



06/19

# skriptum

Kongressjournal

**wmw** Wiener Medizinische Wochenschrift



13. – 15. Juni 2019, Congress Innsbruck

52. Jahrestagung & 30. Fortbildungskurs



## der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie

Wissenschaftliche Leitung: **Univ.-Prof. Dr. Herbert Tilg**

# 06/19

## Inhalt

### brief des herausgebers

#### 2 Editorial

Herbert Tilg, Innsbruck

### beiträge

#### 4 Ätiologie der chronischen Pankreatitis

Yoshiaki Sunami und Jörg Kleeff, Halle (Saale), Deutschland

#### 7 Das duktales Adenokarzinom des Pankreas

Angela Djanani, Lukas Niederreiter, Markus Niederreiter und Andreas Schmiderer, Innsbruck

#### 10 Gallensteinleiden

Peter Fickert, Graz

#### 12 Pathomechanismen der akuten Pankreatitis

Matthias Sendler, Greifswald, Deutschland

#### 14 Hepatische Inflammation oder Fibrogenese als primäres Therapieziel?

Thomas Reiberger, Wien

#### 15 Gastroösophagealer Reflux

Sebastian F. Schoppmann, Wien

#### 18 Sinn und Unsinn von Screening für gastrointestinale Tumore

Rainer Schöfl, Linz

#### 19 Mikrobiota Transplantation

Patrizia K. Kump, Graz

#### 6 Impressum

**52. Jahrestagung & 30. Fortbildungskurs der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH)**  
13.–15. Juni 2019,  
Congress Innsbruck



## Willkommen in Innsbruck!

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns, Sie zu unserer 52. Jahrestagung und zum 30. Fortbildungskurs nach Innsbruck einladen zu dürfen.

Wir haben uns bemüht, als Organisationskomitee ein attraktives Programm zusammenzustellen. Der Fortbildungskurs beschäftigt sich heuer mit dem Thema Pankreaserkrankungen. Pankreaserkrankungen, insbesondere bösartige Erkrankungen dieses Organs, sind global zunehmend, und es stehen uns für diese Erkrankungen unverändert nur unzureichend entsprechende Therapien zur Verfügung. Dieser Kurs wird es allen TeilnehmerInnen ermöglichen, einen breiten und fundierten Überblick über den momentanen Stellenwert diverser Pankreaserkrankungen vermittelt zu bekommen.

Im Hauptprogramm werden unterschiedliche Aspekte unseres Fachgebietes, vor allem auch interdisziplinär, gut abgedeckt. So wird es eine eigene Sitzung zum Thema Schnittstelle Chirurgie und Gastroenterologie geben. Weiters wird eine Sitzung zu „Women in GI“ stattfinden. Ein besonderes Anliegen war es uns, die Initiative „Young Gastroenterology“ gut in das Programm zu integrieren.

Die Stunde der Gesellschaft am Freitagnachmittag haben wir im Vergleich zu früheren Jahren etwas neu organisiert. Hier werden wir eine State-of-the-Art-Vorlesung von Prof. Arthur Kaser aus Cambridge mit dem Topic „Zukunft der Inflammationsforschung bei CED“ genießen können. In dieser Sitzung ist auch die Verleihung der Ehrenmitgliedschaft an Prof. Michael Manns, Hannover, geplant. Weiters werden hier die zwei besten Präsentationen aus der Young GI Gruppierung stattfinden.

Wir haben auch versucht, ein attraktives Rahmenprogramm zu organisieren, um besonders auch das soziale Gefüge unserer Organisation zu stärken. Wir freuen uns auf ein spannendes und unterhaltsames Meeting und auf Ihren Besuch.



**HERBERT TILG**  
Kongresspräsident

**Herbert Tilg**  
Kongresspräsident

**Peter Ferenci**  
**Michael Gschwantler**  
Fortbildungskurs

**Robert Koch**  
**Heinz Zoller**  
Kongresssekretäre

Yoshiaki Sunami und Jörg Kleeff, Halle (Saale), Deutschland

## Ätiologie der chronischen Pankreatitis

### Risikofaktoren und Genetik

Die chronische Pankreatitis ist definiert als ein fibro-inflammatorisches Syndrom der Bauchspeicheldrüse in Patienten mit genetischen, Umwelt- und/ oder anderen Risikofaktoren, die eine persistierende pathologische Reaktion auf die Parenchymschädigung entwickeln. Mögliche Ursachen können toxische Faktoren (wie Alkohol oder Rauchen), Stoffwechselanomalien, genetische, autoimmune oder obstruktive Mechanismen sein. Die Pathophysiologie der chronischen Pankreatitis ist komplex und umfasst Azinuszellschädigung, Dysfunktion der Pankreasgänge, eine anhaltende und fehlregulierte Entzündung und/ oder neuroimmune Interaktionen, deren Mechanismen jedoch nicht vollständig geklärt sind. Die chronische Pankreatitis ist durch eine anhaltende Entzündung der Bauchspeicheldrüse gekennzeichnet, die zu einem fortschreitenden Verlust des endokrinen und exokrinen Kompartiments aufgrund von Atrophie und/ oder Ersatz durch fibrotisches Gewebe führt. Zu den funktionellen Folgen zählen wiederkehrende oder anhaltende Bauchschmerzen, Diabetes

mellitus (endokrine Insuffizienz) und Maledigestion (exokrine Insuffizienz). Die Diagnose einer chronischen Pankreatitis im Frühstadium ist schwierig, da die Veränderungen subtil sind und sich mit anderen Erkrankungen überschneiden. Spätere Stadien sind durch variable Fibrose und Verkalkung des Pankreasparenchyms gekennzeichnet, durch Dilatation und/ oder Strikturen der Pankreasgänge, durch Pseudozysten und Verengung des Zwölffingerdarms, des Gallenganges und/ oder der portalvenösen Gefäßachse [1]. Das Risiko für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms ist bei Patienten mit chronischer Pankreatitis bis zu 16-fach erhöht [2]. Jährlich erfolgen allein in Deutschland knapp 20.000 stationäre Aufnahmen aufgrund einer chronischen Pankreatitis oder Komplikationen der Erkrankung (ICD-10: K86, statistisches Bundesamt für 2016). Ein Drittel der Patienten mit chronischer Pankreatitis können ihren erlernten Beruf nicht mehr ausüben und die Anzahl der Patienten, die arbeitsunfähig oder berentet werden, liegt bei ca. 40 % [3].

### Alkohol und Rauchen sind Risikofaktoren

Die häufigste Ursache einer chronischen Pankreatitis ist nach wie vor der chronische Alkoholmissbrauch. Im westlichen Ländern werden 40–70 % aller Fälle einer chronischen Pankreatitis auf Alkoholmissbrauch zurückgeführt. Die Mechanismen sind nicht genau verstanden, aber die direkte Toxizität von Alkoholmetaboliten auf Azinalzellen durch Hemmung der Aktivität des endoplasmatischen Retikulums und dem darauffolgenden erhöhten oxidativen Stress scheint eine wichtige Rolle zu spielen. Alkohol erhöht die Anfälligkeit für eine akute Pankreatitis, insbesondere während des Alkoholentzugs, und kann die Entzündungsreaktion bei wiederkehrender Pankreatitis verändern. Studien haben einen fraglichen Schwellenwert von 60–80 g Alkohol pro Tag ermittelt. Das Risiko einer chronischen Pankreatitis steigt jedenfalls mit zunehmendem Alkoholkonsum deutlich an, und die Einstellung des Alkoholkonsums nach einer akuten Pankreatitis, verringert die Wahrscheinlichkeit, dass die akute Entzündung zu einer rezidivierenden akuten oder chronischen Pankreatitis fortschreitet [1, 4]. Letztlich entwickeln aber nur weniger als 10 % aller Alkoholiker eine chronische Pankreatitis obwohl Alkohol als ein Hauptrisikofaktor der chronischen Pankreatitis gilt.

Rauchen ist ein unabhängiger Risikofaktor für die chronische Pankreatitis, erhöht dosisabhängig das Risiko und beschleunigt die Krankheitsprogression. Für derzeitige Raucher wird das relative Risiko für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis auf 2,8 geschätzt. Das relative Risiko nimmt nach der Raucherentwöhnung signifikant ab. In einem Rattenmodell führte die Inhalation des Tabaks zu einer Erhöhung der extrazellulären Matrixsynthese und der Fibrose im Pankreas, verbunden mit der Infiltration durch Entzündungszellen [1, 2].

Die nicht Alkohol- oder Rauchen-assoziierte chronische Pankreatitis macht in den westlichen Ländern 20–50 % der Fälle aus. Der Entzündungsprozess kann auf (i) gene-

### Zur Person

© Daniel Gandhya, Universitätsklinikum Halle



#### Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Kleeff

Universitätsklinik und Poliklinik für Viszerale, Gefäß- und Endokrine Chirurgie  
Universitätsklinikum Halle  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Ernst-Grube-Straße 40  
06120 Halle (Saale)  
Deutschland  
E-Mail: joerg.kleeff@uk-halle.de

### Zur Person

© Daniel Gandhya, Universitätsklinikum Halle



#### Dr. Yoshiaki Sunami

Universitätsklinik und Poliklinik für Viszerale, Gefäß- und Endokrine Chirurgie  
Universitätsklinikum Halle  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Ernst-Grube-Straße 40  
06120 Halle (Saale)  
Deutschland  
E-Mail: yoshiaki.sunami@uk-halle.de

tische Veranlagung, (ii) chronische obstruktive Ursachen (Tumore der Bauchspeicheldrüse und Variationen in der Pankreasganganatomie), (iii) Stoffwechselstörungen wie Hyperkalzämie oder (iv) Autoimmunerkrankungen (Autoimmunpankreatitis Typ 1 oder 2) zurückzuführen sein.

### Genetische Risikofaktoren

Die erbliche Pankreatitis ist eine relativ seltene Ursache für die chronische Pankreatitis. Die Prävalenz der hereditären Pankreatitis beträgt in westlichen Ländern circa 0,3/100000 (1). Die hereditäre Pankreatitis ist durch rezidivierende Pankreatitisschübe, die meist im frühen Kindesalter beginnen und meist mit einer positiven Familienanamnese assoziiert sind, charakterisiert [5]. Mutationen im kationischen Trypsinogen (*PRSS1*)-Gen auf Chromosom 7 führen zu einer chronischen Pankreatitis mit einer Penetranz von bis zu 80 % in einem autosomal dominanten Erbgang. Bis zu 66 % der Patienten mit hereditärer Pankreatitis tragen eine Mutationen des *PRSS1*-Gens [2]. Neben der 1996 erstbeschriebenen R122H-Mutation wurden zahlreiche weitere Mutationen gefunden, davon sind die R122H- und N29I-Mutationen die weltweit häufigsten *PRSS1*-Mutationen (R122H > N29I > A16V - R122C > N29T > V39A) (6, 7). R122H stellt eine wichtige Schnittstelle für die proteolytische Inaktivierung des Trypsinogens dar. Diese Inaktivierung ist ein postulierter Schutzmechanismus – „fail-safe mechanism“ – gegen eine überschießende Trypsinaktivität. Das mutierte Trypsin kann der Hydrolyse entgehen und dadurch die Verdauungskaskade aktivieren, was zu einer akuten Pankreatitis führen kann [6]. *PRSS1*-Mutationen sind auch bei Patienten mit idiopathischer chronischer Pankreatitis zu finden [8].

Der Schutz vor einer überschießenden Trypsinaktivität sowie Selbstverdauung kann durch den Serinprotease-Inhibitor Kazal Typ 1 (*SPINK1*) gewährleistet werden. *SPINK1* ist ein wichtiger intrapankreatischer Trypsin-Inhibitor, der durch Bildung einer kovalenten Bindung zwischen dem katalytischen Serin der Protease und einem Lysin im reaktiven Zentrum von *SPINK1* Trypsin inhibiert. Ein gehäuftes Auftreten (20–40 %) von *SPINK1* Mutationen konnte bei Patienten mit idiopathischer Pankreatitis nachgewiesen werden. Die N34S-Mutation ist mit 80–90 % aller *SPINK1*-Mutationen die wichtigste Veränderung [9, 10]. Allerdings hat die N34S-Variante keinen Einfluss, weder auf die Tryp-

sin-Hemmaktivität noch auf die Sekretion von *SPINK1*. Die N34S-Variante kann daher lediglich ein Marker für eine funktionell relevante Variante in starker Kopplung mit der N34S-Mutation sein, welche bislang noch nicht identifiziert bzw. bestätigt wurde [7, 11].

