

WISSEN AKTUELL

KlinFor Update 2016 – Teil 3

Fortbildungsveranstaltung für die Praxis

Von der erfolgreichen St.Galler-Fortbildung KlinFor, die sich 2016 mit dem Update-Konzept eine neue Form gegeben hat, wird nachfolgend der Vortrag «Gastroenterologie, Endoskopie und Hepatologie» von Prof. Dr. med. Stephan Brand resümiert.

Intestinales Mikrobiom

Es wird angenommen, dass das intestinale Mikrobiom mit seinen 10^{14} Keimen zahlreicher als die Zellen seines Wirtes (10^{13}) ist, obwohl eine neuere Arbeit mit ca. 3×10^{13} Zellen sowohl für den humanen Wirt als auch sein Mikrobiom einen annähernden «Gleichstand» ermittelt hat (Sender R et al. PLoS Biol. 2016 Aug 19;14(8):e1002533.). Das intestinale Mikrobiom hat sich als Schaltstelle für multiple Erkrankungen erwiesen (u.a. IBD, Infektionen mit pathogenen Keimen wie Clostridium difficile, Reizdarm, Adipositas, NASH, Diabetes Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen, multiple Sklerose, Autismus). Im Falle der IBD stellt sich die Frage nach dem «Huhn-Ei-Problem» oder anders formuliert «Wer war zuerst da?», d.h. lösen Mikrobiota IBD aus oder verändern sich Mikrobiota bei IBD? Vieles spricht für die erste Hypothese: Das IBD-Mikrobiom weist eine geringere Diversität und eine erhöhte Anzahl an Darmwand-adhärenenten Bakterien auf. Kaiserschnitt erhöht für das Kind das Krankheitsrisiko für IBD, Neurodermitis und Allergien. Ein Mikrobiota-Transfer von Vaginalflüssigkeit kann nach Kaiserschnitt das Mikrobiom des Neugeborenen wieder normalisieren (Dominguez-Bello MG et al. Nature Medicine 2016;22:250). Seltener Infektionen im Kindesalter und die Verbesserung der Hygiene-Standards in der westlichen



**Prof. Dr. med.
Stephan Brand**

Welt (z.B. Abnahme von Infektionen und Zunahme an Haushalten mit Kühlschrank) erhöhen das Risiko für IBD und Autoimmunerkrankungen. Aus diesen Beobachtungen resultieren die Versuche, eine IBD mit Stuhltransplantation zu behandeln, allerdings mit bisher widersprüchlichen Ergebnissen, ganz im Gegensatz zum erfolgreichen Einsatz des fäkalen Mikrobiota-Transfers bei Clostridium difficile-Infektionen. Dabei hat sich eingefrorener Stuhl in Kapselform als gleich effektiv erwiesen wie frischer Stuhl, was die Patienten-Akzeptanz dieser eher «archaischen» Therapiemethode verbessern könnte (Lee Ch et al. JAMA 2016;315:142). Zusammenfassend hält der Referent fest, dass Hausärzte der «Gatekeeper des Mikrobioms» für alle Generationen sind, d.h. z.B. beim Fetus einen Kaiserschnitt nur bei entsprechender Indikation, beim Kleinkind keine übertriebene Hygiene («Spielen im Dreck»), beim Kind bis zum Erwachsenen eine richtige Indikationsstellung für Antibiotika und insbesondere im Alter beim Versagen der konventionellen Antibiotika-Therapie eine Fäkaltransplantation bei Clostridium difficile-Infektionen erwägen.

Pathogenese-basierte IBD-Medikamente

Die bisherige IBD-Therapie basiert auf 5-ASA beim akutem Schub und als Erhaltungstherapie bei leichter Colitis ulcerosa, auf Kortikosteroiden im akuten IBD-Schub, Azathioprin und 6-Mercaptopurin zur Erhaltungstherapie bei mittlerer und schwerer IBD und Anti-TNF-Antikörpern beim akutem Schub und der Erhaltungstherapie bei mittlerer und schwerer IBD. Die Erkenntnis, dass einer IBD ein dysreguliertes Immunsystem zu Grunde liegt, legt nahe, gezielt in die Imbalance von Zytokinen einzugreifen. Dem Übergewicht des pro-inflammatorischen TNF- α steht oft eine Herabregulierung des anti-inflammatorischen TGF- β gegenüber. Beim M. Crohn führt z.B. ein verstärktes SMAD7 zu einer Beein-

trächtigung des TGF- β Signaling. Mongersen, ein orales SMAD7-Antisense-Oligonukleotid korrigierte dies in einer Phase-II-Studie und führte in 55–65% zu einer Remission des M. Crohn (Monteleone G. et al.: NEJM 2015;372:1104). Th17-Zellen verstärken die TNF- α -vermittelte Expression von Chemokinen, welche die Migration von Leukozyten in die Darmwand begünstigen. Ein neues Medikament, Vedolizumab, hemmt die Leukozytenmigration aus den Blutgefässen, indem es als humanisierter monoklonaler Antikörper selektiv $\alpha 4\beta 7$ -Integrin blockiert und damit die zur Migration notwendige Interaktion mit dem Endothel-exprimierten Rezeptor MAdCAM-1 verhindert. Die volle Vedolizumab-Wirkung dauert meist einige Wochen; Vedolizumab ist sowohl bei M. Crohn wie auch bei der Colitis ulcerosa effektiv und sicher, da $\alpha 4\beta 7$ -Integrin vor allem im Darm exprimiert wird. Die Zytokine Interleukin (IL)-12 und IL-23 spielen eine bedeutende Rolle bei der Th17-Zell-Differenzierung. Dementsprechend wurde ein humaner monoklonaler Antikörper, Ustekinumab, gegen diese beiden Interleukine entwickelt, welcher sich beim M. Crohn und der Psoriasis als therapeutisch wirksam erweist. Ustekinumab ist in der Schweiz für die Psoriasis zugelassen und die Zulassung für den Morbus Crohn steht unmittelbar bevor. Ein Teil der Crohn-Patienten entwickelt unter Anti-TNF- α -Antikörpern eine Psoriasis; dies stellt aufgrund der positiven Wirkung auf die Psoriasis und den Morbus Crohn eine exzellente Indikation für eine Ustekinumab-Therapie dar.

