zur Beurteilung von Fahrtüchtigkeit verwendet werden, als auch einem realen Fahrtest mit definierten Aufgaben unter der Aufsicht eines Fahrlehrers unterzogen. Patienten mit mHE und manifester HE konnten beim realen Fahrtest schlechter die Fahrspur halten, bremsten zu schwach und zu spät, hatten eine verlängerte Reaktionszeit und waren stressanfälliger als Zirrhotiker ohne HE und Kontrollpersonen. In einem Selbstbeurteilungsbogen überschätzten die Patienten mit minimaler und manifester HE im Gegensatz zu Zirrhotikern ohne HE und Kontrollen ihre Fahrfähigkeit erheblich. 87% der Kontrollpersonen, 75% der Zirrhotiker ohne HE, 48 derjenigen mit minimaler HE und 39% der Patienten mit manifester HE wurden vom Fahrlehrer als fahrtüchtig eingestuft. Während die Ergebnisse der Computerpsychometrie sich abhängig vom Alter und HE-Grad verschlechterten, waren die Ergebnisse des realen Fahrtests nicht altersabhängig. Bei 25 von insgesamt 94 komplett vergleichbaren Probanden gab es eine Diskrepanz in der Beurteilung der Fahrtüchtigkeit durch den Fahrlehrer bzw. die Ergebnisse der Computerpsychometrie; bei Patienten mit minimaler oder manifester HE betrug die Übereinstimmung nur 62% bzw. 64%.

(**19**) In einer zweiten Studie in den USA wurde bei 167 Patienten mit Zirrhose mit Hilfe von psychometrischen Standardtests (55% MHE) und Computerpsychometrie (inhibitory control tests; 58% MHE) nach einer minimalen hepatischen Encephalopathie gefahndet; dann wurden bei diesen Patienten retrospektiv und prospektiv für jeweils ein Jahr sowohl durch Eigendarstellung als auch durch eine Abfrage beim Dept. of Transportation Autounfälle und polizeilich registrierte Verkehrsregelverstöße erfasst. 120 der 167 Patienten verfassten Selbstberichte, Berichte der Aufsichtsbehörde lagen von allen vor. Patienten mit einer durch Computermessung festgestellten MHE hatten im zurückliegenden Jahr signifikant mehr Unfälle/Ordnungswidrigkeiten als solche ohne MHE (17% versus 3% beim Behördenbericht, 17% versus 0% beim Selbstbericht; RR 5,77), während die psychometrischen Standardtests nicht in der Lage waren, zwischen Patienten mit einem erhöhten Unfallrisiko und solchen ohne zu unterscheiden. Ein fast identisches Ergebnis fand sich für das prospektiv erfasste Jahr (22% versus 7%). Auch hier waren die psychometrischen Standardtests nicht in der Lage, die unfallträchtigen Patienten von den unauffälligen zu trennen. Eine im Computertest festgestellte MHE und frühere Unfälle und Ordnungswidrigkeiten waren prädiktiv für das zukünftige Unfallrisiko.

Kommentar: Patienten mit HE überschätzen ihre Fahrfähigkeiten, obwohl durchaus erhebliche Defizite vorliegen; allerdings bedeutet der Nachweis einer minimalen oder unter Umständen auch manifesten HE nicht automatisch Fahruntüchtigkeit. Computerbasierte Fahrzüchtigkeitstests sind nicht in der Lage, die Fahrtüchtigkeit verlässlich vorherzusagen. In fraglichen Fällen muss deshalb eine Beurteilung der Fahrtüchtigkeit durch einen erfahrenen Prüfer erfolgen.

Der konkrete Praxistest in den USA zeigt, dass computerbasierte psychometrische Tests (inhibitory control tests) Defizite im Rahmen einer MHE nachweisen, die sehr gut ein erhöhtes Risiko für Autounfälle und Verstöße gegen Verkehrsregeln vorhersagen. Es muss diskutiert werden, ob solche Patienten nicht einem konkreten Fahrtest zugeführt werden, der dann ggf. zum Entzug der Fahrerlaubnis führen kann.

(20) Die Evidenz für die Wirksamkeit von Laktulose in der Rezidivprophylaxe der HE ist noch schlechter als für die Therapie der akuten HE–Episode. Aus Indien wird eine randomisierte Studie berichtet, in der bei Patienten mit einer eine Woche zuvor abgeklungenen akuten HE-Episode unter Beibehaltung der sonstigen Therapie z. B. zur Blutungsprophylaxe oder zur Prophylaxe einer SBP (Autoren: kein signifikanter Unterschied) in Gruppen mit Laktulose (n=30 – 60 ml Laktulose täglich je nach Stuhlkonsistenz) oder ohne eine solche Therapie randomisiert wurden. Es ist verwunderlich, dass die Autoren trotzdem vom Titel über den Abstrakt bis zu einer Abbildung im Text der Arbeit von einer Placebogruppe sprechen. Im Behandlungszeitraum von im Median 14 Monaten (Bandbreite 1 – 20 Monate) entwickelten 12 von 61 Patienten unter Laktulose und 30 von 64 Patienten in der Kontrollgruppe eine Episode von manifester HE (p=0,001). Auch wenn die Rate an Infektionen in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden war, so besteht zwischen 13 von 61 (21,3%) und 20 von 64 (31,3%) doch ein sichtbarer Unterschied; insbesondere Infektion als auslösender Faktor für ein HE-Rezidiv war in der Kontrollgruppe häufiger (16/64) als in der Laktulosegruppe (5/61). Insgesamt bleiben viele Fragen in dieser prominent publizierten Studie offen.

Kommentar: Laktulose scheint am hier untersuchten Kollektiv HE-Rezidive verhindern zu können; die schlechte Studienqualität lässt allerdings die Frage der tatsächlichen Wirksamkeit von Laktulose unverändert offen.

15.1.3 Lebertumoren

15.1.3.1 Zystenleber

(21) Die Zystenleber stellt ein Spätstadium zweier autosomal dominanter Erkrankungen dar: der häufigen polyzystischen Nierenerkrankung, bei der Leber und Nieren polyzystisch degenerieren und der sehr seltenen polyzystischen Lebererkrankung, bei der die Niere nie betroffen ist. Die Zysten nehmen an Zahl und Volumen im Laufe des Lebens zu; Komplikationen sind die Einblutung und Infektion großer Zysten sowie die Zystenruptur ggf. mit Symptomen des akuten Abdomens. Die häufigsten Beschwerden werden schlicht durch die Raumforderung der riesigen Leber verursacht: Aufgetriebensein, Völlegefühl und frühe Sättigung, Schmerzen und Dyspnoe. Die Leberfunktion ist erstaunlicherweise in den meisten Fällen nicht eingeschränkt. Trotzdem kann in Extremfällen die orthotope Lebertransplantation als kurative Therapie indiziert sein. Palliativ zur Linderung der Beschwerden kommen die

sonografisch gesteuerte Zystenpunktion und Sklerosierung, die laparoskopisch-chirurgische Fensterung sowie ggf. eine Leberteilresektion in Frage, alles invasive Verfahren mit einer definitiven Morbidität. Nachdem in zwei Fällen unter Somatostatinanaloga eine Reduktion des Lebervolumens um 15 bzw. fast 40% beobachtet worden war, führte eine holländisch-belgische Arbeitsgruppe an zwei universitären Zentren eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit 120 mg Lanreotide oder Placebo alle vier Wochen subkutan für insgesamt 24 Wochen an 54 Patienten mit polyzystischer Nieren- oder Lebererkrankung und einer großen Zystenleber durch. Als primärer Endpunkt wurde die Änderung des Lebervolumens mit Hilfe verblindet ausgewerteter CTs vor und nach Therapie untersucht. Das Lebervolumen ging in der Lanreotidgruppe innerhalb der 24 Wochen im Mittel von 4.606 ml (95%KI: 547 – 8.665 ml) um 2,9% auf 4.471 ml zurück, während es in der Placebogruppe von 4.689 ml um 1,6% auf 4.895 ml zunahm. Bei größeren Lebern war unter Lanreotide auch ein größerer Rückgang des Lebervolumens zu verzeichnen, zum Teil bis zu 500 ml. Beide Erkrankungen sprachen in gleicher Weise auf die Therapie an. Interessanterweise ging bei den Patienten mit gleichzeitiger Zystenniere auch das Nierenvolumen unter Lanreotide um im Durchschnitt 1,5% zurück, während es unter Placebo im gleichen Zeitraum um 3,4% zunahm. Der unter Lanreotide, nicht unter Placebo beobachtete Rückgang des Serumkreatinins erreichte das statische Signifikanzniveau nicht. Nebenwirkungen der Medikation fielen nicht auf.

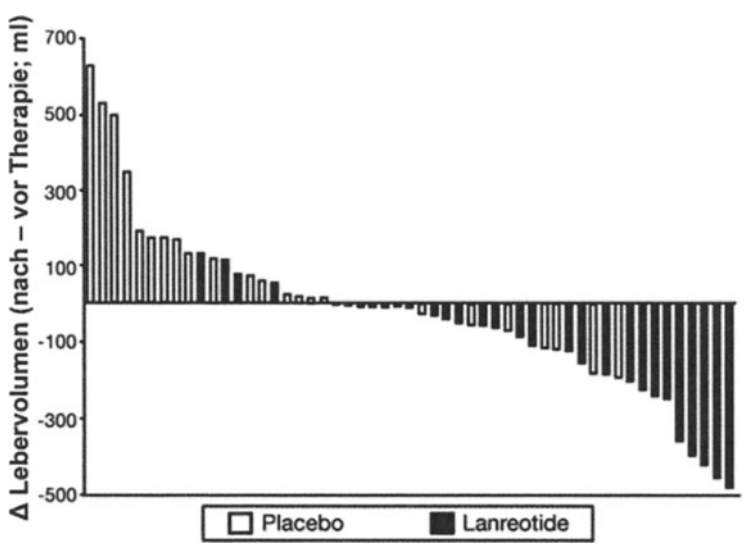


Abb. 5: Effekt von 120 mg Lanreotide s.c. alle 4 Wochen versus Placebo für insgesamt 24 Wochen auf das Lebervolumen bei Patienten mit erblicher Zystenleber (nach van Keimpema et al., Ref. 21)

Kommentar: Auch wenn der Rückgang des Leber- und Nierenvolumens gering erscheint, so erreicht doch der Unterschied in der Entwicklung des Leber- (und Nieren-)Volumens zwischen Lanreotide und Placebo (=natürlicher Verlauf) 4,5% (Niere: 4,9%) innerhalb von nur 24 Wochen. Auf der Grundlage dieser wichtigen Studie sollte eine große, multizentrische Langzeitstudie initiiert werden. In Einzelfällen bietet sich auch eine Kombination von Lanreotide mit den invasiven Verfahren an.