Als Schutzmechanismus gegen eine frühzeitige Aktivierung von Trypsinogen fungiert neben *SPINK1* auch Chymotrypsinogen C (*CTRC*). Vornehmlich zwei *CTRC*-Varianten, R254W und K247\_R254del, sind bei Patienten mit hereditärer und idiopathischer chronischer Pankreatitis zu finden, aber auch bei Patienten mit alkoholischer chronischer Pankreatitis. Diese Mutationen führen zu einer Störung der Sekretion und der Aktivität von *CTRC*, dadurch kann das vorzeitig aktivierte Trypsin nicht abgebaut werden [12].

Patienten mit einer zystischen Fibrose (Mukoviszidose) entwickeln in etwa 1–2 % der Fälle eine chronische Pankreatitis [11]. Veränderungen des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)-Gens auf Chromosom 7 sind die genetische Grundlage der Mukoviszidose. *CFTR* ist ein Chloridkanal und durch Defekte im *CFTR*-Komplex kommt es zu einer verminderten Chloridsekretion, sekundär zu einer verstärkten Natriumabsorption und über Wasserentzug zu zähem Sekret. Folgen sind Obstruktionen, Entzündungen und konsekutiver Umbau und Funktionsverlust [13]. Bislang sind etwa 2000 verschiedene Mutationen im *CFTR*-Gen identifiziert. Mukoviszidose-Patienten mit *CFTR*-Varianten, die mit einer milden Pankreasinsuffizienz vergesellschaftet sind, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit an einer chronischen Pankreatitis zu erkranken, als solche mit moderater bis schwerer Pankreasinsuffizienz [14].

Bei zahlreichen Patienten mit chronischer Pankreatitis und einer Frühmanifestation (vor dem 25. Lebensjahr) ohne Hinweis auf die bekannten Risikofaktoren wie Alkoholmissbrauch finden sich auch keine *PRSS1*-, *SPINK1*-, oder *CTRC*-Mutation, was darauf hinweist, dass weitere genetische Veränderungen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis existieren können. Carboxypeptidase 1A (*CPA1*) auf Chromosom 7 ist eine Exopeptidase und spaltet neutrale bzw. saure Aminosäuren hydrolytisch vom Carboxylende der Proteinketten ab. Mutationen im *CPA1*-Gen sind bei jüngeren Patienten mit idiopathischer chronischer Pankreatitis zu finden (15). Die Expression von N256K-mutiertem *CPA1*-Gen führt im experimentellen Mausmodell zu

einer chronischen Pan-creatitis [16]. Eine vor kurzem veröffentlichte Studie mit insgesamt 3609 Pankreatitis-Patienten und 12735 Kontrollen weist darauf hin, dass ein kurzer Abschnitt auf dem Chymotrypsin B1-Chymotrypsin B2 (*CTRB1-CTRB2*)-Genlocus bei Patienten mit sowohl alkoholischer als auch nicht-alkoholischer chronischer Pankreatitis häufig umgedreht eingebaut ist. Dies führt zu einem veränderten Expressionsverhältnis zwischen *CTRB1* und *CTRB2* und zu einer veränderten Chymotrypsin-Aktivität im Pankreas [17].

Bei 20–30 % der Patienten liegt eine als idiopathische Pankreatitis bezeichnete Form der Erkrankung vor, bei der bisher keine zu Grunde liegende Ursache identifiziert werden konnte [4]. Zahlreiche Hinweise weisen darauf jedoch hin, dass genetisch bedingte Formen der Pankreatitis selbst bei fehlender Familienanamnese oder bekannten Risikofaktoren eine wesentliche Rolle spielen können. Es ist daher erforderlich, weitere genetische Risikofaktoren der chronischen Pankreatitis zu identifizieren und deren Rolle zu klären.

### Endoplasmatischer Retikulum (ER)-Stress als ein potenzieller molekularer Mechanismus

*CPA1*-Mutationen haben keinen nachweisbaren Effekt auf die Aktivierung des Trypsinogens oder auf die Trypsinaktivität, stattdessen führen sie zu einer verminderten Sekretion von *CPA1* [15]. Eine Fehlfaltung des *CPA1* aufgrund von Mutationen kann endoplasmatischen Retikulum (ER)-Stress und die sogenannte „Unfolded Protein Response“ (Antwort auf ungefaltete Proteine) induzieren. Im Tierversuch konnte durch Expression der N256K-Mutation des *CPA1*-Gens eine erhöhte Expression von *Ddit3* (kodiert CHOP) und *Hspa5* (kodiert BiP), als Hinweise auf ER-Stress, detektiert werden [16]. *CTRC*-Mutationen resultieren ebenfalls in ER-Stress, nachgewiesen durch CHOP Induktion und vermehrtes Splicing von *XBP1* mRNA [18]. Weiterhin wurde vor kurzem gezeigt, dass die Kombination aus Zigarettenrauch und Alkohol eine „Unfolded Protein Response“ induziert, nachgewiesen durch eine Aktivierung von PERK (Protein Kinase RNA-like ER Kinase) und erhöhte Expression von CHOP [19].

### Fazit

In den letzten Jahren hat unser Wissen über die genetischen Ursachen der chronischen Pankreatitis zugenommen. Alko-



hol und Rauchen stellen weiterhin wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis dar, jedoch spielen Mutationen von Genen wie *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR*, *CTRC*, *CPA1*, oder Veränderung des *CTRB1-CTRB2*-Genlokus eine wichtige Rolle bei der chronischen Pankreatitis, selbst bei fehlender Familienanamnese oder bekannten Risikofaktoren. Genmutationen resultieren oft in einem reduzierten Schutzmechanismus der Bauchspeicheldrüse vor einer überschießenden Trypsinaktivität, toxischen Metaboliten und ER-Stress. ■

### LITERATUR

1. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, et al (2017) Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers* 3:17060.
2. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, et al (2012) S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 50:1176-1224.
3. Mayerle J, Hoffmeister A, Werner J, et al (2013) Chronic pancreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl* 110:387-393.
4. Beyer G, D'Haese JG, Ormanns S, et al (2018) Chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom – Tumorrisiko und Screening. *Dtsch Med Wochenschr* 143:895-906.
5. Mayerle J, Stier A, Lerch M, et al (2004) Chronische Pankreatitis – Diagnostik und Therapie. *Chirurg* 75:731-748.
6. Teich N, Rosendahl J, Tóth M, et al (2006) Mutations of human cationic trypsinogen (*PRSS1*) and chronic pancreatitis. *Hum Mutat* 27:721-730.
7. Hegyi E, Sahin-Tóth M (2017) Genetic Risk in Chronic Pancreatitis: The Trypsin-Dependent Pathway. *Dig Dis Sci* 62(7):1692-1701.
8. Witt H, Luck W, Becker M (1999) A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 117:7-10.
9. Witt H, Luck W, Hennes HC, et al (2000) Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 25:213-216.
10. Prützer RH, Barmada MM, Brunskill AP, et al (2000) SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 119:615-623.
11. Mössner J, Rosendahl J (2013) Genetik entzündlicher Pankreaserkrankungen. In: Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF (Hrsg.) *Erkrankungen des Pankreas*. DOI 10.1007/978-3-642-37964-2\_2. 2013, Springer, Berlin-Heidelberg.
12. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, et al (2008) Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 40:78-82.
13. Naehegri S, Chao C-M, Naehegri L (2017) Mukoviszidose – Diagnose und Therapie. *Dtsch Arztebl*. 114:564-574.
14. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, et al (2011) Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology* 140(1):153-161.
15. Witt H, Beer S, Rosendahl J, et al (2013) Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet* 45(10):1216-1220.
16. Hegyi E, Sahin-Tóth M. (2019) Human CPA1 mutation causes digestive enzyme misfolding and chronic pancreatitis in mice. *Gut* 68(2):301-312.
17. Rosendahl J, Kirsten H, Hegyi E, et al (2018) Genome-wide association study identifies inversion in the *CTRB1-CTRB2* locus to modify risk for alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 67(10):1855-1863.
18. Szmola R, Sahin-Tóth M (2010) Pancreatitis-associated chymotrypsinogen C (CTRC) mutant elicits endoplasmic reticulum stress in pancreatic acinar cells. *Gut* 59(3):365-372.
19. Lugea A, Gerloff A, Su HY, et al (2017) The Combination of Alcohol and Cigarette Smoke Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Cell Death in Pancreatic Acinar Cells. *Gastroenterology* 153(6):1674-1686.

⚠ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

#### Fachkurzinformation

**Revestive 1,25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Revestive 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX08. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 1,25 mg Teduglutid\*. Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 1,25 mg Teduglutid in 0,5 ml Lösung, entsprechend einer Konzentration von 2,5 mg/ml. Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 5 mg Teduglutid\*. Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 5 mg Teduglutid in 0,5 ml Lösung, entsprechend einer Konzentration von 10 mg/ml. \*Analog des Glucagon-like Peptids-2 (GLP-2), hergestellt in *Escherichia coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Pulver, L-Histidin, Mannitol, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O. **Lösungsmittel:** Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Revestive wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 1 Jahr mit Kurzdarmsyndrom (KDS). Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile oder gegen das in Spuren vorhandene Tetracyclin. Aktive oder vermutete Krebserkrankung (Malignität). Patienten mit einer anamnestisch bekannten malignen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatobiliären Systems und des Pankreas, in den vergangenen fünf Jahren. **INHABER DER ZULASSUNG:** Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Block 2 & 3 Miesian Plaza, 50 – 58 Baggot Street Lower, Dublin 2, Irland. **STAND DER INFORMATION:** 01/2019. **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“, „Nebenwirkungen“ und „Gewöhnungseffekte“ sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

### IMPRESSUM

**Herausgeber und Verleger:** Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8 – 10, 1040 Wien, Austria, Tel.: +43/1/330 24 15-0, Fax: +43/1/330 24 26; Internet: www.springer.at, www.SpringerMedizin.at; **Geschäftsführung:** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber; **Leitung Journale und Redaktionen:** Gabriele Hollinek; **Redaktion:** Prim. Dr. Herbert Kurz; **Redaktionssekretariat:** Susanna Hinterberger; **Produktion und Layout:** K&M Satz und Repro, Wiesbaden; **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Seiwald; **Anzeigen:** Dipl.Tzt. Eilse Haidenthaler, Gabriele Popernitsch. Es gilt die Anzeigenpreisliste 2019; **Erscheinungsweise:** 10x jährlich; **Abonnement:** WMW-Skriptum ist eine Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift (WMW); Die aktuellen Preise finden Sie auf www.springer.com; **Verlagsort:** Wien; **Herstellungsort:** Linz; **Erscheinungsort:** Wien; **Verlagspostamt:** 1040 Wien P.b.b.; **ISSN Print:** 1613-3803; Band 16, Heft 6/2019; **Design:** Wojtek Grzymala; **Druck:** Friedrick Druck & Medien GmbH, Linz, Austria. Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte. Mit „Sonderbericht“ oder „Advertorial“ gekennzeichnete Seiten sind entgeltliche Einschaltungen nach §26 Mediengesetz. **Allgemeiner Teil/Rechtliche Hinweise für Autoren:** Die Autorin/der Autor erklärt, dass ihr/sein Manuskript in dieser Form bislang nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht wurde. Die Autorin/der Autor überträgt mit der Übergabe des fertigen Manuskripts und der Veröffentlichung in der Fachzeitschrift die notwendigen Nutzungsrechte zur Vervielfältigung und Verbreitung an den Verlag, insbesondere das Recht der Nutzung zu gewerblichen Zwecken durch Druck, Nachdruck, Verbreitung in elektronischer Form oder andere Verfahren und Medien durch Springer Nature. Die Autorin/der Autor holt, falls notwendig, die Nutzungsrechte an Texten und Bildern Dritter vor Übergabe des fertigen Manuskripts ein, eventuelle Ansprüche Dritter sind somit geklärt. **Hinweise zur Verwertung:** Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, auch auszugsweise, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Verarbeitung in elektronischen Systemen. **Produkthaftung:** Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt hierfür keine Gewähr. **Eigentümer und Copyright-Inhaber:** © 2019 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 9-10/2019.

