

M. Fried

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich

## Gastro-Highlights 2006



### Hepatology

Eine Erhebung an 5780 Einwohnern einer italienischen Stadt ergab, dass die Prävalenz der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung in der allgemeinen Bevölkerung ungefähr 20% beträgt. Dabei stellten erhöhte Transaminasenwerte keinen Risikofaktor für die nichtalkoholische Fettlebererkrankung dar, wogegen für gewisse mit dem metabolischen Syndrom assoziierte Parameter eine hohe Korrelation mit dem Auftreten der Fettlebererkrankung beobachtet wurde [1]. Außerdem zeigte eine US-amerikanische Studie, dass die Umstellung der Lebensgewohnheiten mit dauerhafter Gewichtsreduktion und regelmäßiger körperlicher Aktivität eine Verbesserung oder sogar Normalisierung erhöhter Transaminasenwerte bewirkt [2].

Bezüglich der notwendigen Dauer der Standardtherapie der chronischen Hepatitis C zeigte eine Studie an 153 Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 2 oder

3, dass bei Patienten mit einem virologischen Ansprechen nach 4 Wochen eine insgesamt 16-wöchige Behandlung mit pegyliertem Interferon- $\alpha$  und Ribavirin ausreichend sein könnte [3]. Demgegenüber ergab eine große amerikanische Studie, an der 1469 Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 2 oder 3 teilnahmen, für die 16-wöchige Therapie mit pegyliertem Interferon- $\alpha$  und Ribavirin eine signifikant niedrigere virologische Ansprechrate als für die 24-wöchige Behandlung [4]. Diese abweichenden Ergebnisse sind schwierig zu erklären, könnten aber auf eine unterschiedliche Patientenpopulation zurückzuführen sein.

In einer Studie mit 235 Patienten mit einer chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 und niedriger Viruskonzentration war die Ansprechrate bezüglich dauerhafter Viruselimination unter der 24-wöchigen Therapie mit pegyliertem Interferon- $\alpha$  und Ribavirin deutlich geringer als diejenige bei historischen Kontrollen mit einer 48-wöchigen Behandlung [5]. Allerdings wurde gemäß einer Subgruppenanalyse bei den Patienten, deren Virustiter nach 4 Wochen unter die Nachweisgrenze gefallen waren, mit der 24-wöchigen Behandlung eine ähnliche Ansprechrate bezüglich anhaltender Viruselimination erzielt wie mit der 48-wöchigen Standardtherapie, sodass die Behandlungsdauer bei dieser Patientengruppe allenfalls verkürzt werden kann. Zur Frage, ob bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 durch eine Verlängerung der Therapiedauer eine höhere Ansprechrate zu erreichen ist, ergab eine Studie für die 48-wöchige Therapie bei einem ähnlichen Patientenanteil eine dauerhafte Viruselimination wie für die auf 72 Wochen verlängerte Behandlung. Lediglich in einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass für Patienten, bei denen nach 12-wöchiger Therapie mit pe-

gyliertem Interferon- $\alpha$  und Ribavirin immer noch Hepatitis-C-Virus-RNA nachweisbar war, die Verlängerung der Behandlungsdauer eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate bezüglich anhaltender Viruselimination bewirkte [6].

*PD Dr. med. Beat Müllhaupt*

### Pankreaserkrankungen

Zur diagnostischen Zuverlässigkeit von nichtinvasiven Methoden ergab eine Studie mit 32 Patienten mit Verdacht auf eine akute biliäre Pankreatitis, dass die Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie für den Nachweis der Choledocholithiasis eine Sensitivität von 80% besitzt und somit für die Selektion der Patienten für eine endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie geeignet ist [7]. In einer niederländischen Studie erwiesen sich eine starke Gallenblasenmotilität, häufig auftretender Sludge sowie kleinere und zahlreiche Gallensteine als Risikofaktoren für die Entwicklung einer biliären Pankreatitis, weshalb die Wirksamkeit der prophylaktischen Cholezystektomie bei Patienten mit kleinen Gallenblasensteinen und starker Gallenblasenmotilität untersucht werden sollte [8].