15.1.3.2 Leberadenom

(**22**) Große Leberadenome gelten als Operationsindikation, wenn sie nicht nach Absetzen oraler Kontrazeptiva oder anaboler Steroide rückläufig sind; Grund dafür ist das Risiko der Blutung und der sehr kontrovers beurteilten Malignomentwicklung (siehe dazu Gastro Update 2007) abhängig vom Vorliegen von Mutationen des HNF1α- und des β-Catenin-Gens. In einer retrospektiven französischen Serie aus Paris von 122 Patienten (14 Männer), bei denen zwischen 1990 und 2004 insgesamt 365 Adenome reseziert worden waren, wurden die verschiedenen Komplikationen sowie der Verlauf nach Resektion in Beziehung zu Anzahl, Größe und histologischem Subtyp der Adenome analysiert. In 21% der Fälle lag eine Hämorrhagie im Adenom vor, bei 8% war das Adenom maligne – hier kann man natürlich die primäre Differentialdiagnose gegenüber dem gut differenzierten HCC in Frage stellen. Das Komplikationsrisiko war v. a. bei teleangiektatischen und unklassifizierten Adenomen mit der Adenomgröße (> 5 cm), nicht jedoch mit ihrer Anzahl assoziiert. Steatotische Leberadenome wiesen nur selten Komplikationen auf. Alle Patienten mit einem Malignom überlebten die Resektion bis dato ohne Rezidiv (mittlerer Nachbeobachtungszeitraum: 78 Monate). Unter den 109 Patienten mit einem resezierten benignen Adenom waren bei 45 von 54 mit multiplen Adenomen Adenomreste zurückgeblieben, die bei 8 Patienten an Größe und Zahl zunahmen, sich bei 4 allerdings zurückbildeten. 11 Frauen erlebten im Follow-up unkomplizierte Schwangerschaften.

(23) In einer weiteren Publikation aus Bordeaux wurde die dortige chirurgische Serie von Leberzelladenomen bei insgesamt 128 Patienten (116 Frauen) ohne eine spezifische bekannte Ätiologie analysiert; über die molekulare Subklassifikation wurde bereits im Gastro Update 2007 berichtet. Solitäre Adenome, zwei bis vier sowie fünf und mehr Adenome fanden sich bei jeweils 78, 38 und 12 Patienten. In 95 Fällen konnten die Adenome komplett reseziert werden. Es wurden 46 HNF1α-inaktivierte Adenome (44 Frauen), 63 entzündliche (53 Frauen), von denen 9 eine Aktivierung von β-Catenin aufwiesen, und 7 β-Catenin-aktivierte Adenome gefunden. 6 andere Fälle hatten keine bekannten phänotypischen Marker, und bei weiteren 6 Fällen konnte der immunhistologische Phänotyp nicht bestimmt werden. 23 der 128 Patienten hatten Adenome mit Einblutung, ohne einen Unterschied zwischen den solitären und multiplen Adenomen und zwischen den verschiedenen Gruppen; ein kleiner Widerspruch zur obigen Serie. Patienten mit inflammatorischem Adenom hatten häufiger einen BMI >25 kg/m², eine Peliosis im Tumor sowie eine Leberverfettung. Patienten mit HNF1α-inaktivierten Adenomen hatten häufiger eine Steatosis im Tumor, Mikroadenome im Resektat und zusätzliche gutartige Läsionen (meist FNH). Nach kompletter Resektion neigten die HNF1α-inaktivierten Adenome häufiger zu neuen Adenomen (im Zentimeterbereich) in der Restleber. Nach inkompletter Resektion blieben die meisten belassenen Adenome in beiden Gruppen stabil, manche waren sogar regredient. Ein HCC fand sich oder entwickelte sich bei 6 der 128 Patienten, alle mit einem β-Catenin-aktivierten Adenom.

Kommentar: Patienten, insbesondere Männer, mit teleangiektatischen oder unklassifizierten Leberadenomen >5 cm haben ein erhöhtes Komplikationsrisiko: Einblutung und maligne Entartung. Solche Adenome, nicht jedoch kleinere und nicht solche vom steatotischen Subtyp, sollten reseziert werden.

β-Catenin-aktivierte Adenome sind malignomverdächtig, allerdings ist die Datenlage zur Sensitivität von β-Catenin zwischen den beiden Serien heterogen (100% versus 20%). Damit eignet sich dieser Marker bei negativem Ausfall zwar nicht zum Ausschluss, wohl aber bei Nachweis einer Überexpression als starker Hinweis auf das Vorliegen einer Malignität. Jedenfalls sollten β-Catenin-aktivierte Adenome wie ein HCC behandelt werden.

15.1.3.3 Primäres Leberzellkarzinom (HCC)

(**24**) Das metabolische Syndrom (MS) ist ein Risikofaktor für chronische Lebererkrankung (NAFLD/NASH) und damit auch für die Entwicklung eines HCC. In einer Studie aus Frankreich an Patienten mit Leberresektion wegen HCC wurden die pathologisch-anatomischen Charakteristika von HCC und nicht Tumor tragender Leber bei Patienten analysiert, bei denen ein metabolisches Syndrom der einzige Risikofaktor für die Entwicklung der Lebererkrankung war (n=31), und mit den Charakteristika bei HCC-Patienten mit anderen hepatischen Grunderkrankungen (n=81) bzw. mit Patienten ohne jeden bekannten Risikofaktor (n=16) verglichen. In der MS-Gruppe waren 30 von 31 Patienten männlich; MS-Patienten waren im Durchschnitt älter als die mit (anderen) bekannten chronischen Lebererkrankungen (67 versus 59 Jahre; p<0,01); die Leber hatte bei MS-Patienten auch signifikant häufiger keine fortgeschrittene Fibrose als bei denen mit bekannter chronischer Lebererkrankung (F0 – F2: 65% versus 26%; p<0,001), und die HCCs waren häufiger gut differenziert (65% versus 28%, p<0,001). Fünf HCCs (alle in der MS-Gruppe) entwickelten sich auf dem Boden eines präexistenten Leberzelladenoms, von denen drei die histologischen Charakteristika eines teleangiektatischen Adenoms (s. o.) aufwiesen.

Kommentar: HCCs bei Patienten, bei denen ein metabolisches Syndrom der einzige Risikofaktor für eine Lebererkrankung ist, weisen spezielle morphologische Charakteristika auf und entwickeln sich oft in Abwesenheit einer fortgeschrittenen Leberfibrose; manche entstehen durch maligne Transformation präexistenter Adenome. Solche Adenome sollten deshalb reseziert werden (s. o., >5 cm bzw. mit Wachstumstendenz). Bei Patienten mit metabolischem Syndrom bzw. NAFLD muss auch ohne wesentliche Leberfibrose eine Früherkennungsstrategie für Adenome und HCC diskutiert werden.

(25) Neben dem abdominellen Ultraschall wird für die Frühdiagnose des HCC in der Regel das α-Fetoprotein (AFP) empfohlen, obwohl 30 – 40% der HCCs AFP nicht exprimieren und die Sensitivität damit begrenzt ist. Neben dem AFP werden auch das leptingebundene AFP (AFP-L3%) und das Des-γ-Carboxyprothrombin (DCP) als Biomarker empfohlen; beide sind bislang aber weder ubiquitär verfügbar noch ausreichend validiert. Letzterem hilft jetzt eine große Fall-Kontrollstudie ab, die an 7 akademischen Zentren in den USA unter Einschluss von insgesamt 836 Patienten durchgeführt wurde. Die AFP-, AFP-L3%- und DCP-Spiegel von 417 Kontrollpatienten mit kompensierter Zirrhose und 419 HCC-Patienten (208 „early HCC", davon 77 „very early" nach der BCLC-Klassifikation) wurden ohne Kenntnis der klinischen und Bildgebungsdaten in einem zentralen Labor bestimmt. AFP wies für die Diagnose „frühes HCC" (=BCLC-Stadium A) die beste Fläche unter der ROC-Kurve auf (0,80; 95%KI: 0,77 - 0,84), gefolgt vom DCP (0,72; 0,68 - 0,77) und dem AFP-L3% (0,66; 0,62 - 0,70). Der optimale AFP-Grenzwert war 10,9 ng/ml; die Sensitivi-

tät lag damit bei 66%. Bei den Patienten mit „very early HCC" (BCLC Stadium 0) lag die AUC bei 0,78 mit einer Sensitivität (gleicher Grenzwert) von 65%.

Kommentar: Das ganz normale AFP ist mit einem Grenzwert von 10,9 ng/ml der sensitivste Biomarker für die Diagnose des frühen und sehr frühen HCC, besser als AFP-L3% und DCP. Die Sensitivität von 66% bzw. 65% zeigt, dass damit praktisch alle AFP exprimierenden HCCs entdeckt werden. Eine weitere Evaluierung von DCP und AFP-L3% zur HCC-Diagnostik ist überflüssig.