## Das duktales Adenokarzinom des Pankreas

### Die aktuelle Therapielandschaft

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) gehört zu den aggressivsten Malignomen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt insgesamt bei etwa 7%. Es ist zwar nur das achthäufigste Karzinom, aber bei den tumorbedingten Todesfällen steht es momentan an vierter Stelle. Alarmierend sind Daten, auf Grund derer mit einer deutlichen Zunahme der Inzidenz zu rechnen ist.

Die ungünstige Prognose erklärt sich dadurch, dass sich zum Diagnosezeitpunkt die Mehrheit der Patienten bereits im metastasierten oder im lokal fortgeschrittenen Stadium befindet, und der Tumor bereits früh ein invasives Wachstum aufweist. In den letzten Jahren konnte durch Etablierung neuer Kombinationen ein Fortschritt in der Therapie des metastasierten Pankreaskarzinom entwickelt werden. (Abb. 1).

Etwa 15–20% der Patienten können einer operativen und damit potentiell kurativen Sanierung zugeführt werden. Auf Grund der hohen Rezidivrate besteht aber auch hier lediglich eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 20%. Aus diesem Grund ist eine adjuvante Therapie nach R0/R1 Resektion mittlerweile Standard.

#### Etablierung der palliativen Erstlinientherapien im Laufe der letzten Jahrzehnte

##### Gemcitabine

Im Jahr 1997 konnten Burris und seine Kollegen in einer Phase-II-Studie nachweisen, dass die Therapie mit Gemcitabine einer 5-FU basierten Therapie überlegen ist (Overall Survival 5,65 vs. 4,4 Monate), und somit wurde Gemcitabine zur Standardtherapie für fast 15 Jahre.

In den darauffolgenden Jahren wurden zahlreiche Studien konzipiert, die Gemcitabine mit anderen in der Onkologie verwendeten Substanzen (Chemotherapeutika, Tyrosinkinaseinhibitoren, monoklonale Antikörper, etc.) kombinierten, um die Effektivität der Behandlung zu erhöhen. Leider konnte lange Zeit keine Kombinationstherapie das Overall Survival oder die progressionsfreie Zeit signifikant erhöhen.

Daher blieb für eine geraume Zeit die alleinige Gabe von Gemcitabine die meist verwendete, etablierte Therapieoption außerhalb von Studien.

##### Gemcitabine/Erlotinib

2007 konnte in der NCIC CTG PA.3 Studie durch Kombination von Gemcitabine und

#### Zur Person



© Med Uni Innsbruck

##### Dr.<sup>in</sup> Angela Djanani

Universitätsklinik für Innere Medizin I  
(Schwerpunkte: Gastroenterologie,  
Hepatology und Endokrinologie)  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
E-Mail: angela.djanani@i-med.ac.at

#### Zur Person

##### Dr. Lukas Niederreiter

Universitätsklinik für Innere Medizin I  
(Schwerpunkte: Gastroenterologie,  
Hepatology und Endokrinologie)  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
E-Mail: lukas.niederreiter@i-med.ac.at

#### Zur Person

##### Dr. Markus Niederreiter

Universitätsklinik für Innere Medizin I  
(Schwerpunkte: Gastroenterologie,  
Hepatology und Endokrinologie)  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
E-Mail: markus.niederreiter@i-med.ac.at

#### Zur Person

##### Dr. Andreas Schmiderer

Universitätsklinik für Innere Medizin I  
(Schwerpunkte: Gastroenterologie,  
Hepatology und Endokrinologie)  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
E-Mail: andreas.schmiderer@i-med.ac.at

TABELLE 1

**Aktuell laufende Phase-III-Studien**

Study	Mechanism of action of experimental agent	Indication	Specific requirements	Number of trial
Gemcitabine/nab-paclitaxel +/- PEGPH20	PEGPH20: recombinant hyaluronidase (stroma target)	1 <sup>st</sup> line metastatic	High intratumoral levels of HA (hyaluronic acid)	NCT02715804
Gemcitabine/nab-paclitaxel +/- BBI608	BBI608:cancer stem cell inhibitor	1 <sup>st</sup> line metastatic		NCT02993731
FOLFOX +/- AM0010	AM0010: PEGylated human IL-10	2 <sup>nd</sup> line (after gemcitabine-based treatment)		NCT02923921
Glufosfamide vs 5-FU	Glufosfamide: alkylating agent	2 <sup>nd</sup> line (after gemcitabine-based treatment)		NCT01954992
Olaparib vs placebo	Olaparib: PARP inhibitor	“maintenance“ treatment following response or stabilization on front-line platinum-based therapy)	Germline BRCA mutation	NCT02184195 (results in february 2019 expected)

Erlotinib sowohl das mediane Überleben (6,24 vs. 5,91 Monate) als auch die Progressions-freie Zeit (3,75 vs. 3,55 Monate) gegenüber einer Gemzitabinemonotherapie verlängert werden. Der Effekt war nur marginal; und spielt damit im heutigen Therapiealgorithmus kaum eine Rolle.

**FOLFIRINOX**

Eine der wichtigsten Meilensteine in jüngerer Vergangenheit wurde mit der PRODIGE4-ACCORD 11 Studie gesetzt, deren Ergebnis 2011 im NEJM publiziert wurde. In dieser französischen randomisierten, multizentrischen Phase-II/III-Studie erzielten die Patienten, welche eine Kombination aus Oxaliplatin, Kalziumfolinat, Irinotecan und 5-FU erhielten, ein bemerkenswert langes OS von 11,1 Monaten im Vergleich zur Gemzitabinemonotherapie (OS 6,8).

Für die besseren Überlebensdaten und den deutlichen klinischen Response musste allerdings häufig eine höhere Toxizität hingenommen werden, aber FOLFIRINOX etablierte sich als Erstlinientherapie in der Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms.

**Nab-Paclitaxel / Gemzar®**

2013 wurde der nächste und derzeit auch letzte Meilenstein in der Erstlinientherapie gesetzt. Die MPACT Studie, eine internationale multizentrische Phase-III-Studie, wurde ebenfalls im NEJM publiziert. Hier wurde der Benefit von Nab-Paclitaxel in Kombination mit Gemcitabine gegen die Standardtherapie mit Gemcitabine verglichen.

Diese Kombinationstherapie erzielte ein medianes OS von 8,5 Monaten versus 6,7 Monaten im Gemzitabinearm.

**Welche Therapie für welchen Patienten?**

Es bedarf sicher einiger Überlegungen, welche Therapie welchem Patienten angeboten werden kann bzw. soll und Head-to-Head-Studien fehlen leider momentan. In den Entscheidungsalgorithmus sollte der Performancestatus, das Alter, Komorbiditäten und auch die Patientenpräferenz bezüglich der zu erwartenden Nebenwirkungen einfließen. Generell sind aber in den aktuellen ESMO Guidelines für Patienten im ECOG-Stadium 0-1 beide Regime gleichwertig eingestuft.

**Zweitlinientherapiestrategien beim metastasierten Pankreaskarzinom**

Bis vor kurzem war die Frage, wie eine Zweitlinientherapie durchgeführt werden soll, nicht wirklich geklärt. Einerseits war bekannt, dass Patienten ohne Folgetherapie ein medianes Überleben von nur mehr 3-4 Monaten hatten. Andererseits konnte bzw. kann nur mehr eine Minderheit der Patienten einer Zweitlinientherapie zugeführt werden, denn der Allgemeinzustand der Patienten nimmt im Laufe der Erkrankung bei Tumorprogression drastisch ab. Dieser Umstand ist der Hauptgrund, wa-

rum es sehr schwer war, Studien zu dieser speziellen Fragestellung zu entwickeln und durchzuführen.

Die CONKO 003 Phase-II-Studie zeigte beispielsweise in diesem Setting eine deutliche Lebensverlängerung. Hier wurde 5-FU/Leukovorin und Oxaliplatin (OFF) gegenübergestellt einer Best Support Care Strategie (4,8 Monate vs. 2,3 Monate).

Letztendlich gab es bis zur Publikation des im Lancet 2016 publizierten NAPOLI-1 Trials, welches 417 Patienten inkludierte, keinen einheitlichen Standard. In der Phase-III-Studie NAPOLI-1 wird 5-U/Leukovorin mit an Nanopartikel-gebundenem liposomalen Irinotecan (nal-IRI) kombiniert. Die Studie umfasste 3 Arme, wobei ein Arm eine alleinige nal-Irinotecangabe darstellte. Dieser Arm zeigte jedoch keinen Benefit, weswegen nur eine Kombination mit 5-FU/Leukovorin empfohlen werden kann.

**Resümee zur Sequenzbehandlung**

Positiv kann festgehalten werden, dass wir aktuell in der glücklichen Lage sind, auf verschiedene Therapieoptionen und Sequenzen zurückgreifen zu können. Allerdings muss die Wahl der Therapieform sehr sorgsam unter Berücksichtigung der

**Meilensteine im palliativen Setting**

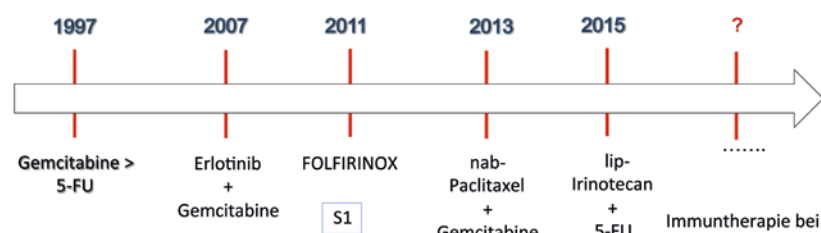


Abb. 1: Meilensteine der Entwicklung in der Therapie des Pankreaskarzinoms

© A. Djanani



individuellen Krankengeschichte getroffen werden. Insbesondere muss unser Augenmerk auf eine potentielle Zweitlinientherapie gerichtet werden. Erfreulicherweise

sind aber momentan einige Phase-III-Studien am Start, die uns vielleicht in Zukunft noch mehr Optionen bieten (siehe Tab. 1). ■

### LITERATUR

Literatur bei den Verfassern.

Peter Fickert, Graz

## Gallensteinleiden

### Gastroenterologie vor Chirurgie?

Die Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) widmet sich immer wieder mit besonderem Interesse den Schnittmengen zwischen Chirurgie und Gastroenterologie im besten Sinne eines viszeral-medizinischen Ansatzes. Auch bei der 52. Jahrestagung der ÖGGH in Innsbruck im Juni 2019 wurde von den Kongressorganisatoren eine Sitzung zu einer solchen Schnittstellenproblematik ausgerichtet, zu der die etwas provokante Frage „Gallensteinleiden: Gastroenterologie vor Chirurgie?“ gestellt wurde. Eine Überprüfung unserer aktuellen Diagnose- und Therapiestandards zur Thematik des Gallensteinleidens ist nicht zuletzt aufgrund der rezent erschienenen aktualisierten S3 Leitlinie der DGVS (AWMF-Register-Nr.021/008) notwendig und aktuell. Dem Umfang von 54 A4 Seiten entsprechend kann diese Leitlinie hier nicht ausreichend behandelt werden. Vielmehr können hier nur blitzlichtartig einige wesentliche Punkte, die häufigste Erkrankung in der Gastroenterologie betreffend, erwähnt werden.