Laut einer retrospektiven Studie an 934 Patienten mit chronischer Pankreatitis waren rauchende Patienten durchschnittlich 4,7 Jahre jünger als nichtrauchende, der Nikotinkonsum bewirkte eine signifikante Erhöhung des Risikos für Pankreaskalzifikationen, in geringerem Ausmaß auch für die Entwicklung eines Diabetes mellitus [9]. Die Lebensqualität von Patienten mit chronischer Pankreatitis ist einer italienischen Studie zufolge im Vergleich mit der Normalbe-

Zusammenfassung der Referate anlässlich des gastroenterologischen Symposiums am Universitätsspital Zürich vom 1. Juli 2006 unter der Leitung von Prof. Michael Fried

völkerung signifikant verringert, was vor allem auf Schmerzen und Mangelernährung zurückzuführen ist [10]. Zur Behandlung von Pankreassteinen ergab eine japanische Studie mit 555 Patienten, dass durch die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie in 92,4% der Fälle eine Fragmentierung der Steine und in 91,1% der Fälle eine Besserung der Symptome erreicht wurde [11]. In einer belgischen Studie führte die endoskopische Therapie bei 37 von 56 Patienten mit einer schmerzhaften chronischen Pankreatitis nach einer Nachbeobachtungsdauer von 14,4 Jahren zur Reduktion der wegen Schmerzen notwendigen Hospitalisierungen, wobei eine kurze Erkrankungsdauer und eine Nikotinabstinenz mit einer hohen Erfolgsrate korreliert waren [12].

Bezüglich des Risikos für ein Pankreaskarzinom ergab eine Studie, in der bei 482 von 190.545 Personen im Verlauf einer Nachbeobachtungsdauer von 7 Jahren ein Pankreaskarzinom auftrat, dass ein hoher Konsum von rotem Fleisch ein wichtiger Risikofaktor für ein Pankreaskarzinom ist [13]. Außerdem entwickelten in einer anderen Studie 0,85% der 2122 Patienten mit einem neu diagnostizierten Diabetes mellitus innerhalb von 3 Jahren ein Pankreaskarzinom, wobei die Diagnose des Diabetes mellitus bei mehr als der Hälfte dieser Patienten weniger als 6 Monate zurücklag [14]. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis ergab eine Metaanalyse mit 9220 Pankreaskarzinompatienten, dass Individuen mit Diabetes mellitus Typ 2 ein mit um den Faktor 1,82 signifikant erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko hatten [15].

*Prof. Dr. med. Rainer Schöf*

## Gastrointestinale Endoskopie und Onkologie

In der Münchner Polypektomie-Studie [16] traten bei 3.976 Polypektomien in 9,7% der Fälle innerhalb von 30 Tagen Komplikationen auf, die jedoch nur bei einem Viertel der Patienten schwer verliefen. Zur diagnostischen Zuverlässigkeit der Koloskopie ergaben die Daten des kanadischen Krebsregisters und die Resultate einer neuseeländischen Studie, dass ein kolorektales Karzinom in 4% von 2654 beziehungsweise in 5,6% von 286 durchgeführten Koloskopien nicht entdeckt

worden war [17, 18]. Außerdem wurde 2 US-amerikanischen Studien zufolge bei Patienten mit adenomatösen Polypen ein kolorektales Karzinom im Rahmen der regelmäßigen koloskopischen Überwachung in 0,6% der Fälle übersehen [19, 20]. Die von geschulten Krankenschwestern durchgeführte Propofol-Sedierung erwies sich als sicher: In einer US-amerikanischen Studie ging sie nur gerade bei 0,12% von 36.743 endoskopischen Untersuchungen mit Zwischenfällen einher, in einer japanischen Studie bei 27.500 Endoskopien traten in 0,5% der Fälle ein Abfall der Sauerstoffsättigung auf, in je etwa 2% der Fälle ein Blutdruckabfall oder eine Bradykardie [21, 22].