(**26**) Im Gastro Update 2002 wurde über eine kleine klinische Studie zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen HCC mit Pravastatin berichtet, in der Pravastatin im Vergleich zu keiner Medikation das mediane Überleben von 9 auf 18 Monate verdoppelte. Daneben existieren verschiedene experimentelle Hinweise darauf, dass HMG-CoA-Reduktasehemmer über verschiedene Mechanismen die Proliferation von HCC-Zellen hemmen können. Umgekehrt gibt es allerdings auch Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von Leberadenomen und HCCs unter Statinen bei Nagern. In einer statistisch äußerst komplexen Fall–Kontrollstudie mit gepaarten Fällen und Kontrollen aus einer großen Kohorte von Patienten mit Diabetes mellitus, die in den Jahren 1997 – 2002 gesammelt wurde, wurde ein HCC, das mindestens 6 Monate nach Eintritt in die Kohorte und zwischen dem 1.1.2001 und 31.12.2002 entdeckt wurde, als Fall gezählt. Gepaarte (Alter, Geschlecht und Eintrittsdatum in die Diabeteskohorte) Kontrollen (kein HCC) wurden nach dem Zufallsprinzip aus den Patienten ausgewählt, die zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose beim Fall kein HCC hatten; solche Kontrolle konnten ggf. beim späteren Auftreten eines HCC auch zum Fall werden. Die Studienpopulation bestand schließlich aus 1.303 HCC-Fällen und 5.212 gepaarten Kontrollen. Ein signifikant geringerer Anteil der Fälle (34,3%) als der Kontrollen (53,1%) hatte mindestens ein halbes Jahr ein Statin eingenommen, während sich für die Einnahme anderer Cholesterinsenker kein Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen nachweisen ließ. Fälle hatten selbstverständlich häufiger eine dokumentierte Lebererkrankung (67,4%) als Kontrollen (8,7%). Die unkorrigierte OR für Statineinnahme und HCC-Inzidenz betrug 0,46 (95% KI: 0,40 – 0,517), die Inzidenzen von HCC waren auch in den für die verschiedenen Lebererkrankungen (HBV, HCV, Alkohol, Zirrhose, jede Art von Lebererkrankung) stratifizierten Fall- und Kontrollgruppen signifikant verschieden. Auch nach Korrektur für verschiedene Einflussfaktoren wie dokumentierte Lebererkrankung, „Neigung zur Gabe von Statinen" und für verschiedene andere Medikationen fiel die OR für ein HCC immer noch zugunsten der Statineinnahme aus (0,74; 0,64-0,87).

Kommentar: Bei Diabetikern scheint die Einnahme von Statinen mit einem reduzierten HCC-Risiko assoziiert zu sein. Trotz verschiedener, dem Studiendesign inhärenter methodischer Schwierigkeiten und der Tatsache, dass die an einem zu 99% aus Männern bestehenden Kollektiv (VA-Krankenhäuser) erhobenen Daten womöglich nicht auf Frauen übertragen werden können, sprechen die Ergebnisse für einen das Wachstum von HCCs hemmenden Effekt der Statine, der sowohl bezüglich des Wirkmechanismus als auch der präventiven oder therapeutischen Möglichkeiten weiterer Studien bedarf. Angesichts der kleinen, aber positiven Therapiestudie aus 2001 könnte bei anderweitig austherapierten Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC ein Statin, z. B. Pravastatin, zur Palliation erwogen werden.

(27) Neben der Frage, ob eine Langzeitbehandlung mit Peginterferon das Auftreten einer Zirrhose bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und

fortgeschrittener Fibrose in der Histologie, die unter Peginterferon das HCV nicht eliminiert hatten, verlangsamen kann, war auch die Verhinderung eines HCC Ziel der sog. HALT-C-Studie des NIH. Nachdem die wesentlichen klinischen Endpunkte bereits im vergangenen Jahr präsentiert worden waren und Peginterferon weder das Fortschreiten der Fibrose, noch das Auftreten eines HCC verhindern konnte, wurden jetzt die Ergebnisse zum Endpunkt HCC genauer analysiert. Während des Therapie- und Nachbeobachtungszeitraums von bis zu 6,7 Jahren (Median: 4,6 Jahre) trat bei 48 der insgesamt 1.005 Patienten ein HCC auf (4,8%). Die kumulative Fünfjahres-Inzidenz des HCC betrug bei Peginterferon-behandelten Patienten 5,4%, bei den Kontroll-patienten 5,0%, bei Patienten mit Zirrhose zu Therapiebeginn 7%, solchen mit Brückennekrosen 4,1% ($p<0,08$). Bei 8 Patienten mit HCC war auch in Folgebiopsien nach Therapiebeginn keine Zirrhose festgestellt worden. In verschiedenen Modellen mit Hilfe der multivariaten Analyse gelang durch Kombination der Risikofaktoren höheres Alter, schwarze Rasse, niedrige Thrombozyten, hohe AP, Vorhandensein von Ösophagusvarizen und Rauchen die Trennung von Patientengruppen mit hohem, mittlerem und geringem HCC-Risiko (0,4%, 4,2% und 17,8% kumulatives Risiko nach 5 Jahren). Erstaunlicherweise waren weder das Vorhandensein einer Zirrhose noch ein höheres AFP prädiktiv für das Auftreten eines HCC.

(**28**) In einer sorgfältig durchgeführten, prospektiven Studie wurden in Japan bei insgesamt 866 Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion ohne Hinweis auf ein HCC und ohne dekompensierte Zirrhose die Lebersteifheit durch transiente Elastographie gemessen und danach ein Früherkennungs-programm für das HCC durch Messung von Tumormarkern und abdominellen Ultraschall in Abständen von 3 – 6 Monaten durchgeführt. Im Beobachtungs-zeitraum von im Mittel 3 Jahren wurden bei 77 Patienten ein HCC entdeckt (jährliche Inzidenz: 2,9%); die kumulativen HCC-Inzidenzraten nach 1, 2 und 3 Jahren betrugen 2,4%, 6,0% und 8,9%. Nach Korrektur für andere Risikofaktoren (Alter, männliches Geschlecht, klinisch nachweisbare Zirrhose, Alkoholabusus etc.) ergab sich eine klare Korrelation zwischen höherer Lebersteifheit und HCC-Risiko: gegenüber Patienten mit einer Lebersteifheit ≤10 kPa betrug die HR bei 10 - 15 kPa 16,7, bei 15,1 – 20 kPa 20,9, bei 20,1 – 25 kPa 25,6 und bei >25 kPa schließlich 45,5.

Kommentar: Langzeit-Peginterfon kann die Entwicklung eines HCC bei Patienten mit chronischer Hepatitis und fortgeschrittener Fibrose nicht verhindern. Es war bereits bekannt, dass das HCC die am frühesten auftre-tende Komplikation einer durch HCV verursachten Zirrhose ist. Möglicherweise kann das HCC auch schon bei Vorliegen einer Brückenfibrose auftreten. Dafür spricht auch die klare und nicht gerade verwunderliche Korrelation des HCC-Risikos mit der Lebersteifheit über einen weiten Messbereich. Die Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit, Patienten mit chronischer Hepatitis C und fortgeschrittener Fibrose zur frühzeitigen Entdeckung des HCC regelmäßig durch Ultraschall zu überwachen. Bei Patienten mit einem sehr hohen Risikoprofil könnte in der Zukunft auch ohne Vorliegen einer Zirrhose die frühzeitige Indikation zur Lebertransplantation diskutiert werden.

(29) Von koreanischen Autoren wird ein systematischer Review mit Metaanalyse der klinischen Studien zum Vergleich zwischen perkutaner Alkoholinjektion (PEI) und perkutaner Radiofrequenzthermoablation (RFTA) vorgelegt. Vier Studien mit insgesamt 652 Patienten wurden identifiziert, bei denen das Dreijahres-überleben analysiert werden konnte. Es war mit RFTA signifikant besser als

mit PEI (OR 0,477; 95%KI: 0,34 – 0,67); eine nennenswerte Heterogenität der Studien konnte nicht nachgewiesen werden, auch kein signifikanter Publikationsbias. Die Patientenzahl reichte nicht aus, auch eine belastbare Metaanalyse für das primäre Ansprechen auf die lokale Therapie durchzuführen; die Definition von lokaler Tumorprogression und Major-Komplikationen war in den Studien verschieden.

Kommentar: Die RFTA ist der PEI wegen des deutlichen besseren Langzeitüberlebens vorzuziehen, sofern die Lokalisation der HCC-Knoten für die Durchführung einer RFTA nicht zu riskant ist.

(30) Bei der perkutanen Äthanolinjektion (PEI) treten häufig Herzrhythmusstörungen auf; Leitlinien empfehlen die prophylaktische Gabe von Atropin. In einer prospektiven, randomisierten Studie aus Österreich wurde jetzt die prophylaktische Injektion von 0,5 mg Atropin i.v. mit der Injektion von Placebo bei 40 konsekutiven PEI-Sitzungen verglichen. Unter der PEI kam es in 15% der Placebopatienten und 25% der Atropinpatienten zu einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz (um mehr als 15%; $p<0,05$). Zwei Placebopatienten (10%) entwickelten einen sinuatrialen Block, bei 4 Atropinpatienten traten Arrhythmien auf: 3 Mal ein sinuatrialer Block, davon einmal mit Ersatzrhythmus, und ein AV-Block. Die Blutalkoholspiegel nach der PEI, die Volumina an instilliertem Alkohol, die Tumorgrößen und die Tumorlokalisationen unterschieden sich nicht zwischen Patienten mit und ohne Arrhythmien.

Kommentar: Die prophylaktische Injektion von Atropin vor PEI verhindert schwere Arrhythmien nicht und ist deshalb sinnlos.

(31) Neben der transarteriellen Chemoembolisation wurde mittlerweile auch die sog. Radioembolisation mit Yttrium-90-Mikrosphären etabliert; dabei werden in die den Tumor versorgende Arterie hochselektiv ^{90}Y-haltige Glasmikrosphären appliziert. ^{90}Y ist ein reiner β-Strahler mit einer Halbwertszeit von 64,2 Stunden. In einer amerikanischern Studie an 35 Patienten wurden 38 Läsionen vor Transplantation mit diesem Prinzip behandelt; dabei wurde untersucht, inwieweit Veränderungen im Kontrastmittel-CT oder MRT (1 Monat nach Intervention im Vergleich zum Befund vor Intervention) in der Lage waren, die an den explantierten Lebern nachgewiesene makroskopische und histologische Tumornekrose vorherzusagen. Dabei wurde das Ansprechen auf die Radioembolisation anhand der WHO- und EASL-Kriterien (komplettes Ansprechen [CR]: keinerlei Kontrastmittelenhancement in der behandelten Läsion; partielles Ansprechen [PR]: >50% Reduktion an Gewebe mit Enhancement in der Läsion; stabile Erkrankung [SD]: <50% Reduktion an Enhancement) klassifiziert; Läsionen mit einem geringen Randenhancement von gleichförmiger Dicke wurden als CR gewertet. 23 der 38 Läsionen (61%) wiesen eine komplette makroskopische Nekrose auf; alle Läsionen zeigten mindestens ein gewisses Ausmaß von Nekrose in der Histologie. Eine komplette histologische Nekrose in der histologischen Aufarbeitung war bei 89% der Läsionen mit einer Größe <3 cm vor Therapie feststellbar. Eine komplette makroskopische Nekrose fand sich bei 100% der Läsionen mit einer CR nach EASL-Kriterien, 78% der Läsionen mit einer PR nach WHO-Kriterien und 93% der Läsionen mit einem schmalen Randenhancement in der postinterventionellen Bildgebung. Bei Läsionen mit PR nach EASL-Kriterien war eine komplette makroskopische Nekrose nur in 52% zu sehen, bei Läsionen mit nodulärem Randenhancement sogar nur bei 38%.