#### Sehr häufige Erkrankung

Das Gallensteinleiden verursacht mit einer Prävalenz von 15–20 %, wobei ein Viertel der Steinträger Beschwerden entwickelt, sehr hohe Gesundheitskosten. Im Jahresdurchschnitt werden in Österreich in etwa 17.000 Cholezystektomien durchgeführt. Die Frage, ob eine Prävention des Gallensteinleidens möglich ist, ist daher weiterhin berechtigt. Regelmäßige körperliche Aktivität und bedarfsgerechte Ernährung zur Erhaltung eines normalen Körpergewichtes kann der Bildung von Cholesteringallenblasensteinen entgegen-

### Zur Person



© Werner Steiber, Medizinische Universität Graz

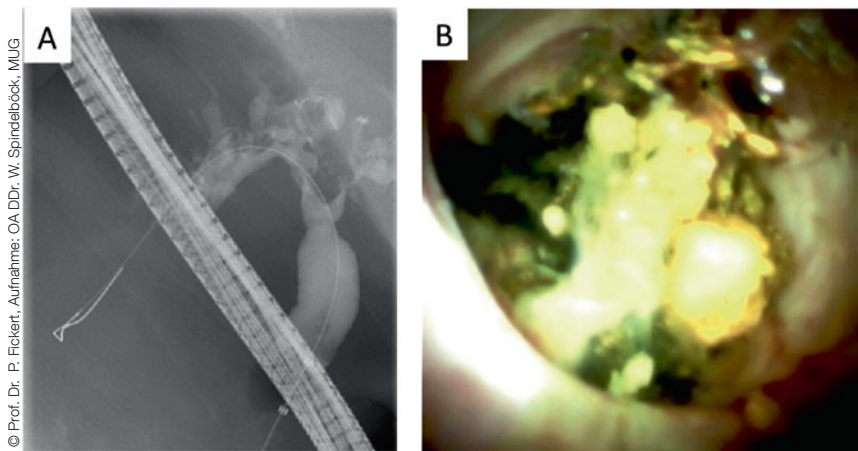
#### Univ.-Prof. Dr. Peter Fickert

Klinischer Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin  
Medizinische Universität Graz  
Auenbruggerplatz 15  
8036 Graz.  
E-Mail: peter.fickert@medunigraz.at

genwirken und somit einer biliären Symptomatik vorbeugen. Eine generelle pharmakologische Prävention von Gallensteinen wird nicht empfohlen, jedoch ist bei hohem Risiko zur Bildung von Gallenblasensludge oder -steinen z. B. in Folge von raschen Gewichtsreduktionen durch entsprechende Reduktionsdiäten oder Adipositaschirurgie (zunehmend auch als metabolische Chirurgie bezeichnet) eine zeitlich begrenzte Prophylaxe mit Ursodeoxycholsäure indiziert. So konnten randomisierte, kontrollierte Studien eine Reduktion des Steinrisikos bei rascher Gewichtsabnahme oder Magenbypassoperation bei gleichzeitiger Ursodeoxycholsäuregabe um 58 % zeigen. Ursodeoxycholsäure sollte mit einer Dosis von mindestens 500 mg/d über mindestens 4 Monate bis zur Gewichtsstabilisierung eingenommen werden. Ebenso sollte bei jungen PatientInnen oder bei Gallengangsstein-Rezidiven nach Cholezystektomie an das Vorhandensein einer ABCB4 Genmutation gedacht werden und ggf. mit einer Ursodeoxycholsäuretherapie zur Steinprophylaxe begonnen werden. Orale Lyseverfahren zur Therapie von Gallenblasensteinen wurden auf-

grund der hohen Rezidivrate weitgehend zugunsten chirurgischer Verfahren zur Entfernung der Gallenblase verlassen.

Liegt eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine simultane Choledocholithiasis bei Cholezystolithiasis vor (Hyperbilirubinämie mit Erhöhung von  $\gamma$ GT und alkalischer Phosphatase bei sonographisch erweiterten Gallenwegen mit sonographischem Nachweis von Gallengangskongregementen oder klinischen und laborchemischen Kriterien einer ascendierenden Cholangitis) sollte primär eine ERC mit therapeutischer Intention erfolgen. Sind diese Kriterien nicht gegeben, sollte aufgrund der hohen Sensitivität zur Vermeidung eines unnötigen Risikos der ERC primär eine Endosonographie des Ductus choledochus durchgeführt werden. Eine solche erscheint sogar bei PatientInnen mit Hochrisikokriterien für das Vorliegen einer Choledocholithiasis sinnvoll, da auch hier gezeigt werden konnte, dass die Anzahl der erforderlichen ERCs weiter um mehr als die Hälfte reduziert werden konnte, also im Sinne der Patientensicherheit zu befürworten ist. Ein schrittweises Vorgehen unter regelhafter Einbeziehung des endoskopischen Ultraschalls des Ductus choledochus



© Prof. Dr. P. Fickert, Aufnahme: OA.DDr. W. Spindelböck, MUG

**Abb. 1:** Beispiel eines Therapiekonzepts bei intrahepatischen Gallengangssteinen:  
 A. Durchleuchtung bei ERCP zeigt in der Hilusgabel gelegene Konkremente und weitere in den intrahepatischen Gallengängen.  
 B. Aufgrund der nicht gegebenen Sanierbarkeit mittels durchleuchtungsgeleiteter ERCP wurde eine Cholangioskopie mit Laser-Lithotrypsie durchgeführt.

zur Risikoreduktion der ERC scheint sehr sinnvoll. Bei PatientInnen mit akuter biliärer Pankreatitis, bei denen in der Bildgebung Gallengangssteine nachgewiesen werden oder eine Cholangitis vorliegt, soll primär eine ERC mit therapeutischer Zielstellung erfolgen. Bei akuter Cholezystitis mit Zeichen der Sepsis, Cholangitis, Abszessbildung oder Perforation sollen unverzüglich Antibiotika verabreicht werden. Hingegen ist zur Antibiotikatherapie bei unkomplizierter Cholezystitis keine ausreichende Evidenz vorliegend. Die asymptomatische Cholezystolithiasis ist in der Regel keine Indikation zur Cholezystektomie mit Ausnahme der seltenen Situation einer Porzellangallenblase, dem Vorhandensein von Gallenblasensteinen von einer Größe über 3 cm oder dem gleichzeitigen Vorliegen von Gallenblasenpolypen > 1 cm. Aufgrund eines erhöhten Karzinomrisikos

sollte hier eine elektive Cholezystektomie auch bei asymptomatischen PatientInnen erwogen werden.

### Akute Cholezystitis

Die akute Cholezystitis stellt eine Indikation zur frühzeitigen laparoskopischen Cholezystektomie dar und sollte wenn immer möglich innerhalb von 24 Stunden nach stationärer Aufnahme erfolgen. Ein symptomatisches Gallensteinleiden während der Schwangerschaft sollte immer von einem erfahrenen Behandlungsteam gemanagt werden.

### Was ist die beste Reihenfolge?

Eine interessante Frage ist jene der besten Reihenfolge von Cholezystektomie und vorgeschalteter, simultan durchgeführter

oder nachgeschalteter ERC mit transpapillärer Steinentfernung. Die Literatur zu dieser Fragestellung ist mittlerweile reichhaltig, um nicht zu sagen unübersichtlich. Pragmatisch und für das beste Therapieergebnis für die PatientInnen vor Ort entscheidend bleiben die lokale Expertise des Behandlungsteams und dessen Zusammenspiel. Es sollte jener Zugang gewählt werden, bei dem die größte Erfahrung und die höchste Erfolgsrate für eine sichere Therapie unserer PatientInnen erzielt werden kann. Ein Beispiel möge Abbildung 1 zeigen (Abb.1).

Da wir zunehmend mit hochbetagten polymorbiden PatientInnen mit akuter (auch akalkulöser) Cholezystitis konfrontiert werden, die ein außerordentlich hohes Operationsrisiko aufweisen, soll hier auch an die Möglichkeit der perkutanen Gallenblasendrainage erinnert werden. Ein solches Verfahren kann entweder perkutan oder auch mittels endoskopischem Ultraschall durchgeführt werden und kann lebensrettend sein.

### Expertise der Behandlungsteams entscheidend

Das Gallensteinleiden bleibt als häufigste Erkrankung ein Dauerbrenner in der Gastroenterologie und Viszeralchirurgie. Laufende Verbesserungen unserer Therapiestandards machen es notwendig und sinnvoll hier immer wieder eine Standortbestimmung durchzuführen, um unsere Standards in Diagnostik und Therapie weiter zu verbessern. ■

### LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

## VERANSTALTUNGSHINWEIS

### Satellitensymposium im Rahmen der 52. Jahrestagung und des 30. Fortbildungskurses der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH)

**Wann:** Freitag, 14. Juni 2019, 11.35 – 12.55 Uhr

**Thema:**

#### Komplexe CED Erkrankungen

**Vorsitz:** Walter Reinisch (Wien)



**Vorsitz:** Wolfgang Petritsch (Graz)



- > *Spielt es eine Rolle, wie ein Biologikum verabreicht wird?*  
Patrizia Kump (Graz)
- > *Aktuelle Daten zu Ustekinumab bei Morbus Crohn*  
Robert Koch (Innsbruck)

- > *Möglichkeiten und Nutzen von Vedolizumab in „schwierigen“ Situationen*  
Alexander Moschen (Innsbruck)
- > *CED-Chirurgie in komplexen Fällen*  
Irmgard Kronberger (Innsbruck)

## Pathomechanismen der akuten Pankreatitis

### Beginn in den Azinunzellen

Die akute Pankreatitis zählt zu den häufigsten gastrointestinalen nicht-malignen Erkrankungen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen. Meist nimmt die Erkrankung einen milden Verlauf, aber in etwa 20% der Fälle ist ein schweres Krankheitsbild zu beobachten, welches mit verschiedenen Komplikationen assoziiert sein kann, wie z. B. infizierten Nekrosen oder Organversagen. Dieser schwere Krankheitsverlauf geht mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher. Bis heute gibt es keine kausale Therapie oder eindeutigen prognostischen Marker, die den Verlauf der Erkrankung vorhersagen lassen [1, 2].

#### Die zellulären Ursachen der Pankreatitis

Im Rahmen einer akuten Pankreatitis kommt es zu einem Selbstverdau des Pankreas durch seine eigenen Proteasen. Auslösender Schritt scheint die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin innerhalb der pankreatischen Azinuszelle zu sein. Unter physiologischen Bedingungen sezernieren Azinuszellen diese Proteasen, eine proteolytische Aktivierung findet aber erst im Duodenum durch die von der Darmschleimhaut gebildete Enterokinase statt. Im Falle der Pankreatitis findet diese Aktivierung im sekretorischen Kompartiment der Azinuszelle statt und wird dort durch die lysosomale Cystein-Protease Cathepsin B initiiert [3, 4]. Aktives Trypsin wiederum vermittelt die Aktivierung anderer pankreatischer Verdauungsenzyme wie z. B. der Pro-Elastase oder Chymotrypsinogen, wodurch letztendlich alle Verdauungsenzyme der gesamten Proteasekaskade in der Zelle aktiv vorliegen. Dies resultiert in einem Selbstverdau bzw. Zelltod der Azinuszellen, der pro-inflammatorische Immunreaktionen auslöst, die zu systemischen Komplikationen führen können.