Gemäß den Ergebnissen von 2 Studien mit Patienten mit hohem Risiko für ein kolorektales Karzinom wurden mit Hilfe der hochauflösenden Koloskopie nach Färbung kleine und flache Adenome sowie hyperplastische Polypen häufiger nachgewiesen. Die Gesamtzahl der entdeckten Adenome war aber nicht erhöht, sodass die Färbung für die routinemäßige Anwendung nicht empfohlen werden kann [23, 24]. Außerdem wurden in einer prospektiven Multicenterstudie mit 259 Patienten nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 48 Monaten nach der Resektion eines kolorektalen Karzinoms durch eine intensiviertere postoperative Überwachung mit klinischer Untersuchung und zusätzlicher bildgebender Diagnostik und Koloskopie eine größere Anzahl resezierbarer Rezidive gefunden als durch die einfache Überwachung, was aber keinen Einfluss auf die Überlebenschancen hatte [25]. Nach den überarbeiteten Richtlinien für die koloskopische Überwachung nach Polypektomie ist für Patienten, die mehr als 3 Adenome, eine hochgradige Dysplasie, villose Merkmale oder ein Adenom mit einer Größe >1 cm hatten, nach 3 Jahren eine Koloskopie angezeigt. Demgegenüber ist bei Patienten, die nur 1 oder 2 kleine Adenome oder ein tubuläres Adenom ohne hochgradige Dysplasie hatten, erst nach 5–10 Jahren eine weitere Koloskopie erforderlich, während bei Patienten mit hyperplastischen Polypen sogar 10 Jahre bis zur nächsten Koloskopie zugewartet werden kann [26].

*Prof. Dr. med. Thomas Rösch*

## Reizdarm und kolorektales Karzinom

Nachdem bereits frühere Untersuchungen auf eine gewisse Wirksamkeit der Behandlung des Colon irritabile mit Antidepressiva hingewiesen hatten, konnte nun in einer neuen Studie mit 23 nichtdepressiven Colon-irritabile-Patienten durch die Therapie mit dem selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer Citalopram im Vergleich zu Placebo eine signifikante Besserung der Schmerzen und der Blähungen erzielt werden [27].

### ➤ Antidepressiva können beim Colon irritabile eine Behandlungsoption sein

Darüber hinaus bewirkte der selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer Fluoxetin in einer Doppelblindstudie mit 44 Patienten mit einem von Schmerzen und Konstipation geprägten Colon irritabile im Vergleich zu Placebo einen signifikanten Rückgang der Symptome. Antidepressiva können also als alternative Behandlungsoption des Colon irritabile betrachtet werden [28].

Zur Primärprävention des kolorektalen Karzinoms ergaben 2 umfangreiche Studien an weiblichen Probanden, dass Aspirin nur bei einer jahrzehntenlangen Einnahme in hoher Dosierung das Risiko für ein kolorektales Karzinom zu reduzieren vermag [29, 30]. Bezüglich der Identifikation von Personen mit einem erhöhten Risiko für ein kolorektales Karzinom ergab eine US-amerikanische Fall-Kontroll-Studie mit den Daten von 118.999 Personen, dass das Risiko für ein kolorektales Karzinom bei Patienten mit Hämochromatose um den Faktor 2,4 erhöht ist [31]. Zum Einfluss der Ernährungsgewohnheiten auf das Risiko für ein kolorektales Karzinom liegen die Resultate zweier umfangreicher Studien vor, die für jahrelangen hohen Konsum von rotem Fleisch eine Risikoerhöhung und für die faserreiche Ernährung keine Risikoverringerung ergaben [32, 33]. Eine Fall-Kontroll-Studie zur Anwendung von Serotoninwiederaufnahmehemmern zeigte ein reduziertes Risiko für ein kolorektales Karzinom, während die Einnahme trizyklischer Antidepressiva

va das Risiko für ein kolorektales Karzinom nicht beeinflusste [34].