Kommentar: Mit Hilfe der postinterventionellen Schnittbildgebung kann das Ausmaß von makroskopisch oder histologisch nachweisbarer Nekrose nach Radioembolisation gut beschrieben werden. Wie bei anderen lokoregionären Therapien ist eine komplette Nekrose bei kleineren Läsionen (< 3 cm) häufiger zu erreichen als bei größeren.

(**32**) Obwohl ernst zu nehmende Hinweise darauf existieren, dass nicht nur Patienten mit HCCs innerhalb der sog. Mazzaferro oder Mailand-Kriterien, sondern auch mit weiter fortgeschrittenem HCC Kandidaten für eine Lebertransplantation sein können, ist derzeit kein Konsens auf neue Selektionskriterien festzustellen. Um hier zusätzliche Argumente zu liefern, wurden die Daten von 6.478 erwachsenen Empfängern eines ersten Lebertransplantats wegen eines HCC im sog. Scientific Registry of Transplant Recipients analysiert. Von März 2002 bis Januar 2008 wurde eine zunehmende Zahl von Patienten mit HCC außerhalb der Mailand-Kriterien für eine Lebertransplantation gelistet, sie machen aber immer noch weniger als 5% der Transplantationen wegen HCC aus. Von allen gestesten Variablen (Anzahl von Läsionen, Durchmesser des größten Tumorknotens, Mailand–Kriterien, Kriterien der Universität von Kalifornien, Gesamttumorvolumen und AFP) waren in einer univariaten Analyse nur das Gesamttumorvolumen und das AFP prädiktiv für das Patientenüberleben nach Transplantation, und das bestätigt sich auch in einer multivariaten Analyse nach Korrektur für andere Parameter wie Alter, Rasse, Lebererkrankung, MELD-Score etc. Mit diesen beiden voneinander unabhängigen Parametern wurde ein Score gebildet: Patienten mit einem Gesamttumorvolumen über 115 cm³ oder einem AFP >400 ng/ml überlebten deutlich schlechter nach Transplantation als solche innerhalb dieser Grenzwerte (HR=2; 95%KI: 1,7 – 2,4); das Dreijahres-überleben von Patienten außerhalb der neuen Kriterien lag unter 50%.

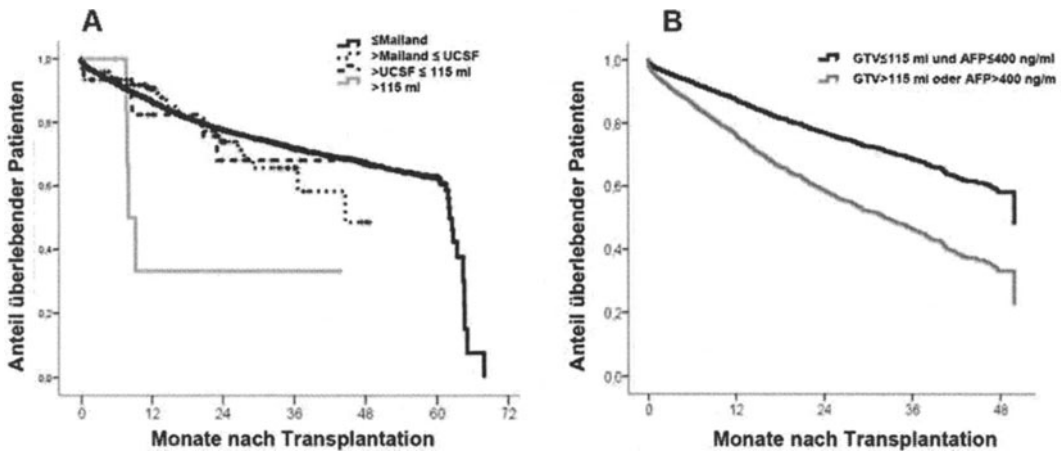


Abb. 6: Überleben von Patienten nach Lebertransplantation wegen HCC in Abhängigkeit von verschiedenen Selektionskriterien (Mailand, UCSF, Gesamttumor-volumen ≤ 115 ml; A) sowie vom Zutreffen des neuen Selektionskriteriums Gesamt-tumorvolumen (GTV) ≤ 115 ml sowie AFP ≤ 400 ng/ml (B). Nach Toso et al., Ref. 32.

Kommentar: Die aktuell immer noch „gültigen" Mailand–Kriterien zur Auswahl von HCC-Patienten für die Lebertransplantation erscheinen als zu restriktiv; Patienten außerhalb der Kriterien, deren Gesamttumorvolumen 115 cm³ und Serum-AFP 400 ng/ml nicht überschreiten, überleben nach Transplantation

sehr gut. Die Auswahlkriterien sollten deshalb modifiziert und Patienten mit HCC außerhalb der Mailand-Kriterien nicht automatisch von der Transplantation ausgeschlossen, sondern grundsätzlich in einem Zentrum vorgestellt werden.

(33) Analog zum malignen Melanom und zum Nierenzellkarzinom gibt es auch beim hepatozellulären Karzinom Hinweise darauf, dass eine zelluläre Immuntherapie antitumorale Wirkung haben könnte. In einer offenen, monozentrischen Phase-2-Studie wurden an 34 Patienten mit einem weder kurativ noch durch lokoregionäre Therapiemaßnahmen behandelbaren HCC im Abstand von jeweils 6 Wochen eine mehrfache (Maximum: 6) Immunisierungen mit autologen dendritischen Zellen (DC) durchgeführt, die in vitro mit einem Lysat von HepG2-Zellen behandelt worden waren. Das Ansprechen auf die Therapie wurde mittels Schnittbildgebung (WHO-Kriterien) und dem Verlauf des AFP gemessen. Insgesamt 134 Infusionen von DC wurden ohne Hinweise auf Toxizität oder Autoimmunreaktionen durchgeführt. Bei 25 Patienten mit mindestens drei Impfungen wurde das Ansprechen bestimmt; in der Bildgebung wurden keine CR, eine PR, 6 Fälle von SD und 18 Fälle von Progession (PD) festgestellt; anhand des AFP gab es ebenfalls keine CR, 4 PR (AFP-Abfall auf <30% des Ausgangswertes), 4 SD, 9 PD, bei 22 Patienten lag das Ausgangs-AFP unter 1.000 ng/ml oder es waren weniger als 3 DC-Infusionen verabreicht worden. Bei einigen Patienten wurden antigenspezifische Immunreaktionen festgestellt. Das mediane Überleben der Patienten betrug 135 Tage.

Kommentar: Der Schlussfolgerung der Autoren, bei Patienten mit einem HCC sei die Impfung mit dendritischen, mit einem HepG2-Zelllysat gepulsten Zellen sicher, kann gefolgt werden. Ob jedoch die geringe Rate an partiellem Ansprechen und stabiler Erkrankung als Hinweis auf eine klinisch relevante Tumorlyse gewertet werden darf, muss eher bezweifelt werden. Ohne eine randomisierte Studie mit einer Gruppe, bei der nicht gepulste dendritische Zellen infundiert werden ist dazu keine Aussage möglich. Die von manchen kommerziellen Instituten propagierte klinische Anwendung außerhalb von Studien ist keinesfalls gerechtfertigt.

15.1.3.4 Hepatoblastom

(34) Das Hepatoblastom ist ein hierzulande sehr seltener, meist AFP-produzierender Lebertumor bei Kindern und Jugendlichen, der von Hepatozytenvorläuferzellen ausgeht. Therapie der Wahl ist die Resektion möglichst nach neoadjuvanter Chemotherapie zur Reduktion der Tumormasse. In einer randomisierten Studie in Italien wurden Kinder unter 16 Jahren mit einem Hepatoblastom mit Standardrisiko (Tumor, der maximal drei Lebersegmente einbezieht und ein AFP von <100 ng/ml aufweist) nach einem initialen Zyklus von Cisplatin (80 mg/m² KO in 24 h) in Gruppen mit 14-tägiger Gabe von entweder Cisplatin alleine oder Cisplatin plus Doxorubicin randomisiert; es wurden 3 prä- und zwei postoperative Therapiezyklen verabreicht. Der primäre Endpunkt war die Rate an kompletten Resektionen; die Studie war so konzipiert, das sie „Nichtunterlegenheit" (<10% Unterschied in der Resektionsrate) nachweisen sollte. Zwischen Juni 1998 und Dezember 2006 wurden 126 Patienten in die Cisplatingruppe und 129 in die Cisplatin-plus-Doxorubicin-Gruppe randomisiert. Die Raten an kompletten Resektionen betrugen 95 und 93% in der ITT-Analyse und 99 und 95% in der PP-Analyse. Das ereignisfreie Dreijahresüberleben und Gesamtüberleben lagen bei 83% und 95% in der Cisplatin-Gruppe und 85% und 93% in der Cisplatin-plus-

Doxorubicin-Gruppe (medianes Follow-up: 46 Monate). Unter der Kombinationstherapie kam es häufiger zu Grad 3- und 4-Toxizitäten.

Kommentar: Die Rate an kompletten Resektionen und das Überleben sind bei Kindern mit einem „Standardrisiko"-Hepatoblastom nach Cisplatintherapie nicht schlechter als nach der üblichen Kombinationstherapie von Cisplatin mit Doxorubicin, so dass auf Doxorubicin problemlos und unter Vermeidung schwerer Nebenwirkungen verzichtet werden kann.