#### Rolle des Trypsin

Genetische Untersuchungen lassen eine essentielle Rolle von Trypsin für die Krankheitsentstehung vermuten. Mutati-

onen im humanen PRSS1 Gen, das kationisches Trypsinogen kodiert, oder im SPINK-1 Gen, einem zellulären Inhibitor für Trypsin, sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko an chronischer Pankreatitis zu erkranken [5–7]. Jedoch zeigen tierexperimentelle Versuche, dass die Aktivierung von Trypsinogen nicht zwingend notwendig für die Entstehung einer Pankreatitis ist. So entwickeln beispielsweise T7-Trypsinogen-deletierte Mäuse nach Stimulation mit Caerulein, einem etablierten Hormon-induzierten Krankheitsmodell der akuten Pankreatitis, eine akute, und in der Langzeitanwendung auch eine chronische Pankreatitis [8, 9]. Tiere mit einer Autoaktivierungsmutation im T7 Trypsinogen, analog der humanen p. D19A, p. D20A, p. D22G, p. K23R Mutationen, entwickeln dagegen eine schwere Pankreatitis im Alter von etwa 3 Wochen [10]. Trypsinogen Aktivierung kann also ursächlich für die Ausbildung der Pankreatitis sein, ist aber nicht zwingend erforderlich. In jüngster Zeit werden weitere Mechanismen in Betracht gezogen, welche Ursache für eine Pankreatitis darstellen können, wie z. B. vermehrter ER-Stress, oder auch eine fehlerhafte Autophagie. Dies lässt vermuten, dass nicht der Weg zum Zellschaden für die Pankreatitis entscheidend ist, sondern der Zelltod an sich.

#### Tod der Azinuszellen

Für das klinische Bild bzw. den Schweregrad der Erkrankung spielt es eine wichtige Rolle, auf welche Weise Azinuszellen sterben, da die Art des Zelltods Entzündungsreaktionen beeinflusst, die letztendlich den systemischen Schaden und Schweregrad bestimmen. Im Verlauf der Pankreatitis werden verschiedene Zelltodwege initiiert. Hauptsächlich bilden sich Gewebnekrosen aus, während Apoptosen nur einen geringen Anteil darstellen. Nekrosen setzen eine Vielzahl verschiedener DAMPs (damage associated molecular patterns) frei, die Immunzellen Toll-like Rezeptor vermittelt aktivieren können [11, 12]. Dies ist wahrscheinlich die Ursache für die stark pro-inflammatorisch geprägte lokale Immunantwort. Apoptosen dagegen stellen eine eher anti-inflammatorisch geprägte Form des Zelltodes dar, und gelten daher als eher protektiv für den Verlauf und Schweregrad der Erkrankung [13]. Die resultierende Immunantwort wird also durch die Art und Stärke des pankreatischen Schadens bestimmt. Neben der Freisetzung von DAMPs kommt es zu einer NFκB Aktivierung in Azinuszellen und zur Produktion und Ausschüttung von Zytokinen und Chemokinen: Als Folge werden Immunzellen in den Pankreas rekrutiert, die wiederum NFκB abhängig die Zytokin/Chemokin Antwort verstärken.

Die Immunantwort und deren Folgen für den Krankheitsverlauf

#### Die Immunantwort und deren Folgen für den Krankheitsverlauf

Makrophagen und Neutrophile gehören zu den ersten Zellen, die in das geschädigte Organ migrieren. Beide Zellpopulationen beeinflussen ebenfalls die Immunantwort und das Ausmaß des pankreatischen Schadens. Durch die Freisetzung von reaktiven Sauerstoff-Radikalen durch Neutrophile

### Zur Person



© Sandrina Maertin

#### Dr. Matthias Sendler

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A  
Universitätsmedizin Greifswald  
17475 Greifswald  
Deutschland  
E-Mail: matthias.sendler@uni-greifswald.de

[14] und über die Sekretion von Zytokinen wie TNF $\alpha$ , das von Makrophagen freigesetzt wird [15], tragen die infiltrierenden Leukozyten zum Gewebsschaden bei. Durch die Sekretion von Zytokinen und Chemokinen werden weitere Leukozyten in das geschädigte Organ rekrutiert und dort über Zytokine und DAMPs aktiviert. Makrophagen phagozytieren das nekrotische Gewebe und nehmen dabei auch pankreatische Zymogene auf. Die Endozytose führt zu einer Kolokalisation von Trypsinogen und Cathepsin B und induziert so eine zweite Proteaseaktivierung. Eine weitere NF $\kappa$ B- und Inflammasom-Aktivierung ist die Folge [11]. Der Inflammasom Komplex, der hauptsächlich in Makrophagen exprimiert wird und für die Reifung verschiedener Zytokine der IL1 Familie, wie z. B. IL-1 $\beta$  und IL-18 verantwortlich ist, spielt eine maßgebliche Rolle für die Regulation der Immunantwort im Laufe der Pankreatitis. Das Inflammasom ist maßgeblich an der Ausprägung des Schweregrades und der Intensität der Immunantwort im Rahmen der Pankreatitis beteiligt [16]. IL-1 $\beta$  als auch IL-18 werden als pro-Formen exprimiert und im Zuge der Immunzellaktivierung proteolytisch durch den Inflammasomen Komplex und die darin enthaltene Caspase-1 zu ihrer reifen Form prozessiert. IL-1 $\beta$  ist ein stark pro-inflammatorisches Zytokin, welches über IL-1 Rezeptor vermittelt zu einer NF $\kappa$ B Aktivierung führt und damit die pro-Inflammation weiter verstärkt. Diese sich selbst verstärkende überschießende pro-Inflammation (SIRS, systemic inflammatory response syndrome) ist gefolgt oder auch begleitet von einer anti-inflammatorischen Gegenregulation (CARS, compensatory anti-inflammatory response syndrome).

Das CARS kann ebenso überschießend verlaufen wie das SIRS und somit letztendlich in einer Immunparalyse resultieren. Durch ein starke Immunsuppression kann die immunologische Barriere, insbesondere der Darmmukosa, verloren gehen, was eine bakterielle Translokation aus dem Darm, insbesondere in die Pankreasnekrosen, begünstigt. Dies erklärt auch die Schwierigkeiten der Behandlung einer akuten Pankreatitis. Sowohl SIRS als auch CARS stellen ein hohes Risiko für den Patienten dar. Die Manipulation der Immunbalance zwischen pro- und anti-Inflammation ist therapeutisch anspruchsvoll und kann ungewollt zu einer ebenso gefährlichen überschießenden Gegenreaktion führen.

### Zusammenfassung

Die Pankreatitis ist eine häufige Erkrankung, die in den pankreatischen Azinuszellen beginnt und komplexe pathomechanistische Ursachen haben kann. Der pankreatische Zellschaden induziert eine systemische Immunantwort, die einerseits den lokalen Schaden weiter verstärkt und andererseits für die systemischen Komplikationen verantwortlich ist. Die Behandlung dieser Immunantwort und die Regulation der Balance von SIRS/CARS ist der Schlüssel zu einer erfolgreichen Therapie. ■

### LITERATUR

1. **Chronic Pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) et al (2012)** [S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)]. Z. Gastroenterol 50:1176-1224.

2. **Mayerle J, et al (2013)** Chronic pancreatitis - definition, etiology, investigation and treatment. Dtsch Arzteblatt Int 110:387-393.

3. **Halangk W, et al (2000)** Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. J Clin Invest 106:773-781.

4. **Lerch MM, Saluja AK, Dawra R, et al (1993)** The effect of chloroquine administration on two experimental models of acute pancreatitis. Gastroenterology 104:1768-1779.

5. **Whitcomb DC, et al (1996)** Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 14:141-145.

6. **Witt H, Luck W, Becker M (1999)** A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. Gastroenterology 117:7-10.

7. **Witt H, et al (2000)** Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet 25:213-216.

8. **Dawra R, et al (2011)** Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis. Gastroenterology 141:2210-2217.e2.

9. **Sah RP, Dudeja V, Dawra RK, et al (2013)** Cerulein-induced chronic pancreatitis does not require intra-acinar activation of trypsinogen in mice. Gastroenterology 144:1076-1085.e2.

10. **Geisz A, Sahin-Tóth M (2018)** A preclinical model of chronic pancreatitis driven by trypsinogen autoactivation. Nat Commun 9:5033.

11. **Sandler M, et al (2018)** Cathepsin B-Mediated Activation of Trypsinogen in Endocytosing Macrophages Increases Severity of Pancreatitis in Mice. Gastroenterology 154:704-718.e10.

12. **Zhao Q, Wei Y, Pandol SJ, et al (2018)** STING Signaling Promotes Inflammation in Experimental Acute Pancreatitis. Gastroenterology 154:1822-1835.e2.

13. **Mareninova OA, et al (2006)** Cell death in pancreatitis: caspases protect from necrotizing pancreatitis. J Biol Chem 281:3370-3381.

14. **Gukovskaya AS, et al (2002)** Neutrophils and NADPH oxidase mediate intrapancreatic trypsin activation in murine experimental acute pancreatitis. Gastroenterology 122:974-984.

15. **Sandler M, et al (2013)** Tumour necrosis factor  $\alpha$  secretion induces protease activation and acinar cell necrosis in acute experimental pancreatitis in mice. Gut 62:430-439.

16. **Hoque R, et al (2011)** TLR9 and the NLRP3 inflammasome link acinar cell death with inflammation in acute pancreatitis. Gastroenterology 141:358-369.

#### FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Picoprep Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

**Zusammensetzung:** Jeder Beutel enthält 10 mg Natriumpicosulfat, 3,5 g leichtes Magnesiumoxid, 12 g wasserfreie Citronensäure. Sonstige Bestandteile: 0,5 g Kaliumhydrogencarbonat [entsprechend 5 mmol (195 mg) Kalium], Saccharin-Natrium, Lactose (4,5 mg). **Anwendungsgebiete:** Picoprep ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr zur Darmreinigung vor Röntgenuntersuchungen oder endoskopischen Untersuchungen und zur Darmreinigung vor chirurgischen Eingriffen, falls klinisch erforderlich. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile; dekompensierte Herzinsuffizienz; Retention von Mageninhalt; gastrointestinale Ulcera; toxische Kolitis; toxisches Megakolon; Ileus; Übelkeit; Erbrechen; abdominale chirurgische Notfälle, z.B. akute Appendizitis; bekannte gastrointestinale Obstruktion oder Perforation bzw. Verdacht darauf; schwere Dehydratation; Rhabdomyolyse; Hypermagnesiämie; aktive entzündliche Darmerkrankung; Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann es zur Akkumulation von Magnesium im Plasma kommen. In diesen Fällen muss ein anderes Arzneimittel verwendet werden. **Zulassungsinhaber:** FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Warnhinweisen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** Februar 2019

#### FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Colidimin 200 mg – Filmtabletten, Colidimin 400 mg – Filmtabletten

**Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 200 mg Rifaximin, 1 Filmtablette enthält 400 mg Rifaximin, Hilfsstoffe: Carboxymethylstärke-Natrium, Glyceroldistearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Titandioxid (E171), Natriumedetat, Propylenglycol, Eisenoxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Kausale Behandlung von Erkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die durch Rifaximin-sensitive Bakterien im Gastrointestinaltrakt verursacht, bzw. mitverursacht werden, wie: - unkomplizierte Divertikelerkrankungen. - hepatische Enzephalopathie, - pseudomembranöse Kolitis durch Clostridium difficile, - bakterielles Überwucherungs-Syndrom, - Reisediarrhoe, verursacht durch nicht-invasive enteropathogene Bakterien, - Präoperative Darmdekontamination. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und andere Rifamycin-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile. Intestinale Obstruktion. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Antinfektiva, Antibiotika (Rifaximin). **ATC-Code:** A07AA11 **Packungsgrößen:** 200 mg: 12 Stück, 36 Stück 400 mg: 18 Stück. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Kassenstatus:** 200 mg: \*12 Stück: Green Box, OP II verschreibbar, \* 36 Stück: Green Box. 400 mg: \*18 Stück: Green-Box. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Information:** März 2017 **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**



## Hepatische Inflammation oder Fibrogenese als primäres Therapieziel?

### Anti-inflammatorische und/oder anti-fibrotische Therapie gefragt

Die „Leberentzündung“ – also die „hepatische“ Inflammation – ist ein zentraler Aspekt bei akuter und chronischer Leberschädigung. Solange die Inflammation selbst-limitierend verläuft, ist sie essentiell für die Gewebswiederherstellung und somit als Teil des Regenerationsprozesses zu sehen. Wenn die Inflammation jedoch persistiert, im Allgemeinen wenn eine Lebererkrankung chronisch verläuft oder immer wieder eine überschießende Entzündungsaktivität auftritt (wie zum Beispiel bei „Hepatitis-Flares“ im Rahmen einer chronischen Hepatitis B oder einer Autoimmunhepatitis), dann führt die hepatische Inflammation zu einem progressiven Gewebeschaden und somit oft zur Vernarbung (Fibrose). Im Allgemeinen verstehen wir die Fibrose also als eine Folge von wiederholten, starken Inflammationsschüben oder von chronischer Inflammationsaktivität. Bei Ausheilung einer chronisch-entzündlichen Lebererkrankung (wie zum Beispiel einer chronischen Virushepatitis C) kann jedoch eine fortgeschrittene Fibrose auch ohne nennenswerte Entzündungsaktivität bestehen.