*Prof. Dr. med. Peter Bauerfeind*

## Ösophaguserkrankungen

Bei den nichtkardialen Brustschmerzen handelt es sich um eine häufige Erkrankung, deren Prävalenz auf 13–33% geschätzt wird und die in etwa der Hälfte der Fälle gleichzeitig mit der Refluxkrankheit auftritt [35, 36, 37]. Eine häufige Ursache von nichtkardialen Brustschmerzen ist die ösophageale Hypersensitivität, die gemäß einer neurophysiologischen Untersuchung entweder auf einer erhöhten Reizempfindlichkeit des Ösophagus oder auf einer gestörten zentralen Verarbeitung der Reizsignale beruht [38, 39]. Im Rahmen einer US-amerikanischen Studie an 62 Patienten mit nichtkardialen Brustschmerzen, die auf die empirische Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor nicht angesprochen hatten, konnte durch die Verlängerung der Messzeit der pH-Metrie von 24 Stunden auf 48 Stunden die diagnostische Zuverlässigkeit bezüglich eines pathologischen Refluxes deutlich verbessert werden [40].

Zur Frage nach den für symptomatischen Reflux verantwortlichen Faktoren zeigte eine niederländische Studie, dass bei den 208 symptomatischen Refluxepisoden im Vergleich zu den 1897 asymptomatischen Episoden eine größere Veränderung des pH-Werts, ein höherer Anstieg des Säurespiegels und eine verzögerte Clearance vorhanden waren [41]. Drei US-amerikanischen Studien zufolge leiden rund 60% der Bevölkerung gelegentlich und 20–30% sogar einmal wöchentlich an symptomatischen Refluxepisoden, was mit 9 Mio. Konsultationen pro Jahr und mit jährlichen Kosten von beinahe 10 Mrd. US-Dollar einhergeht [42, 43, 44]. Eine US-amerikanische Kohortenstudie zeigte anhand der Daten von 10.545 befragten Frauen, dass das Risiko für eine Refluxkrankheit mit zunehmendem Körpermassenindex ansteigt [45]. Im Einklang mit diesem Ergebnis wurde in einer schwedischen Studie an 1001 Personen bei einem signifikant größeren Anteil der adipösen Personen eine Refluxösophagitis nachgewiesen als bei den normalgewichtigen Personen, was die Frage nach der

Bedeutung der epidemischen Adipositas für die Zunahme der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms aufwirft [46].

*Prof. Dr. med. Werner Schwizer*

## Helicobacter pylori und Ulkuserkrankungen

Nach einer US-amerikanischen Erhebung an 303.787 Veteranen mit erhöhtem Risiko für gastrointestinale Blutungen erfolgte die antirheumatische Behandlung mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum in Kombination mit einer Gastroprotektion oder mit einem selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitor nur gerade bei 27% der Personen mit einem Risikofaktor, bei 40% der Personen mit zwei Risikofaktoren und bei 42% der Personen mit drei Risikofaktoren [47]. Außerdem zeigte eine niederländische Studie, dass 52% der 361 Patienten mit Ulkusblutungen unter einer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika standen, in 83% der Fälle war keine Säuresuppression durchgeführt worden und in 36% keine Testung auf *Helicobacter pylori* [48]. Ein Trend hin zu einer zu unzureichenden Gastroprotektion wird auch in einer umfangreichen Studie mit älteren Arthritispatienten ersichtlich: Nach einer stetigen Zunahme der Anwendung von selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren, Protonenpumpeninhibitoren bzw. Misoprostol in den Jahren 1995–2004 wurde seit dem Jahr 2005 wieder ein deutlicher Rückgang der Gastroprotektion festgestellt [49].