15.1.4 Erbliche Stoffwechselkrankheiten

15.1.4.1 Hereditäre Hämochromatose (HH)

(**35**) Früher war die Leberbiopsie essentiell für die Diagnose einer hereditären Hämochromatose. Nachdem inzwischen die einfache Genotypisierung (C282Y) bei entsprechender klinischer Situation und Laborkonstellation die Diagnose einer HH ermöglicht, ist die Biopsie nur noch zum Nachweis einer eventuellen Zirrhose erforderlich. Da die Kombination von Serumferritin, Thrombozyten und ASAT (GOT) nur in 81% der Fälle das Vorliegen einer Zirrhose korrekt vorhersagen kann, wurde in einer aktuellen australischen Studie der prädiktive Wert einer Kombination von Serumferritin mit den Fibrosemarkern Hyaluronsäure und Typ-IV-Kollagen sowie von Serumferritin mit Thrombozyten und ASAT untersucht. Diese Parameter wurden bei 56 Patienten mit HH (C282Y homozygot) mit der Histologie verglichen. Keiner der Patienten mit einem Serumferritin unter 1.000 µg/l hatte eine Zirrhose, jedoch 40% der Patienten mit Serumferritinwerten >1.000 µg/l. Mit Hilfe der Kombination von Serumferritin >1.000 µg/l mit ASAT-Erhöhung und Thrombozyten <200.000/µl blieben 30% der Zirrhotiker unentdeckt. Im Gegensatz hierzu war die Serumhyaluronsäure bei einem Grenzwert von >46,5 ng/ml bei Patienten mit einem Ferritin >1.000 µg/l in der Lage, Patienten mit und ohne Zirrhose mit 100%iger Sensitivität und Spezifität voneinander zu unterscheiden. Der optimale Grenzwert für Typ-IV-Kollagen von >113 ng/ml war bei Patienten mit Ferritin >1.000 µg/l zwar 100% sensitiv, aber nur 56% spezifisch für Zirrhose.

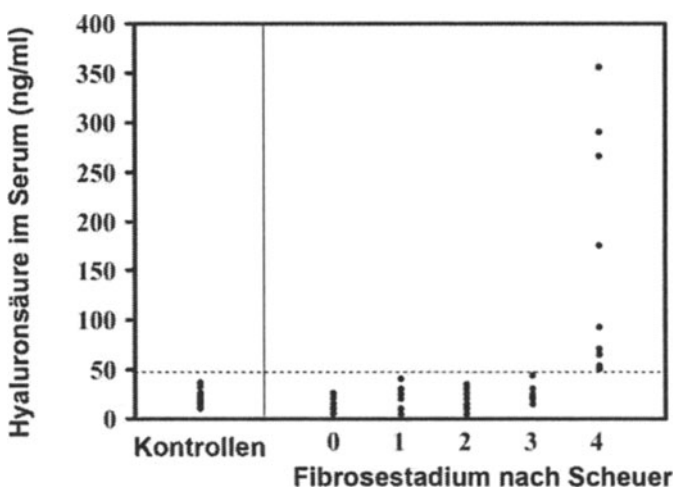


Abb. 7: Zirrhoseprädiktion bei hereditärer Hämochromatose (C282Y-homozygot) durch die Serumkonzentration der Hyaluronsäure (nach Crawford et al., Ref. 35)

Kommentar: Bei Patienten mit einer HH kommt eine Zirrhose bei Serumferritinspiegeln <1.000 µg/l praktisch nicht vor. Bei Ferritinwerten >1.000 µg/l können Patienten mit Zirrhose von solchen ohne mit Hilfe der Hyaluronsäure im Serum (Grenzwert >46,5 ng/ml) perfekt von solchen ohne Zirrhose getrennt werden. Sollte sich dieses Ergebnis an einer zweiten, unabhängigen Population von Patienten mit HH bestätigen lassen, dürfte die Leberbiopsie auch in der Verlaufsbeobachtung überflüssig werden.

15.1.4.2 Wilson-Krankheit

Nichts relevant Neues.

15.1.5 Vaskuläre Störungen

(**36**) Das Budd-Chiari-Syndrom (BCS) betrifft häufig Frauen im gebärfähigen Alter. Während diese Patientinnen nach Besserung des BCS unter Antikoagulation, interventioneller oder operativer Therapie häufig Kinderwunsch äußern, ist die Prognose einer Schwangerschaft für die Mutter und den Fötus wegen des Risikos eines Rezidivs oder einer Verschlechterung des BCS unklar. In einer retrospektiven europäischen Studie wurden 24 Schwangerschaften bei 16 Patientinnen analysiert. Neun Frauen waren operativ (portosystemische Shunts) oder interventionell (TIPS, venöse Angioplastie) behandelt worden. Transplantierte Patientinnen waren nicht in die Studie aufgenommen worden. Bei 17 Schwangerschaften wurde eine Antikoagulation betrieben, überwiegend mit niedermolekularem Heparin (Embryopathie- und Abortrisiko von Coumarinen). Sieben Föten wurden vor der 20. Schwangerschaftswoche verloren. Geburten erfolgten bei zwei Patientinnen zwischen der 20. und 31. Gestationswoche, zwischen Woche 32 und 36 bei 11 und nach der 36. Woche bei vier Patientinnen. Es gab eine Totgeburt, 16 Säuglinge jedoch überlebten gut. Eine Faktor-II-Mutation war prädiktiv für einen schlechten Ausgang der Schwangerschaft. Bei zwei Patientinnen kam es unter der Schwangerschaft, bei einer nach der Geburt zu einem symptomatischen Rezidiv der Lebervenenthrombose. Alle Patientinnen sind im Median 34 Wochen nach der letzten Geburt am Leben. Nichtletale Blutungen unter der Geburt traten nur bei antiokoagulierten Patientinnen auf.

Kommentar: Ein gut kontrolliertes BCS ist keine Kontraindikation gegen eine Schwangerschaft: der mütterliche Verlauf und der Verlauf des Föten nach der 20. Schwangerschaftswoche sind gut, Aborte vor der 20. Schwangerschaftswoche häufig. Der Stellenwert einer Antikoagulation während der Schwangerschaft ist unklar. Die Patientinnen müssen über die potentiellen Risiken der Schwangerschaft präzise aufgeklärt werden. Solche Schwangerschaften sollten ausschließlich unter der Kontrolle eines erfahrenen hepatologischen Zentrums ablaufen.

15.1.6 Lebertransplantation

(**37**) Primäre Malignome sind nach Lebertransplantation häufiger als in der Normalbevölkerung; obwohl die meisten dieser Malignome Hauttumoren mit exzellenter Prognose darstellen, wird das Überleben nach Lebertransplantation relevant durch das Auftreten von solchen Malignomen beeinflusst. In den USA wurde jetzt eine prospektive Datensammlung des NIDDKD über 798 erwachsene, lebertransplantierte Patienten aus den Jahren 1990 bis 1994, die

bis zum Januar 2003 verfolgt worden waren, bezüglich des Auftretens von de novo-Malignomen analysiert. Bei 171 dieser Patienten wurden insgesamt 271 Malignome registriert; 147 Hauttumore, 29 hämatologische Malignome und 95 Krebserkrankungen solider Organe. Die Wahrscheinlichkeit, ein „nicht Haut"-Malignom zu entwickeln, war bei Patienten mit primärer sklerosierender Cholangitis (PSC; 22% nach 10 Jahren) und alkoholischer Lebererkrankung (ALD; 18% nach 10 Jahren) am höchsten, während sie bei allen anderen Diagnosen bei 10% lag. Mit dem Auftreten eines soliden Organtumors (in absteigender Häufigkeit: gastrointestinal, urogenital bei Frauen, Lunge, Oropharynx) waren in der multivariaten Analyse ein höheres Alter (dekadenweise; HR 1,33), eine Raucheranamnese (HR 1,6) sowie das Vorliegen einer PSC (HR 2,5) oder einer ALD (HR 2,1) als Transplantationsindikation assoziiert. Die Wahrscheinlichkeit, nach der Diagnose eines hamätologischen oder soliden Malignoms ein Jahr bzw. 5 Jahre nicht zu überleben, betrug 44% und 57,6% (hämatologische Malignome) sowie 38% und 53,1% (solide Tumoren).

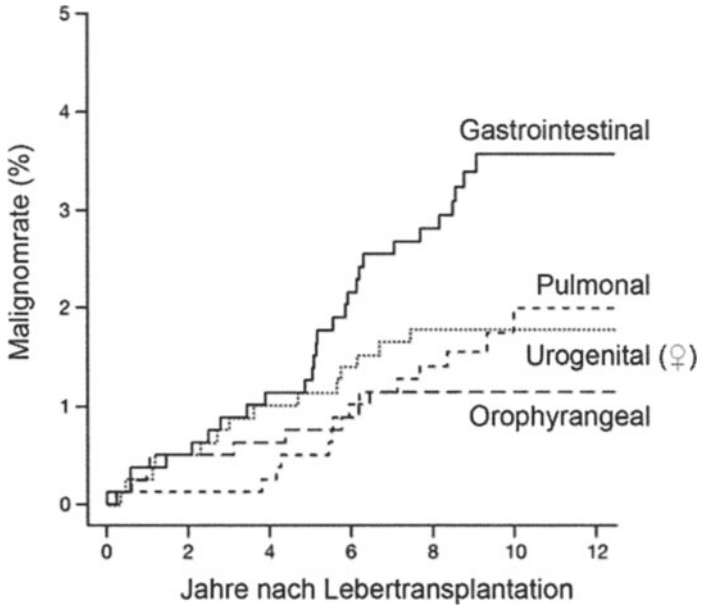


Abb. 8: Kumulative Inzidenz von Malignomen verschiedener Organsysteme (nicht Haut, nicht hämatologisch) bei Patienten nach Lebertransplantation (nach Watt et al., Ref. 37)

Kommentar: De novo-Malignome sind nach Lebertransplantation relativ häufig; sie betreffen vor allem Patienten, die wegen einer PSC oder einer Alkoholzirrhose transplantiert wurden. Das Überleben nach Malignomdiagnose ist schlecht; damit beeinflusst das Auftreten eines Malignoms das Langzeitüberleben von lebertransplantierten Patienten erheblich.