Ein weiteres Beispiel hierfür stellt auch die sogenannte „Burned-Out-NASH“ da, also eine fortgeschrittene Leberfibrose oder Zirrhose, die durch eine vorangegangene bzw. inaktive nicht-alkoholische Stea-

#### Zur Person



© CeMM PR Abteilung

#### Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Thomas Reiberger

Zirrhoseambulanz und Hepatisches Hämodynamiklabor  
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin III  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20  
1090 Wien  
E-Mail: thomas.reiberger@meduniwien.ac.at

tohepatitis verursacht wurde. Auch wenn, wie oben beschrieben, eine Leberentzündung (Hepatitis-Inflammation) zumeist eng mit dem Vernarbungsprozess (Leber-Fibrogenese) verbunden ist, lohnt es sich, die zugrundeliegenden Mechanismen getrennt zu betrachten, um effektive Therapieansätze, die primär auf eine Entzündungshemmung (anti-inflammatorischer Ansatz) oder primär auf eine Hemmung der Lebervernarbung (anti-fibrotischer Ansatz) abzielen, zu entwickeln.

Besonders beim Krankheitsbild der metabolischen Fettlebererkrankung (NASH), die sich histologisch neben einer Leberzellverfettung (Steatose) durch eine entzündliche Aktivität (Nekroinflammation, Leberzellballonierung) und Vernarbung (Fibrosestadium) definiert, werden

differenzierte Therapieansätze entwickelt. Während heute bei manchen Lebererkrankung kausale Therapien verfügbar sind, die wie am Beispiel der antiviralen Medikamente bei Hepatitis B und C bewiesenerweise die hepatische Inflammation „beseitigen“ können und somit auch zu einem Rückgang der Lebervernarbung und sogar zu einer Regression der Leberzirrhose führen können, werden bei anderen Lebererkrankungen ohne verfügbare kausale Therapieoptionen (wie der NASH oder der PSC) spezifische anti-inflammatorische und/oder anti-fibrotische Substanzen dringend benötigt. ■

#### LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

#### FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Normolyt für Kinder – lösliches Pulver

**Zusammensetzung:** 1 Beutel zu 5,4 g enthält: Wasserfreie Glucose - 4,00 g, Natriumchlorid - 0,35 g, Natriumcitrat 2H<sub>2</sub>O - 0,59 g, Kaliumchlorid - 0,30 g. (Die trinkfertige Lösung enthält: Glucose 111 mmol/l, Natrium 60 mmol/l, Kalium 20 mmol/l, Citrat 10 mmol/l, Chlorid 50 mmol/l). **Hilfsstoffe:** Siliziumdioxid, Saccharin-Natrium (0,015 g/Beutel), Aroma Tutti-Frutti, Aroma Golden Sirup. **Anwendungsgebiete:** Zur oralen Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr bei akuten Durchfallerkrankungen mit und ohne Erbrechen im Säuglings- und Kindesalter. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Unstillbares Erbrechen, schwere Bewusstseinsstrübung und Bewusstlosigkeit, Schock, metabolische Alkalose, Anurie, Monosaccharid-Malabsorption, schwere Nierenfunktionsstörung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Elektrolyte mit Kohlenhydraten ATC-Code: A07CA. **Packungsgröße(n):** 10 Stück. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Green-Box. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn, Österreich. **Stand der Information:** Juni 2014. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

#### FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Normhydral – lösliches Pulver

**Zusammensetzung:** 1 Beutel zu 13,1 g enthält: Wasserfreie Glucose - 10,00 g, Natriumchlorid - 0,875 g, Natriumcitrat 2H<sub>2</sub>O - 1,475 g, Kaliumchlorid - 0,750 g. (Die trinkfertige Lösung enthält: Glucose 111 mmol/l, Natrium 60 mmol/l, Kalium 20 mmol/l, Citrat 10 mmol/l, Chlorid 50 mmol/l). **Hilfsstoffe:** Siliziumdioxid. **Anwendungsgebiete:** Normhydral wird angewendet zur oralen Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr bei akuten Durchfallerkrankungen mit und ohne Erbrechen bei Jugendlichen und Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Unstillbares Erbrechen, schwere Bewusstseinsstrübung und Bewusstlosigkeit, Schock, metabolische Alkalose, Anurie, Monosaccharid-Malabsorption, schwere Nierenfunktionsstörung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Elektrolyte mit Kohlenhydraten, ATC-Code: A07CA. **Packungsgrößen:** 5 Beutel. **Abgabe:** Rezeptfrei und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Green-Box. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH 6391 Fieberbrunn Österreich. **Stand der Information:** Mai 2014. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**



## Gastroösophagealer Reflux

### Zwischen Chirurgie und Protonenpumpenhemmern

Spätestens seit den 2 norwegischen „The Nord—Trondelag Health Studies“ (HUNT)-Studien wissen wir, dass die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) (Definition der Montreal Kriterien) eine jener gutartigen Erkrankungen mit dem stärksten Prävalenzanstieg weltweit darstellt. Wir beobachten eine Steigerung der Prävalenz um bis zu 47 %, welche einen Belastungsanstieg von 11,6 % auf 17,1 % innerhalb von 7 Jahren bedeutet [1]. Dies bedeutet neben der individuellen, auch einen dramatischen Anstieg in der ökonomischen Belastung. So zeigen Zahlen aus den Vereinigten Staaten, dass alleine die Behandlung der extraösophagealen Symptome der gastroösophagealen Reflux Erkrankungen mit 50 Milliarden Dollar pro Jahr fast an die onkologischen Behandlungskosten herankommen [2].

In den letzten Jahrzehnten beobachten wir einen dramatischen Anstieg möglicher Komplikationen einer chronische GERD im Sinne eines Inzidenzanstiegs der als Krebsvorstufen zu bezeichnenden Schleimhautveränderungen (dysplastische Barrett-schleimhaut) als auch der invasiven Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs.

Aus England und den Niederlanden lesen wir teilweise dramatischen Vorhersagen, die beschreiben, dass im Jahr 2030 einer von 100 Männern in den Niederlanden bzw. in dem Vereinigten Königreich von England an einem Adenokarzinom des Ösophagus während seines Lebens erkranken wird [3].

Nach wie vor diskutiert wird allerdings, mit dem Hintergrundwissen, dass etwa

70 % der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs GERD bedingt entstehen, das individuelle Karzinom-Risiko des Menschen mit histologischen Vorstufen (Barrett). Das durch epidemiologische, individuelle (chronischer Reflux, Hiatushernie, Alter, Geschlecht, Übergewicht, Rauchen) und genetische Faktoren beeinflusste Risiko eines Menschen an einem Adenokarzinom des Ösophagus zu erkranken beträgt für nicht-dysplastische Vorstufen etwa 0,25 % und für dysplastische Vorstufen 6 % pro Lebensjahr [4, 5].

#### Drei Behandlungsoptionen

Drei therapeutisch Grundoptionen stehen uns bei der Behandlung der symptomatischen GERD zur Verfügung: [1] Lifestyle-Adaptation, [2] Medikamentöse Therapie und [3] Refluxchirurgie.

Letztere hat in den letzten 25 Jahren einen dramatischen Auf- und Abstieg in der Anwendung erfahren. So haben wir nach Einführung der laparoskopischen Fundoplikation um das Jahr 1994 (Bemerkung: hier gibt es nach wie vor eine Diskussion, welche Art der Rekonstruktion, Nissen, Toupet, Dor, die beste Art darstellt) einen dramatischen Anstieg der Operationen beobachtet. Als Beispiel sieht man hier einen Anstieg von rund 10.000 auf über 60.000 Fälle pro Jahr in den USA zwischen den Jahren 1994 und 2000. Seit dem Jahr 2000 allerdings wurde ein ebenso dramatischer Abfall der Operationszahlen verzeichnet [6], sodass heute in Europa unter 1 % der Patienten mit GERD einer operativen Therapie zugeführt werden (Abb. 1).

#### Historie

Hauptgründe für diesen neuerlichen Strategiewechsel und das Abwenden von der chirurgischen Anti-Refluxtherapie waren 2 Faktoren:

1. Die Veröffentlichung einer prospektiv randomisierten Studie, mit dem Vergleich zwischen medikamentöser Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und operativer Therapie mit gleicher Symptomkontrolle, allerdings einer signifikant höheren Nebenwirkungsrate für den chirurgischen Arm [7].
2. Die Veröffentlichung teilweise schlechter Ergebnisse durch operative Antirefluxtherapie mit zwar gutem anti-refluxativen Effekt, allerdings Nebenwirkungsrate bis zu 30 % [8].

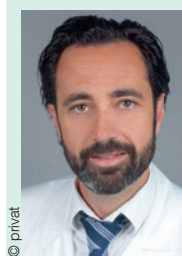
#### Neue Überlegungen

Heutzutage scheinen wir durch einige neue Erkenntnisse stimuliert, die Rolle der chirurgischen Therapie der GERD neuerlich zu überdenken.

Einerseits wird die Dauertherapie mit PPI und deren Effekte kritischer betrachtet, und auf der anderen Seite haben einige Neuerungen bei der Operationstechnik das Nebenwirkungspotential operativer Antirefluxtechniken positiv verändern können. Einige der Faktoren, die ein gewisses Umdenken anstoßen, sind in der Folge aufgelistet [9, 10]:

- Etwa 30 % der Patienten unter Dauertherapie mit Protonenpumpeninhibitoren wegen GERD sind aufgrund rezidivierender Regurgitation und/oder Nebeneffekten nicht zufrieden mit ihrer Therapie.
- Nur etwa 30 % der Patienten mit GERD haben einen isoliert sauren Reflux, etwa 60 % einen gemischten sauregalligen Reflux und 10 % einen dominant galligen mit einem deutlich schlechteren Ansprechen auf Säureblocker.
- Patienten in frühen GERD-Stadien mit hauptsächlich Beschwerden aus der sogenannten „Säuretasche“ haben ein

#### Zur Person



**Univ.-Prof. Dr. Sebastian F. Schoppmann, F.A.C.S**  
 Universitätsklinik für Chirurgie  
 Medizinische Universität Wien  
 Währinger Gürtel 18-20  
 1090 Wien  
 E-Mail: sebastian.schoppmann@meduniwien.ac.at

vergleichbar schlechtes Ansprechen auf Protonenpumpeninhibitoren.

- Die Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren scheint die histologische Progression der Refluxerkrankung nicht zu verhindern.
- In den letzten Jahren haben mögliche Nebenwirkungen der Langzeitprotonenpumpeninhibitorentherapie neue Aufmerksamkeit erfahren.
- Spezialisierung der Anti-Refluxchirurgie und der Versuch der Morbiditäts-senkung,
- Einführung neuer Operationstechniken und Methoden.

### Verbesserungen der chirurgischen Refluxtherapie

In den folgenden Bereichen versucht die Chirurgie in den letzten Jahren die Ergebnisse operativer Refluxtherapie zu verbessern:

1. Pathophysiologisch adaptierte Therapie,
2. stringente Patientenselektion,
3. Spezialisierung,
4. Adaptierung der Technik (neue Techniken),
5. Qualitätsevaluierung.