Zum Nutzen der Eradikationstherapie zeigte eine Langzeitnachbeobachtung über 12 Jahre an 795 Patienten mit präneoplastischen Magenläsionen, dass die Eradikation des *Helicobacter pylori* mit einer Rückbildung der Atrophie und der intestinalen Metaplasie einherging [50]. Gemäß einer Metaanalyse von 11 Studien ist das Risiko für ein kolorektales Karzinom bei Personen mit einer *Helicobacter-pylori*-Infektion im Vergleich zu nichtinfizierten Personen um den Faktor 1,4 erhöht [51]. Die Standardtherapie zur Eradikation des *Helicobacter pylori* besteht in einem Protonenpumpeninhibitor oder Ranitidinumethincitrat in Kombination mit 2 der Antibiotika Clarithromycin, Amoxicillin, Metronidazol oder Tinidazol.

— Die Eradikationstherapie sollte eher 10–14 Tage als nur 7 Tage dauern, und die Dosierung des Protonenpumpeninhibitors sollte hoch genug sein [52].

Als neue wirksame Behandlungsoption erwies sich die Tripeltherapie mit Levofloxacin, Azithromycin und Esomeprazol, die in einer Studie mit 90 *Helicobacter-pylori*-infizierten Patienten zu einer signifikant höheren Ansprechrates führte als die Tripeltherapie mit Clarithromycin, Amoxicillin und Esomeprazol [53].

*PD Dr. med. Hans-Peter Wirth*

## Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Eine US-amerikanische doppelblinde Dosisfindungsstudie mit 299 an einem mittelschweren bis schweren M. Crohn leidenden Patienten zeigte, dass durch die Induktionsbehandlung mit dem gegen den Tumornekrosefaktor- $\alpha$  gerichteten rein humanen Antikörper Adalimumab im Vergleich zu Placebo nach 4 Wochen bei einem signifikant größeren Anteil der Patienten eine klinische Remission erzielt wurde [54]. Als weiterer immunologischer Ansatz wurde in der klinischen Studie ENACT-1 die Wirksamkeit der Induktionstherapie mit dem gegen das  $\alpha$ -4-Integrin gerichteten humanisierten Antikörper Natalizumab an 905 M.-Crohn-Patienten untersucht: Er bewirkte nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen im Vergleich zum Placebo bei einem größeren Anteil der Patienten einen deutlichen Rückgang der Krankheitsaktivität bzw. eine Remission. Die im Rahmen der zweiten Studie ENACT-2 bei den 339 Patienten, die auf die Induktionsbehandlung angesprochen hatten, randomisiert durchgeführte Erhaltungstherapie mit Natalizumab ergab nach einer Nachbeobachtungsdauer von 36 Wochen im Vergleich zu Placebo bei einem signifikant größeren Anteil der Patienten eine partielle oder komplette Remission [55].

Zur Behandlung der Colitis ulcerosa zeigte eine doppelblinde Multicenterstudie an 181 Patienten, dass mit einem gegen das  $\alpha$ -4-beta-7-Integrin gerichteten humanisierten Antikörper bei einem signifikant größeren Anteil der Patienten eine klinische Remission erreicht wird als

mit Placebo [56]. Außerdem führte die Induktionstherapie mit 5 bzw. 10 mg/kg Körpergewicht Infliximab in den beiden doppelblinden Multicenterstudien ACT-1 und ACT-2, an denen je 364 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa teilnahmen, im Vergleich zu Placebo nach 8 Wochen bei einem signifikant größeren Patientenanteil zu einem deutlichen Rückgang der Krankheitsaktivität oder zu einer Remission bzw. zu einer Heilung der Mukosaläsionen. Unter der anschließenden Erhaltungstherapie mit Infliximab war der Anteil der Patienten, die auf die Behandlung angesprochen oder eine klinische Remission oder eine Heilung der Mukosaläsionen erfahren hatten, nach einer Nachbeobachtungsdauer von 30 bzw. 54 Wochen signifikant höher als in der Placebogruppe [5z].