(38) Die alkoholische Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh C ist als Transplantationsindikation etabliert, sofern Alkoholabstinenz über in der Regel 6 Monate dokumentiert ist. Wie sich das mit Alkoholzirrhose im Stadium Child-Pugh B darstellt, ist offen. In einer randomisierten Studie an 13 Lebertransplantationszentren in Frankreich wurden 120 Patienten mit Child-Pugh-B-Alkoholzirrhose ohne Virushepatitis, Krebserkrankung oder Kontraindikation gegen die Lebertransplantation in eine Gruppe mit sofortiger Listung für die Transplantation (n=60) und eine Gruppe randomisiert (n=60), in der die

Patienten wie üblich behandelt und erst dann gelistet wurden, wenn sich die Zirrhose ins Stadium Child-Pugh C entwickelt hatte. Zielkriterium waren das Gesamtüberleben und das krebsfreie Überleben über 5 Jahre. 78% der Patienten in der Gruppe mit sofortiger Listung und 25% der Gruppe mit Standardbehandlung wurden transplantiert. Tod jedweder Ursache und zirrhosebezogene Todesfälle unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Das Fünfjahresüberleben betrug 58% für die Gruppe mit sofortiger Listung und 69% für die Standardtherapie (n. s.). In der multivariaten Analyse stellten sich als unabhängige Prädiktoren für ein Langzeitüberleben Alkoholabstinenz (HR 7,6) Erholung vom Stadium Child-Pugh C (HR 7,6) und ein Eingangs-Child-Pugh-Score <8 heraus. Die sofortige Listung zur Transplantation war mit einem erhöhten Risiko für extrahepatische Karzinome assoziiert: das krebsfreie Fünfjahresüberleben betrug 63% (95%KI:43-77%) für die Gruppe mit sofortiger Listung und 94% (95%KI: 81-98%) für die Gruppe mit Standardtherapie.

Kommentar: Eine sofortige Listung von Patienten mit alkoholischer Zirrhose im Stadium Child-Pugh B ergibt keinen Überlebensvorteil gegenüber der Standardbehandlung mit Listung erst bei Übergang ins Stadium C. Sofortige Listung erhöht das Risiko für extrahepatische Karzinome. In Deutschland dürfte sich diese Frage angesichts der Allokationskriterien (MELD-Score) nicht stellen, da gelistete Child-Pugh-B-Patienten in der Regel erst dann ein Organ erhalten, wenn sie das Stadium C erreicht haben.

(39) Eine wesentliche Komplikation der Typ Ia-Glykogenose (von Gierke-Krankheit, Glukose-6-Phosphatasemangel) ist das Auftreten von multiplen Leberzelladenomen, die zur malignen Transformation zum HCC neigen. Die Resektion der Adenome ist häufig nicht komplett möglich, so dass die Lebertransplantation die einzige Therapiealternative darstellt. In einem amerikanischen Zentrum wurden zwischen 2004 und 2006 insgesamt 5 Patienten mit einer Typ Ia-Glykogenose transplantiert. In allen explantierten Lebern fanden sich multiple Leberzelladenome mit fokaler Nekrose und Einblutung, aber ohne Hinweis auf ein HCC. Bei 4 der 5 Patienten kam es nach der Transplantation zu Komplikationen (steroidempfindliche akute Abstoßung, CMV-Infektionen). Die metabolischen Parameter Blutglukose, Serumlaktat, Gesamtcholesterin und Triglyceride sowie das Hämoglobin besserten sich nach Transplantation bei allen Patienten. Kein Patient musste noch Maisstärke zu sich nehmen, auch nächtliche Ernährungstherapie war nicht mehr erforderlich. Die Nierenfunktion verschlechterte sich bei 3 Patienten trotz Modifikationen der Immunsuppression. Alle Patienten sind 25 – 48 Monate nach Transplantation am Leben, alle Komplikationen sind mittlerweile beseitigt.

Kommentar: Die Lebertransplantation ist für Glykogenose Typ Ia-Patienten mit multiplen Adenomen und HCC die Therapie der Wahl, da sie nicht nur das HCC-Risiko beseitigt, sondern den in der Leber lokalisierten Gendefekt korrigiert. Die schlecht verstandene Nierenfunktionsstörung bei diesen Patienten besteht allerdings weiter. Angesichts der guten Möglichkeiten einer Ernährungstherapie ist eine Transplantationsindikation bei Patienten ohne Adenome oder HCC allerdings nicht gegeben.

15.2 Biliärer Trakt

15.2.1 Primäre sklerosierende Cholangitis (PSC)

(**40**) Die Wirksamkeit von Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Patienten mit PSC ist höchst umstritten; während sich unter den normalen Dosen (13-15 mg/kg KG/Tag) Laborwerte bessern, ist ein relevanter Effekt auf harte Endpunkte (Tod, Lebertransplantation, auch Histologie) bislang nicht belegt. Aus kleineren Studien hatten sich Hinweise darauf ergeben, dass eventuell eine Hochdosistherapie mit 17 – 23 mg/kg KG/Tag oder sogar 25 – 28 mg/kg KG/Tag besser wirksam sein könnte. Deshalb wurde eine große, randomisierte, doppelblinde Studie über einen Zeitraum von 5 Jahren durchgeführt, in der eine Dosis von 28 – 30 mg UDCA/kg KG/Tag mit Placebo verglichen wurde. Vor Randomisierung und nach 5 Jahren wurden die Histologie der Leber und das Cholangiogramm (endoskopisch oder MRC) bewertet. Primärer Endpunkt war das Therapieversagen (Tod, Lebertransplantation, Erreichen der minimalen Kriterien für die Listung zur LTx, Entwicklung von Varizen, Cholangiokarzinom, Zirrhose). Die Therapiegruppen (UDCA: n=76; Placebo: n=74) waren für die wesentlichen demographischen und krankheitsbezogenen Variablen vergleichbar. Unter der Therapie gingen die ASAT (GOT) und die AP in der UDCA-Gruppe besser zurück als mit Placebo ($p<0,01$), aber diese Verbesserungen waren nicht assoziiert mit seltenerem Auftreten von Endpunkten. Am Studienende hatten 30 Patienten unter UDCA (39%) und 19 Patienten unter Placebo (26%) einen der klinischen Endpunkte erreicht. Nach Korrektur für die Eingangs-Stratifikationsvariablen (histologisches Stadium I/II versus III/IV, Varizen ja/nein, Mayo-Risikoscore <1,5 versus ≥1,5) war das Risiko, einen Endpunkt zu erreichen, unter UDCA 2,3 Mal höher als unter Placebo ($p<0,01$). Das Risiko für Tod, Transplantation oder Erreichen der Listungskriterien war 2,1 mal höher unter UDCA als unter Placebo ($p=0,038$). Schwere Nebenwirkungen waren unter UDCA häufiger als unter Placebo (63% versus 37%; $p<0,01$).

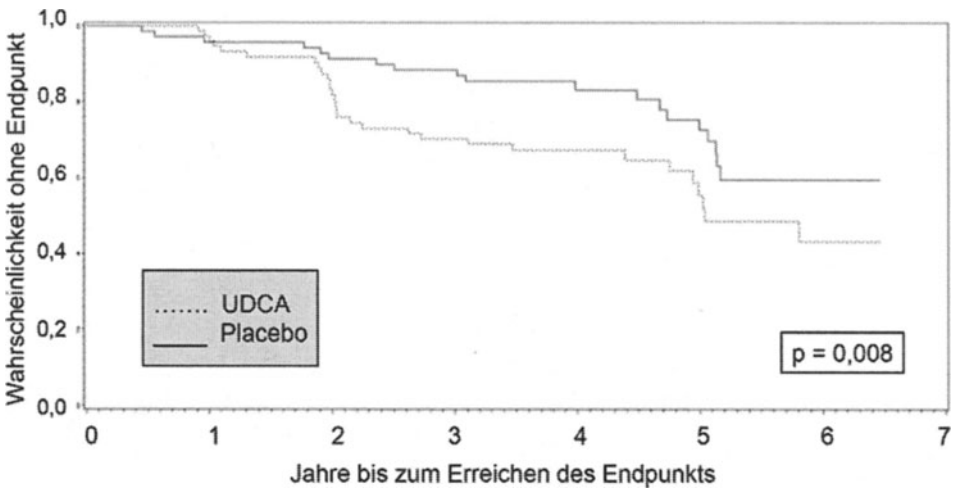


Abb. 9: Hochdosis-UDCA versus Placebo bei PSC: Kaplan-Meier-Überlebenskurven des Erreichens eines der primären Endpunkte (Tod, Lebertransplantation, minimale Listungskriterien zur Transplantation, Zirrhose, gastroösophageale Varizen oder Gallengangskarzinom) nach Korrektur für Mayo-Risikoscore, Vorhandensein von Varizen und PSC-Stadium zu Studienbeginn. Nach Lindor et al., Ref. 40.

Kommentar: Hochdosis-UDCA ist bei PSC zwar mit einer Besserung von Laborwerten, nicht jedoch mit einer Überlebensverlängerung assoziiert; vielmehr birgt UDCA besonders bei Patienten mit weiter fortgeschrittener PSC ein höheres Risiko von schweren Nebenwirkungen und führt möglicherweise zu einer rascheren Progression der Erkrankung. Damit ist Hochdosis-UDCA in der Therapie der PSC tabu; ob UDCA in normaler Dosis weiter gegeben werden soll, muss eher kritisch gesehen werden.

(**41**) Patienten mit PSC haben ein hohes Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Gallengangs- und eines kolorektalen Karzinoms. Aus zwei holländischen Zentren wurden insgesamt 211 Patienten mit einer zwischen 1980 und 2006 diagnostizierten PSC in die Analyse des Karzinomsrisikos und seines Einflusses auf das Überleben aufgenommen. 68% der Patienten waren Männer, 126 Patienten (60%) litten auch an einer entzündlichen Darmerkrankung. Das mediane transplantationsfreie Überleben betrug 14 Jahre. Das Risiko für ein Cholangiokarzinom lag sowohl nach 10 als auch nach 20 Jahren bei 9%. Bei Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung betrug das Risiko für ein kolorektales Karzinom 14% nach 10 und 31% nach 20 Jahren, während es bei Patienten ohne entzündliche Darmerkrankung sowohl nach 10 als auch nach 20 Jahren bei nur 2% lag. Cholangiokarzinom, Cholangitis und Eintrittsalter waren unabhängige Risikofaktoren für den kombinierten Endpunkt Tod/Lebertransplantation, Risikofaktoren für den Endpunkt Tod waren Cholangiokarzinom, kolorektales Karzinom, Alter und Präsentation der PSC mit Symptomen.