Pathophysiologisch hauptverantwortlich für GERD ist neben einer gestörten Clearance-Funktion (einer mukosalen Integritätsstörung) als auch einer Magenausgangsstörung eine Funktionsstörung des unteren Ösophagus sphinkters. Hier wissen wir, dass sich 3 „Defekte“ des Sphinkters definieren lassen (nämlich die Gesamtlänge unter 2 cm, die intraabdominelle Länge unter 1 cm und der untere Sphinkterdruck weniger als 6 mm Hg), die zu einem erhöhten gastroösophagealen Reflux führen [11].

Diese drei Funktionen des Sphinkters scheinen in einer sequenziellen Folge verloren zu gehen und korrelieren direkt mit dem Schweregrad der Reflux-Symptome, der histologischen Veränderung der unteren Speiseröhre als auch dem pathophysiologischen Profil der gastroösophagealen Refluxerkrankung (hauptsächlich postprandial, liegender Reflux, stehender Reflux).

Weiteres wissen wir, dass mit zunehmendem Ausmaß des Sphinkterdefekts das Ansprechen von Patienten auf PPI signifikant reduziert ist.

### Sphinkteraugmentationsverfahren

Eine Entwicklung, die wir in den letzten Jahren im Bereich der chirurgischen Anti-refluxtherapie beobachtet haben, ist die Etablierung von sogenannten Sphinkter-

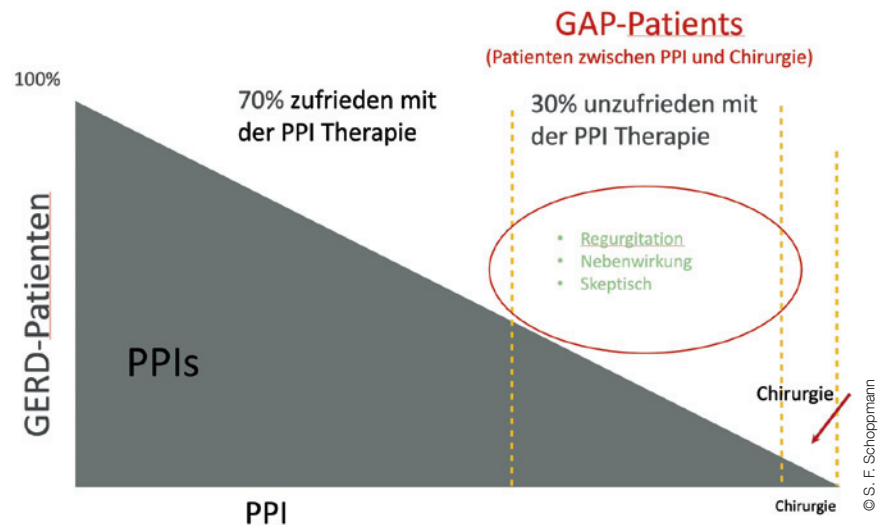


Abb. 1: aktuelle Einordnung der operativen Therapie im Gesamtspektrum der GERD-Behandlung

augmentationsverfahren. Basierend auf dem Phänomen der Säuretasche als auch dem Phänomen des partiellen Sphinkterdefekts und den so genannten transienten Sphinkterrelaxationsstörungen, stellen diese den Versuch dar, durch eine geringere anatomische Veränderung eine künstliche Sphinkterverlängerung zu bewirken. Prinzipiell kann man diese Methoden in laparoskopisch und endoskopische Verfahren einteilen, bei denen sich aus heutiger Sicht 3 Verfahren zu etablieren scheinen [12].

Im Bereich der endoskopischen Verfahren wird versucht, durch eine Vollwandendoplikation eine Sphinkteraugmenta-tion zu erreichen, beim laparoskopischen Ansatz durch eine magnetische bzw. elektrische Sphinkteraugmenta-tion dieses Ziel zu erreichen.

Grob zusammengefasst erhoffen sich alle diese Methoden eine vergleichbare Refluxkontrolle bei reduzierter Morbidität. Randomisiert kontrollierte Studien im Vergleich zur Medikation sind vorhanden bzw. in Publikation. Ein randomisierter Vergleich mit dem „nach wie vor“ Standard der operativen Antirefluxchirurgie, der laparoskopischen Fundoplikation existieren nicht.

### Zusammenfassung

Die gastroösophageale Refluxerkrankung ist eine Erkrankung mit einem kontinuierlichen Spektrum, die mehrere Phasen bidirektional durchschreiten kann. Dies fordert auch eine interdisziplinäre, stadienadaptierte, flexible individualisierte und hochspezialisierte Therapie, um jenen Patienten, die sich zwischen Chirurgie und PPI befinden, eine erfolgreiche Therapie anbie-

ten zu können. Dies würde auch ein Umdenken der „PPI oder Chirurgie Kategorisierung“ bedeuten. ■

### LITERATUR

1. Graham DY (2003) The changing epidemiology of GERD: geography and Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 98(7):1462-1470.
2. Francis DO, Rymer JA, Slaughter JC, et al (2003) High economic burden of caring for patients with suspected extraesophageal reflux. Am J Gastroenterol 108(6):905-911.
3. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, et al (2017) Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. Am J Gastroenterol 112(8):1247-1255.
4. Spechler SJ (2013) Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. JAMA 310(6):627-636.
5. Dong J, Buas MF, Gharakhani P, et al (2018) Determining Risk of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma Based on Epidemiologic Factors and Genetic Variants. Gastroenterology 154(5):1273-1281.
6. Maret-Ouda J, Yanes M, Konings P, et al (2016) Mortality from laparoscopic antireflux surgery in a nationwide cohort of the working-age population. Br J Surg 103(7):863-870.
7. Hatlebakk JG, Zerbib F, Bruley des Varannes S, et al (2016) Gastroesophageal Acid Reflux Control 5 Years After Antireflux Surgery, Compared With Long-term Esomeprazole Therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 14(5):678-685.
8. Vakil N, Shaw M, Kirby R (2003) Clinical effectiveness of laparoscopic fundoplication in a U.S. community. Am J Med 114(1):1-5.
9. Rohof WO, Bannink RJ, Boeckstaens GE (2014) Proton pump inhibitors reduce the size and acidity of the acid pocket in the stomach. Clin Gastroenterol Hepatol 12(7):1101-1107.
10. Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M, et al (2012) Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care—the ProGERD study. Aliment Pharmacol Ther 35(1):154-164.
11. Zaninotto G, Costantini M, Bonavina L, et al (1987) Manometric characteristics of the distal oesophageal sphincter and patterns of gastro-oesophageal reflux in healthy volunteers and patients. Eur Surg Res 19(4):217-224.
12. Rieder E, Riegler M, Simić AP, et al (2018) Alternative therapies for GERD: a way to personalized antireflux surgery. Ann N Y Acad Sci 1434(1):360-369.

## Sinn und Unsinn von Screening für gastrointestinale Tumore

### Klare Empfehlungen

Ob Screening sinnvoll ist, hängt von der Häufigkeit und Prognose einer Erkrankung, von der Leistungsfähigkeit des Diagnoseverfahrens, vom Kollektiv und seiner Compliance sowie von der Existenz gut behandelbarer Vorstufen ab. Als Maß werden die Kosten für ein qualitätsadjustiertes zusätzlich gewonnenes Lebensjahr herangezogen (QALYG).

Wenn wir den Gastrointestinaltrakt von oral nach anal verfolgen, so wäre ein regelhafter Blick in Pharynx und Larynx bei der Gastroskopie sinnvoll.

Risikogruppen für ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus sind Patienten, die bereits einmal ein Plattenepithelkarzinom der oberen Atmungs- und Verdauungswege hatten, Patienten mit chronischem Alkohol- und Nikotinkonsum, die Infektion mit HP-Viren, Patienten mit langjähriger Achalasie, Tylose oder Webs. Bislang empfehlen wir nur Patienten mit Plattenepithelkarzinom-Anamnese eine jährliche Gastroskopie.

Um dem Adenokarzinom des Ösophagus vorzubeugen, müssen wir den Barrett-Ösophagus finden. Daher sollen Patienten mit hartnäckigem Sodbrennen, männlichem Geschlecht, höherem BMI und genussreichem Lebensstil zur Endoskopie zugewiesen werden. Patienten mit bestätigtem Barrett-Ösophagus werden dann alle 3 bis 5 Jahre gastroskopiert, um Dysplasien und Frühkarzinome ehest zu erkennen. Das Risiko, in einem nicht dysplastischen Barrett-Ösophagus ein Karzinom zu entwickeln, beträgt etwa 0,2% pro Jahr. Zurzeit sind wir bei der Überwachung noch auf großzügige Biopsieprotokolle angewiesen, in Zukunft könnten gezielte Biopsien, Computer-Algorithmen, liquid biopsy oder Atemtests diese Aufgabe übernehmen.

Aufgrund der bescheidenen Inzidenz des Magenkarzinoms empfehlen wir in Österreich nur, Patienten mit chronisch atropher Gastritis und intestinaler Metaplasie alle 3 Jahre zu gastroskopieren. Patienten mit Autoimmungastritis, Patienten mit operiertem Magen aus benigner Indikation nach 20 Jahren und Patienten mit familiärer Karzinombelastung legen wir

eine jährliche Endoskopie nahe. Spezielle Protokolle existieren für Patienten mit E-Cadherin-Mutation oder Lynch-Syndrom (HNPCC). Leider werden Ösophagus- und Magenkarzinome bei Endoskopien übersehen: ca. 5 bis 10% der Patienten mit einem Ösophagus- oder Magenkarzinom hatten in den letzten 1 bis 3 Jahren vor der Diagnose eine negative Endoskopie. Deshalb spielen ausreichende Sedierung, Qualität der Endoskope und Sorgfalt bzw. Zeit eine wichtige Rolle.

Das Duodenum wird nur bei jenen Patienten aus Vorsorgegründen untersucht, die ein Polyposesyndrom haben. Insbesondere die FAP geht mit Papillenadenomen einher.

Im unteren Gastrointestinaltrakt hat sich die Vorsorgeuntersuchung für alle ab einem gewissen Alter wegen der relativen Häufigkeit des kolorektalen Karzinoms in Europa gut etabliert. Standardverfahren ist der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl mit einem immunologischen Verfahren (FIT-Test). Das treffsicherste Verfahren zur Erkennung von Karzinomen, aber auch Polypen ist die klassische Koloskopie. Ihr Problem ist die aufwändige und unangenehme Vorbereitung und ein gewisses Risiko, was die unbefriedigend niedrigen Teilnahmeraten erklärt. Alternative Methoden wie die CT-Colographie, die Kolonkapsel, der Stuhl DNA-Nachweis, der Septin 9-Test oder M2PK-Test weisen lediglich größere Polypen oder überhaupt nur Karzinome nach, und die Sensitivität ist auf 50 bis 80% beschränkt, auch die Spezifität liegt deutlich unter 100%.

Patienten mit familiären kolorektalen Karzinomsyndromen wie der familiären Polypose, dem Peutz-Jeghers-Syndrom oder dem Lynch-Syndrom weisen ein hohes kolorektales Karzinomrisiko auf und benötigen spezielle intensivierte Vorsorgeschemata, die sich z. T. auch auf andere Organsysteme erstrecken.

Am Pankreas kommen für eine Überwachung Patienten mit familiärer Belastung, mit Syndromen und mit Zysten, sowie die seltene hereditäre Pankreatitis in Frage. Die beste Methode ist das jährliche MRI bzw. die Endosonographie alternierend.

An der Leber sollten Patienten mit Leberzirrhose oder chronischer Virushepatitis alle 6 Monate mit Ultraschall untersucht werden.

An den Gallenwegen ist Screening bei uns nicht etabliert.