Neue Blutstillungs- und Resektionstechniken in der Endoskopie

Eine restriktive Transfusionsstrategie (= Transfusion bei < 7 gdl) bei akuter oberer gastrointestinaler Blutung verbesserte in einer Studie das Überleben gegenüber einer liberaleren Transfusionsstrategie (= Transfusion bei < 9 g/dl) signifikant (Villanueva C et al. N Engl J Med. 2013). Erfreulicherweise sind Antagonisten für die neuen oralen Antikoagulantien in Sicht, das Antidot zu Dabigatran, Idarucizumab (Praxbind®) ist bereits zugelassen, das Antidot gegen die Faktor Xa-Inhibitoren Andexanet α steht kurz vor der Einführung. Für den Endoskopiker hat sich der Hämospray, ein Mineralpuder mit hämostatischen Eigenschaften als effektiv erwiesen, es ist nicht-allergen, nicht-toxisch, enthält keine Tierproteine und wurde ursprünglich vom Militär zur topischen Blutstillung auf dem Schlachtfeld entwickelt. Im KSSG wird es zur Blutstillung und z.T. prophylaktisch nach grossen Polypektomien angewendet. Auch der grosse Over the scope-Clip (OTSC-Clip) erweist sich als hilfreich, sowohl als effektive Methode zur Blutstillung wie auch im Rahmen des Managements von Perforationen, Fisteln und Anastomosenproblemen. Die endoskopischen Resektionstechniken der Mukosaresektion und der Submukosadisektion sind um die Methode der endoskopischen Vollwandresektion ergänzt worden, die ebenfalls am KSSG eingesetzt wird.

Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion

Sie ist die häufigste Blut-übertragene virale Infektion in der Schweiz. 70 000 bis 100 000 Personen oder rund 1% der Bevölkerung leben mit einer chronischen HCV-Infektion, davon wissen nur 50% der Infizierten, dass sie HCV-infiziert sind. HCV ist die häufigste Ursache für Zirrhose, HCC und Lebertransplantation in der westlichen Welt, Tendenz steigend! Dem Hausarzt kommt im Zusammenhang mit dem korrekten HCV-Screening eine wichtige Funktion zu. Die Therapie der HCV ist eine grosse Erfolgsgeschichte. Insbesondere 2015 ist es zum Durchbruch der Interferon-freien, exzellent verträglichen Therapie mit Heilungsraten von über 90% gekommen, allerdings mit der Problematik eines extrem hohen Medikamentenpreises mit Therapiekosten um Fr. 45 000 und mehr für eine 12-wöchige Behandlung. Die Kombinationstherapie mit Sofosbuvir und Velpatasvir (Epclusa®) hat eine exzellente Wirkung bei allen HCV-Genotypen (Feld JJ et al. N Engl J Med. 2015 Dec 31;373(27):2599-607) und ist von der Swissmedic per 2.10.2016 zugelassen. Die neuen antiviralen Therapien sind auch wirksam bei Leberzirrhose und führen nach ausgeheilter Hepatitis C zu einer Regression der Fibrose, zu verbessertem Überleben, Reduktion von Leberversagen, reduzierter Notwendigkeit einer Lebertransplantation und Risikoerniedrigung für ein hepatozelluläres Karzinom. Trotzdem wird die Welle von HCV-Komplikationen noch bis in die 2030er Jahre anhalten.

Nichtalkoholische Fettleber

Eine andere Dynamik zeigt insbesondere die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH), welche im Rahmen der steigenden Prävalenz an Übergewicht und Diabetes Typ 2 in den kommenden Jahren massiv zunehmen wird, mit entsprechender Zunahme der Kandidaten für eine Lebertransplantation und von Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom. Die Behandlung basiert heute primär auf Lifestyle-Modifikationen (wie z.B. Gewichtsabnahme, verstärkte körperliche Bewegung und gesunde Ernährung) sowie gegebenenfalls bariatrischer Chirurgie bei extremer Adipositas. Ein neuer «Stern am Himmel» könnte hier Obeticholsäure sein, ein selektiver Farnesoid X-Rezeptor (FXR)-Agonist, welcher – von der Chenodesoxycholsäure abgeleitet – FXR 100 mal stärker als Chenodesoxycholsäure aktiviert und damit die Hepatozyten gegen Gallensäuren-Toxizität schützt. Zudem wirkt FXR antiinflammatorisch und antifibrotisch. In Studien führte Obeticholsäure zu einer Verbesserung der histologischen Veränderung der NASH (Neuschwander-Tetri BA et al.: Lancet 2015;385:956) und erwies sich auch bei der Behandlung der primären biliären Cholangitis (früher primäre biliäre Zirrhose) als wirksam (Nevens F et al.: NEJM 2016;375:631).

▼ Dr. med. Hans Kaspar Schulthess, Zürich

Quelle: KlinFor Update, 27. Oktober 2016, St. Gallen