*Prof. Dr. med. Gerd A. Kullak-Ublick*

### Korrespondierender Autor

**Prof. Dr. M. Fried**

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Rämistraße 100, 8091 Zürich  
 michael.fried@usz.ch

**Das Literaturverzeichnis ...**

... finden Sie in der elektronischen Version dieses Beitrags unter [www.DerGastroenterologe.springer.de](http://www.DerGastroenterologe.springer.de)

### Ernährung und Krebs

**Risiko für Krebserkrankungen des oberen Verdauungs- und Respirationstraktes wird durch Obst- und Gemüseverzehr reduziert**

Insgesamt 11% aller Krebsneuerkrankungen sind auf Tumore von Mund, Rachen, Kehlkopf und Speiseröhre zurückzuführen. In einer Europäischen prospektiven Studie zu Krebs und Ernährung (EPIC) wurden nun die Zusammenhänge zwischen diesen Krebsarten und dem Konsum von Obst und Gemüse untersucht.

Die EPIC-Wissenschaftler analysierten Daten von 130.633 Männern und 215.271 Frauen, die im Rahmen der Studie von 1992 bis 1998 Auskunft über ihre Ernährungsgewohnheiten und Lebensumstände gegeben hatten. Die Ergebnisse zeigen, dass das Risiko für die betrachteten Krebsarten pro 80 Gramm täglich verzehrtem Obst und Gemüse bei Männern um 12% und bei Frauen um 4% sinkt. Dabei besteht eine Risikobeziehung anscheinend nur bis zu einem „Schwellenwert“ von etwa 300 Gramm pro Tag. Das heißt, wer bereits mehr als 300 Gramm verzehrt, kann durch eine Verzehrsmengenerhöhung sein Erkrankungsrisiko vermutlich nicht noch weiter senken.

Die Tatsache, dass eher Männer als Frauen von einem solchen Ernährungsverhalten profitieren, könnte u. a. darauf zurückzuführen sein, dass Männer meist weniger Obst und Gemüse verzehren als Frauen und die Risikoabsenkung eben besonders bei Personen mit geringem Konsum (weniger als 300 Gramm/Tag) zum tragen kommt.

Weitere Informationen bietet der Originalartikel: Boeing H et al. (2006) Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. *Cancer Causes and Control* 17:957–69.

*Quelle: Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, [www.dife.de](http://www.dife.de)*

### Medikamente im Handgepäck?

Chronisch Kranke aber auch Kontaktlinsen-träger sollten derzeit bei einer geplanten Flugreise unbedingt die Frage klären, ob sie ihre Medikamente oder Pflegemittel im Handgepäck mit an Bord nehmen können. Insbesondere für Reisende, die auf flüssige Medikamente, wie Insulin für Diabetiker, dringend angewiesen sind, kann es Probleme geben.

Das Centrum für Reisemedizin (CRM) rät Betroffenen, sich bei der Buchung und ggf. auch einen Tag vor der Abreise am Flughafen nach der aktuellen Handhabung zu erkundigen. Wichtig ist außerdem, dass der Reisende von seinem Arzt umfassend über die Bedeutung des betreffenden Mittels für die eigene Gesundheit aufgeklärt wird. Dabei sollten alle reisebezogenen Umstände berücksichtigt werden, wie beispielsweise die Flugdauer, Zeitverschiebung und Wiederbeschaffung am Zielort.

Zurzeit gibt es keine detaillierten Bestimmungen, welche Gegenstände im Handgepäck nicht mitgeführt werden dürfen. Die Entscheidung hierüber treffen die zuständigen Behörden und im Einzelfall letztlich die örtlichen Sicherheitsorgane. Deren Praktiken können sich jedoch je nach aktueller Situation jederzeit ändern. Das betrifft prinzipiell auch Medikamente. Das CRM rät Reisenden grundsätzlich ihre dringend benötigten Medikamente in doppelter Ration mitzunehmen und diese auf verschiedene Gepäckstücke zu verteilen, um auch für den Fall, dass eine Tasche abhanden kommt, noch ausreichend versorgt zu sein. Weitere Informationen und Adressen von reisemedizinischen Beratungsstellen gibt es im Internet unter [www.crm.de](http://www.crm.de) und [www.travelmed.de](http://www.travelmed.de).

*Quelle: Centrum für Reisemedizin Düsseldorf, [www.crm.de](http://www.crm.de)*