### Fazit

Zusammenfassend kann man folgende Empfehlungen geben:

1. Koloskopie oder FIT-Test für alle
2. Gastroskopie in Risikogruppen
3. Sonographie bei Leberzirrhose und chronischer Virushepatitis
4. Pankreas-Endosonographie alternierend mit MRI in Risikogruppen ■

### LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

### Zur Person



© Fotografie Karin Schwarz

Prim. Univ. – Prof. Dr. Rainer Schöfl

Interne IV – Gastroenterologie

Ordensklinikum Linz

Barmherzige Schwestern Elisabethinen

Seilerstätte 4

4010 Linz

E-Mail: rainer.schoefl@ordensklinikum.at

## Mikrobiota Transplantation

### Möglichkeiten und Grenzen

Vor wenigen Jahren war die fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) eine nicht sehr ernstgenommene, teils belächelte, aber auch stark kritisierte Therapieoption in den Händen weniger Pioniere. Im Jahr 2019 ist Stuhltransplantation salonfähig geworden und hat Einzug in nationale und internationale Therapieempfehlungen gehalten. Abseits der rezidivierenden *Clostridium difficile* (rCDI) Infektion wird FMT mittlerweile als experimentelle Therapieoption für weitere gastrointestinale und extraintestinale Erkrankungen getestet.

#### Physiologie

Die menschliche intestinale Mikrobiota wird von den anaeroben Phyla Firmicutes und Bacteroidetes dominiert sowie in geringerem Ausmaß von Proteo- und Actinobakterien [1]. Die Entwicklung des Mikrobioms beginnt bereits in utero [2] und unterliegt genetischen wie auch Umwelteinflüssen. Die Mikrobiota ist so individuell wie der menschliche Fingerabdruck, übernimmt spezifische Funktionen des Stoffwechsels, prägt das Immunsystem und beeinflusst direkt und indirekt unsere Gesundheit. Die Frage nach der „guten“ Mikrobiota lässt sich nur sehr oberflächlich beantworten. Reich sollte sie sein, reich im Sinne von Quantität (Richness) und reich an Arten (Diversity). Im Vergleich zu Naturvölkern ist die humane intestinale Mikrobiota in den Industrieländern auf 25% reduziert, eine Entwicklung der letzten 150 Jahre, verursacht u. a. durch Zunahme der Hygi-

#### Zur Person



**Priv. Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Patrizia K. Kump**

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin  
Medizinische Universität Graz  
Auenbruggerplatz 15  
8036 Graz  
E-Mail: patrizia.kump@medunigraz.at

ene, von Medikamenten und Änderung der Diät [3]. Viele, an Inzidenz und Prävalenz zunehmende Erkrankungen der westlichen Welt werden mit diesem Verlust an Darm-Mikroben in Verbindung gebracht. Daher liegt die Überlegung nahe, durch Transplantation einer „gesunden“ Mikrobiota Einfluss auf die Krankheit zu nehmen (Abb. 1). Der Erfolg einer FMT wird nach wie vor am klinischen Ansprechen gemessen, eine detaillierte Zuordnung einzelner Taxa oder Cluster ist aufgrund der großen individuellen Unterschiede sehr schwierig und lässt sich bis dato nur schwer vereinheitlichen.

#### Rezidivierende *Clostridium difficile* Infektion

Die Erfolgsstory der FMT bei rCDI gleicht dem kometenhaften Aufstieg eines Superstars. Die erste RCT im Jahr 2013 [4] wurde nach Einschluss von nur 43 Patienten in 3 Studiengruppen (FMT vs. Vancomycin + Colonlavage vs. Colonlavage) aufgrund des überragenden Ansprechens der FMT-Gruppe abgebrochen. Seither sind etliche weitere kontrollierte und unkontrollierte Studien zu dieser Indikation publiziert worden. Die Ansprechraten variieren zwischen RCTs und Beobachtungsstudien in Abhängigkeit von FMT-Wiederholungen, Applikationstechniken und Schweregrad der Erkrankung. In einem rezenten Review [5] berichten Autoren nach Analyse von 30 Beobachtungsstudien und 7 RCTs Ansprechraten von 92%.

FMT ist heute eine etablierte und empfohlene Therapie der rezidivierenden CDI

[6] und sollte Patienten nicht mehr vorenthalten werden (Abb. 2). Aktuell ist der Aufbau von europaweiten Stuhlbanken geplant, um die Verfügbarkeit der FMT zu erhöhen.

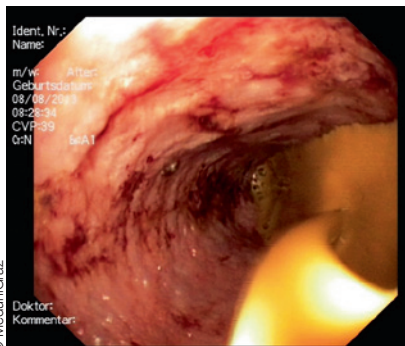
#### Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Auf dem Gebiet der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gibt es zunehmende Evidenz für die Wirksamkeit der FMT bei Colitis ulcerosa mit Remissionsraten bis 30% [7, 8, 9, 10]. Entscheidend für das Ansprechen erscheint einerseits die bakterielle Besiedelung der Patienten vor FMT sowie das intestinale Mikrobiom des Spenders. Erste Ergebnisse einer französischen Studie demonstrieren den erfolgreichen Einsatz der FMT als Erhaltungstherapie bei ileokolonischem Crohn nach Induktion einer Remission mit Budesonid [11]. Dieser neue Ansatz der FMT als Erhaltungstherapie gibt Hoffnung für neue Therapiekonzepte auf diesem Gebiet.

#### Weitere Indikationen

##### Funktionelle gastrointestinale Störungen

Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Störungen stellen für Ärzte aufgrund ihres häufig therapierefraktären Verlaufes und daraus resultierenden Konsequenzen wie Depression, sozialer Rückzug, Arbeitsunfähigkeit eine große Herausforderung dar. Neben Fallserien mit



**Abb. 1:** Applikation von Donor-Stuhl in den unteren Gastrointestinaltrakt über das Koloskop



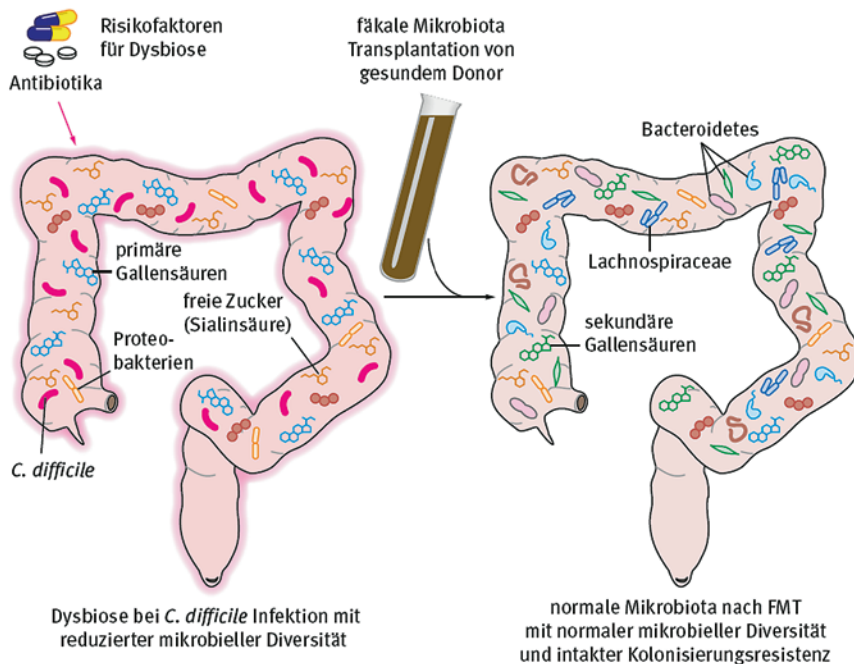


Abb. 2: Wirkmechanismus der FMT bei rezidivierender Clostridium difficile Infektion

Aus: Patrizia Kump, Christoph Högenauer (2016). 20. Fäkale Mikrobiota-Transplantation. In Andreas Stallmach, Maria J.G.T. Vehreschild (Eds.), Mikrobiom: Wissensstand und Perspektiven (pp. 299-320). Berlin, Boston: De Gruyter. Abdruck mit freundlicher Genehmigung.

positiven Resultaten sind aktuell 2 RCT publiziert [12, 13], die allerdings über kontroversielle Erfolge berichten.

### Metabolisches Syndrom

Ebenso sind die Erfolge auf dem Gebiet des metabolischen Syndroms uneinheitlich. Bisher wurden zwei Studien [14, 15] am Menschen von einer niederländischen Gruppe durchgeführt, die den Einfluss einer FMT auf die Glukosehomöostase und den Lipidstoffwechsel bei Patienten mit metabolischem Syndrom untersuchten. Beide Studien zeigten, dass FMT die periphere Insulinsensitivität vorübergehend bis zu einem Follow-up von 6 Wochen verbessert. Der zugrunde liegende Mechanismus für diese Verbesserung ist derzeit unbekannt, möglicherweise liegt der Schlüssel in Butyrat produzierende Bakterien, die nach der FMT im Patienten signifikant erhöht

waren. Ein längerfristiger Effekt oder sogar eine signifikante Gewichtsreduktion konnte allerdings nicht gezeigt werden.

### Zukunftsvisionen: FMT und Immuntherapie

Die Einführung der Immuntherapie hat zu einem Paradigmenwechsel der onkologischen Behandlungsstrategien geführt. Checkpoint-Inhibitoren, die auf das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 (CTLA-4) und das programmierte Zelltodprotein 1 (PD1) abzielen, führten zu neuen Behandlungsmöglichkeiten bei fortgeschrittenen malignen Melanom Patienten [16].

Eine hohe fäkale Bakterienvielfalt bei Melanompatienten ist mit einem längeren progressionsfreien Überleben verbunden. Auch scheint das Auftreten von Nebenwirkungen sehr von der individuellen Mikro-

biota abhängig zu sein. Vielversprechende Tierversuche mit FMT motivieren nun zu Phase-I- und -II-Studien in Menschen [17]. In Fallberichten konnte gezeigt werden, dass Checkpoint-Inhibitor induzierte Nebenwirkungen durch FMT therapiert [18], aber auch das Ansprechen von Therapieversagern verbessert werden könnte.

Mikrobiota-Transplantation ist eine vielversprechende neue Therapieoption für Mikrobiota-assoziierte Erkrankungen. Bis dato ist der Einsatz jedoch auf rCDI beschränkt. Aufgrund der noch weitgehend unbekanntem Wirkungsmechanismen wie auch potentieller Langzeitfolgen wie z. B. Tumorentstehen und Induktion neuropsychiatrischer oder autoimmuner Erkrankungen ist der Einsatz der Mikrobiota-Transplantation auch kritisch zu sehen. Nutzen und Risiken der FMT müssen gut überlegt sein, damit diese neue Therapieoption nicht durch unkritischen Einsatz in Misskredit gebracht wird ■

### LITERATUR

1. Eckburg PB, et al (2005) Science 308(5728):1635-1638.
2. Perez-Muñoz ME, et al (2017) Microbiome 5(1):48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4.
3. Blaser MJ (2016) Science 352(6285):544-545.
4. van Nood E, et al (2013) N Engl J Med 368(5):407-415.
5. Quraishi MN, et al (2017) Aliment Pharmacol Ther 46:479-493.
6. Cammarota G, et al (2017) Gut 66(4):569-580.
7. Rossen N, et al (2015) Gastroenterology 149:110-118.
8. Moayyedi P, et al (2015) Gastroenterology 149:102-109.
9. Paramsothy S, et al (2017) Lancet 389:1218-1228.
10. Costello SP, et al (2017) Aliment Pharmacol Ther 46(3):213-224.
11. Sokol H, et al (2018) United European Gastroenterol J 6:Suppl 1, OP 0892.
12. Johnsen PH, et al (2018) Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan;3(1):17-24.
13. Halkjaer SL, et al (2018) Gut 67(12):2107-2115.
14. Kootte RS, et al (2017) Cell Metab 26(4):611-619.
15. Vrietze A, et al (2012) Gastroenterology 143:913-916.
16. Gopalakrishnan V, et al (2018) Science 359(6371):97-103.
17. Routy B, et al (2018) Science 359:91-97.
18. Wang Y, et al (2018) Nat Med 24(12):1804-1808.