Kommentar: Patienten mit PSC und gleichzeitiger entzündlicher Darmerkrankung weisen ein drei Mal höheres Lebenszeitrisiko für ein kolorektales als für ein Cholangiokarzinom auf. Beide Tumoren sind entscheidend für das Überleben.

15.2.2 Gallensteine

(42) Cholesterinsyntheseinhibitoren vom Typ der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren reduzieren die Cholesterinausscheidung in die Galle und damit die Cholesterinsättigung der Galle; in Tierexperimenten verhindern bzw. verzögern sie die Gallensteinbildung. Um festzustellen ob HMG-CoA-Reduktasehemmer die Gallensteinkrankheit beim Menschen beeinflussen, wurden die Einnahme speziell von HMG-CoA-Reduktasehemmern, aber auch von anderen cholesterinsenkenden Medikamenten und das Cholecystektomierisiko bei Teilnehmerinnen der seit 1976 laufenden amerikanischen Nurses' Health Study analysiert. Die insgesamt 127.700 weiblichen Teilnehmer der Studie wurden erstmals im Jahr 2.000 retrospektiv bis 1994 über die Einnahme von Statinen und anderen Cholesterinsenkern befragt, danach prospektiv alle zwei Jahre erneut. Zahlreiche andere Parameter u. a. auch zur individuellen Ernährung sowie gesundheitliche Ereignisse wie Kenntnis vom Vorhandensein von Gallensteinen und Durchführung einer Cholecystektomie wurden alle zwei Jahre erfasst. Personen, die Statine einnahmen, waren im Vergleich zu den anderen häufiger Diabetiker, sie waren schwerer, rauchten häufiger, bewegten sich weniger, konsumierten mehr Protein, Kohlenhydrate und Fasern, jedoch weniger Alkohol, Kaffee und gesättigte Fettsäuren; sie nahmen auch häufiger Thiaziddiuretika, orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie, aber seltener Aspirin ein. Im Follow-up von insgesamt 305.197 Personenjahren zwischen 1994 und 2000 wurden 2.479 Cholecystektomien registriert. Während ohne Korrektur für andere Einflussfaktoren kein signifikanter Risikounterschied zwischen Personen mit und ohne Statineinnahme festgestellt werden konnte

(RR für Cholecystektomie 0,96 (95%-KI: 0,82 – 1,12), ergab sich nach Korrektur für andere Risikofaktoren der Gallensteinerkrankung wie Alter, BMI, kürzliche Gewichtsveränderung, Geburtenzahl, Einnahme oraler Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie, physikalische Aktivität etc. eine signifikante Reduktion des Cholecystektomierisikos durch Statineinnahme mit einem RR von 0,82 (95%-KI 0,70 – 0,96). Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei Einschluss der prospektiven Erhebungsphase von 2000 bis 2004 in die Analyse (also 1994 – 2004) mit einem RR von 0,88. Das RR war bei Statineinnahme von weniger als zwei Jahren höher als bei Einnahme über zwei und mehr Jahre. Auch die Analyse des Cholecystektomierisikos bei Einnahme aller Arten von Cholesterinsenkern zeigte eine Risikoreduktion mit einem RR von 0,88.

Kommentar: Die Einnahme von Cholesterinsenkern und insbesondere Statinen senkt das Cholecystektomierisiko bei Frauen. Die Risikoreduktion in der Größenordnung von 10 – 20% ist aber kein Argument, um Frauen ohne eine behandlungsbedürftige Hypercholesterinämie wegen eines anderweitig erhöhten Gallensteinrisikos Statine zu verordnen.

15.2.3 Gallenwegs-/Gallenblasentumoren

(**43**) In früheren Gastro Updates wurde mehrfach über retrospektive Studien zur diagnostischen Wertigkeit von konventioneller Bürstenzytologie, Messung der Ploidie der Epithelzellen mittels digitaler Bildanalyse (DIA) und der Identifikation von tri-, tetra- und polysomen Chromosomensätzen mittels FISH berichtet, die eine hohe Treffsicherheit insbesondere bei Kombination der Zytologie mit den modernen Analyse feststellten. Eine weitere große, leider erneut retrospektive Studie an 498 Patienten mit pankreatikobiliären Strikturen, in die auch 189 Patienten mit PSC eingingen, wurde jetzt von Autoren aus der Mayo Clinic publiziert. Die Ergebnisse der verschiedenen Methoden wurden am „Goldstandard" der endgültigen Diagnose einer malignen oder benignen Stenose durch Chirurgie, Resektatpathologie oder klinischen Verlauf (mittleres Follow-up bei Patienten mit gutartigen Stenose: 15 Monate) gemessen. Die Sensitivität des Nachweises einer Polysomie mittels FISH für die Diagnose eines Karzinoms war bei gleicher Spezifität (jeweils 99,6%) mit 42,9% höher als die der Routine-Bürstenzytologie (20,1%, wenn unklare Ergebnisse als negativ gewertet wurden). Auch die Zeit bis zur endgültigen Diagnose einer malignen Stenose war bei Nutzung von FISH kürzer als mit der Routinezytologie. In der multivariaten Analyse, in die ein eindeutig positives Zytologieergebnis nicht einging, waren Polysomie und Trisomie mittels FISH, eine verdächtige Routinezytologie, ein negativer PSC-Status und höheres Alter mit der endgültigen Diagnose einer malignen Stenose assoziiert. Daraus wurde ein Modell zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit der Malignität einer Stenose beim individuellen Patienten abgeleitet.

Kommentar: Die Studie bestätigt frühere Daten aus kleineren Kollektiven und empfiehlt die Nutzung von Routinezytologie und FISH an bürstenzytologischem Material zur Abschätzung des Malignitätsrisikos einer pankreatikobiliären Stenose. Leider ist auch diese Studie retrospektiv, sie definiert die pankreatikobiliäre Striktur unklarer Dignität nicht, vermischt PSC mit nicht-PSC-Patienten und lässt die Treffsicherheit der ERCP-Bildgebung selbst völlig außer acht. Trotzdem spricht viel dafür, aus biliären Strikturen Zellmaterial mit der Bürste zu gewinnen und neben der Routinezytologie auch FISH zu nutzen. Eine ausreichend mächtige prospektive Studie wäre wichtig.

15.3 Literatur

1. **Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, Shiehmorteza M, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2009; 136:1585-1592**

2. **Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2009; 49:1877-1887**

3. Guerrero R, Vega GL, Grundy SM, Browning JD. Ethnic differences in hepatic steatosis: An insulin resistance paradox? Hepatology 2009; 49:791-801

4. **George AS, Baumann A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2009; 50:68-76**

5. **Johnson NA, Sachinvalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, George J. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. Hepatology 2009; 50:1105-1112**

6. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for over-weight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. Hepatology 2009; 49:80-86

7. Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P, Soldevila-Pico C, Liu C, Peter J, Keach J, et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: Results of a randomized, placebo-controlled trial. Hepatology 2009; 50:1818-1826

8. **Cable EE, Finn PD, Stebbins JW, Hou JH, Ito BR, van Poelje PD, Linemeyer DL, Erion MD. Reduction of hepatic steatosis in rats and mice after treatment with a liver-targeted thyroid hormone receptor agonist. Hepatology 2009; 49:407-417**

9. **Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, Pigeyre M, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. Gastroenterology 2009; 137:532-540**

10. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, Burrhoughs AK. Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. Liver Int 2009; 29:1189-1193

11. **Chen L, Xiao T, Chen W, Long Q, Li R, Fang D, Wang R. Outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt through the left branch vs. the right branch of the portal vein in advanced cirrhosis: a randomized trial. Liver Int 2009; 29:1101-1109**

12. **Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernández-Gea V, López-Balaguer JM, Alvarez-Urturi C, Torras C, et al. Acute hemodynamic response to β-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. Gastroenterology 2009; 137:119-128**

13. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, Mcavoy NC, Stanley AJ, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus endoscopic band ligation for the prevention of the first variceal bleed. Hepatology 2009; 50:825-833

14. **Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, Gonzáles R, García-Pagán JC, Bosch J. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. Gastroenterology 2009; 136:1651-1658**

15. Lo GH, Chen WH, Wang HM, Lin CK, Chan HH, Tsai WL, Cheng LC, et al. Low-dose terlipressin plus banding ligation versus low-dose terlipressin alone in the prevention of very early rebleeding of oesophageal varices. Gut 2009; 58:1275-1280

16. Kumar A, Kumar Jha S, Sharma P, Dubey S, Tyagi P, Sharma BC, Sarin SK. Addition of propranolol and isosorbide mononitrate to endoscopic variceal ligation does not reduce variceal rebleeding incidence. Gastroenterology 2009; 137:892-901

17. **García-Pagán JC, Villanueva C, Albillos A, Bañares R, Morillas R, Abraldes JG, Bosch J, Spanish Variceal Bleeding Study Group. NAdolol plus isosorbide mononitrate alone or associated with band ligation in the prevention of recurrent bleeding: a multicentre randomised controlled trial. Gut 2009; 58:1144-1150**

18. **Kircheis G, Knoche A, Hilger N, Manhart F, Schnitzler A, Schulze H, Häussinger D. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. Gastroenterology 2009; 137:1706-1715**

19. **Baljai JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Gibson DP, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: The reality beyond the driving test. Hepatology 2009; 50:1175-1183**

20. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy : An open-label randomized trial of lactulose versus placebo. Gastroenterology 2009; 137:885-891

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

21. Van Keimpema L, Nevens F, Vanslembrouck R, Van Oijen MGH, Hoffmann AL, Dekker HM, De Man RA, Drenth JPH. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2009; 137:1661-1668

22. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, Bedossa P, Belghiti J. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatic adenomas. Gastroenterology 2009; 137:1698-1705

23. **Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, Laurent C, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification : The Bordeaux experience. Hepatology 2009; 50:481-489**

24. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, Bedossa P, Belghiti J. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: A pathological analysis. Hepatology 2009; 49:851-859

25. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, Reddy KR, et al. α-fetoprotein, des-γ carboxyprothrombin, and lectin-bound α-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2009; 137:110-118

26. El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, Morgana RO. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. Gastroenterology 2009; 136:1601-1608

27. Lok AS, Seef LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, Everson GT, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C – related advanced liver disease. Gastroenterology 2009; 136:138-148

28. Masuzaki R, Tatelshi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, Imamura J, et6 al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. Hepatology 2009; 49:1954-1961

29. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK-. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. Hepatology 2009; 49:453-459

30. Arnulf F, Monika S, Herwig S, Monika H. Johannes PD, Gregor U, Alfred G, Markus PR. Atropine for prevention of cardiac dysrhythmias in patients with hepatocellular carcinoma undergoing percutaneous ethanol instillation: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Liver Int 2009; 29:715-720

31. Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Eyu RK, Giacumis Spear G, Mucahy MF, Abecassis M, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using Yttrium-90 microspheres. Hepatology 2009; 49:1185-1193

32. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro MJ; Kneteman NM. Reassessing selection criteria to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of transplant recipient database. Hepatology 2009; 49:832-838

33. Palmer DH, Midgley RS, Mirza N, Torr EE, Ahmed F, Steele JC, Steven NM, et al. A phase II study of adoptive immunotherapy using dendritic cells pulsed with tumor lysate in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology 2009; 49:124-132

34. Perilongo G, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Morland B, de Camargo B, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. N Engl J Med 2009; 361:1662-1670

35. Crawford DHG, Murphy TL, Ramm LE, Fletcher LM, Clouston AD, Anderson GJ, Subramaniam VN, et al. Serum hyaluronic acid with serum ferritin accurately predicts cirrhosis and reduces the need for liver biopsy in C292Y hemochromatosis. Hepatology 2009; 49:418-425

36. Rautou PE, Angermayer B, Garcia-Pagan JC, Moucari R, Peck-Radosavljevic M, Raffa S, Bernuau J, et al. Pregnancy in women with known and treated Budd-Chiari syndrome : Maternal and fetal outcomes. J Hepatol 2009; 51:47-54

37. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. Gastroenterology 2009; 137:2010-2017

38. Vanlemmens C, Di Martino V, Milan C, Messner M, Minello A, Duvoux C, Poynard T, et al. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child-Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2009; 150:153-161

39. Reddy SK, Austin SL, Spencer-Mazon M, Koeberl DD, Clary BM, Desai DM, Smith AD, Kishnani PS. Liver transplantation for glycogen storage disease type Ia. J Hepatol 2009; 51:483-490

40. Lindor KD, Kowdley CV, Luketic VAC, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, Harnois D, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2009; 50:808-814

41. **Claessen MMH, Vleggaar FP, Tytgat KMAJ, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2009; 50:158-164**

42. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Statin use and risk of cholecystectomy in women. Gastroenterology 2009; 136:1593-1600

43. **Barr Fritcher EG, Kipp BR, Halling KC, Oberg TN, Bryant SC, Tarrell RF, Gores GJ, et al. A multivariable model using advanced cytologic methods for the evaluation of indeterminate pancreatobiliary strictures. Gastroenterology 2009; 136:2180-2186**

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

1. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, Shiemorteza M, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2009; 136:1585-1592
2. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2009; 49:1877-1887
3. Guerrero R, Vega GL, Grundy SM, Browning JD. Ethnic differences in hepatic steatosis: An insulin resistance paradox? Hepatology 2009; 49:791-801
4. George AS, Baumann A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2009; 50:68-76
5. Johnson NA, Sachinvalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, George J. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. Hepatology 2009; 50:1105-1112
6. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. Hepatology 2009; 49:80-86
7. Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P, Soldevila-Pico C, Liu C, Peter J, Keach J, et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: Results of a randomized, placebo-controlled trial. Hepatology 2009; 50:1818-1826
8. Cable EE, Finn PD, Stebbins JW, Hou JH, Ito BR, van Poelje PD, Linemeyer DL, Erion MD. Reduction of hepatic steatosis in rats and mice after treatment with a liver-targeted thyroid hormone receptor agonist. Hepatology 2009; 49:407-417
9. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, Pigeyre M, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. Gastroenterology 2009; 137:532-540
10. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, Burrhoughs AK. Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. Liver Int 2009; 29:1189-1193
11. Chen L, Xiao T, Chen W, Long Q, Li R, Fang D, Wang R. Outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt through the left branch vs. the right branch of the portal vein in advanced cirrhosis: a randomized trial. Liver Int 2009; 29:1101-1109
12. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernández-Gea V, López-Balaguer JM, Alvarez-Urturi C, Torras C, et al. Acute hemodynamic response to β-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. Gastroenterology 2009; 137:119-128
13. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, Mcavoy NC, Stanley AJ, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus endoscopic band ligation for the prevention of the first variceal bleed. Hepatology 2009; 50:825-833
14. Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, Gonzáles R, García-Pagán JC, Bosch J. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. Gastroenterology 2009; 136:1651-1658
15. Lo GH, Chen WH, Wang HM, Lin CK, Chan HH, Tsai WL, Cheng LC, et al. Low-dose terlipressin plus banding ligation versus low-dose terlipressin alone in the prevention of very early rebleeding of oesophageal varices. Gut 2009; 58:1275-1280
16. Kumar A, Kumar Jha S, Sharma P, Dubey S, Tyagi P, Sharma BC, Sarin SK. Addition of propranolol and isosorbide mononitrate to endoscopic variceal ligation does not reduce variceal rebleeding incidence. Gastroenterology 2009; 137:892-901
17. García-Pagán JC, Villanueva C, Albillos A, Bañares R, Morillas R, Abraldes

JG, Bosch J, Spanish Variceal Bleeding Study Group. NAdolol plus isosorbide mononitrate alone or associated with band ligation in the prevention of recurrent bleeding: a multicentre randomised controlled trial. Gut 2009; 58:1144-1150

18. Kircheis G, Knoche A, Hilger N, Manhart F, Schnitzler A, Schulze H, Häussinger D. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. Gastroenterology 2009; 137:1706-1715
19. Baijai JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Gibson DP, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: The reality beyond the driving test. Hepatology 2009; 50:1175-1183
20. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy : An open-label randomized trial of lactulose versus placebo. Gastroenterology 2009; 137:885-891
21. Van Keimpema L, Nevens F, Vanslembrouck R, Van Oijen MGH, Hoffmann AL, Dekker HM, De Man RA, Drenth JPH. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2009; 137:1661-1668
22. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, Bedossa P, Belghiti J. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatic adenomas. Gastroenterology 2009; 137:1698-1705
23. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, Laurent C, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification : The Bordeaux experience. Hepatology 2009; 50:481-489
24. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, Bedossa P, Belghiti J. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: A pathological analysis. Hepatology 2009; 49:851-859
25. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, Reddy KR, et al. α-fetoprotein, des-γ carboxyprothrombin, and lectin-bound α-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2009; 137:110-118
26. El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, Morgana RO. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. Gastroenterology 2009; 136:1601-1608
27. Lok AS, Seef LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, Everson GT, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C – related advanced liver disease. Gastroenterology 2009; 136:138-148
28. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, Imamura J, et6 al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. Hepatology 2009; 49:1954-1961
29. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK-. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. Hepatology 2009; 49:453-459
30. Arnulf F, Monika S, Herwig S, Monika H. Johannes PD, Gregor U, Alfred G, Markus PR. Atropine for prevention of cardiac dysrhythmias in patients with hepatocellular carcinoma undergoing percutaneous ethanol instillation: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Liver Int 2009; 29:715-720
31. Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Eyu RK, Giacumis Spear G, Mucahy MF, Abecassis M, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using Yttrium-90 microspheres. Hepatology 2009; 49:1185-1193
32. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro MJ; Kneteman NM. Reassessing selction criteria to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of transplant recipient database. Hepatologyx 2009; 49:832-838

Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

33. Palmer DH, Midgley RS, Mirza N, Torr EE, Ahmed F, Steele JC, Steven NM, et al. A phase II study of adoptive immunotherapy using dendritic cells pulsed with tumor lysate in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology 2009; 49:124-132
34. Perilongo G, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Morland B, de Camargo B, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. N Engl J Med 2009; 361:1662-1670
35. Crawford DHG, Murphy TL, Ramm LE, Fletcher LM, Clouston AD, Anderson GJ, Subramaniam VN, et al. Serum hyaluronic acid with serum ferritin accurately predicts cirrhosis and reduces the need for liver biopsy in C292Y hemochromatosis. Hepatology 2009; 49:418-425
36. Rautou PE, Angermayer B, Garcia-Pagan JC, Moucari R, Peck-Radosavljevic M, Raffa S, Bernuau J, et al. Pregnancy in women with known and treated Budd-Chiari syndrome : Maternal and fetal outcomes. J Hepatol 2009; 51:47-54
37. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. Gastroenterology 2009; 137:2010-2017
38. Vanlemmens C, Di Martino V, Milan C, Messner M, Minello A, Duvoux C, Poynard T, et al. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child-Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2009; 150:153-161
39. Reddy SK, Austin SL, Spencer-Mazon M, Koeberl DD, Clary BM, Desai DM, Smith AD, Kishnani PS. Liver transplantation for glycogen storage disease type Ia. J Hepatol 2009; 51:483-490
40. Lindor KD, Kowdley CV, Luketic VAC, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, Harnois D, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2009; 50:808-814
41. Claessen MMH, Vleggaar FP, Tytgat KMAJ, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2009; 50:158-164
42. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Statin use and risk of cholecystectomy in women. Gastroenterology 2009; 136:1593-1600
43. Barr Fritcher EG, Kipp BR, Halling KC, Oberg TN, Bryant SC, Tarrell RF, Gores GJ, et al. A multivariable model using advanced cytologic methods for the evaluation of indeterminate pancreatobiliary strictures. Gastroenterology 2009; 136:2180-2186