

Endoskopie des Dünndarms

Der Dünndarm kann heute mit endoskopischen und radiologischen Methoden nicht-invasiv untersucht werden. Er ist darüber hinaus endoskopischen Therapieverfahren zugänglich [25]. Damit rückt ein Organ in das Blickfeld, das auf vielfältige Weise zu Erkrankungen führen kann: Bei der mittleren intestinalen Blutung, dem M. Crohn des Dünndarms und der komplizierten glutensensitiven Enteropathie (Sprue) ermöglicht häufig erst eine endoskopische Untersuchung des Dünndarms die richtungweisende diagnostische Aussage. Darüber hinaus können selteneren Erkrankungen wie hamartöse oder karzinomatöse Tumore, Metastasen, Divertikel, Gefäßmissbildungen und Nebenwirkungen therapeutischer Verfahren bzw. von Medikamenten den Dünndarm betreffen.

Methodik

Für die vorliegende Arbeit wurden in PubMed (www.pubmed.gov) mit den Begriffen und MeSH (medical subject heading)-Termini
 ▶ „Capsule Endoscopy“,
 ▶ „Video capsule endoscopy“,
 ▶ „Wireless capsule endoscopy“,
 ▶ „Capsule endoscopes“,
 ▶ „Video capsule endoscopes“,
 ▶ „Endoscopic capsule“,
 ▶ „Double balloon enteroscopy“,
 ▶ „Push and pull enteroscopy“,
 ▶ „Intraoperative enteroscopy“,
 ▶ „Small bowel endoscopy“,
 ▶ „Small bowel enteroscopy“
 kontrollierte Studien der Jahre 2000–2007 (Stand: Dez. 2007) ausgewählt, die aussagekräftige Ergebnisse zu den genannten Themen beigetragen haben.

Geschichtlicher Hintergrund

Frühe Verfahren einer kompletten endoskopischen Untersuchung des Dünndarms fanden keine breite Akzeptanz. Der Aufwand bei der Sondenenteroskopie schränkte den Einsatz der Methode auf weltweit wenige Zentren ein. Die Push-Enteroskopie fand eine größere Verbreitung und wird auch heute angewandt, allerdings ist damit nur ein (kleiner) Teil des Dünndarms einsehbar [8]. Früher war daher lediglich mit der intraoperativen Enteroskopie (IOE) in ausgewählten Fällen der ganze Dünndarm einzusehen [26]. Mit der Kapselendoskopie (KE) ist erstmals auf revolutionär einfache Weise eine endoskopische Untersuchung des gesamten Dünndarms möglich [25]. Die komfortable Anwendung der Methode geht allerdings mit dem Fehlen einer therapeutischen bzw. interventionellen Möglichkeit einher. Diese Optionen wiederum bietet die Doppelballon- (DBE) oder „Push-and-Pull“-Entero-

skopie [53], wobei der zeitliche und personelle Aufwand gegenüber der Kapselendoskopie größer ist (Tab. 1). Mittlerweile sind Kapselendoskopie-Systeme von mehreren Anbietern kommerziell verfügbar (PillCam, Given Imaging, Yoqneam, Israel, <http://www.givenimaging.com/>; EndoCapsule, Olympus Europe GmbH, Hamburg, Deutschland, <http://www.olympus-europa.com/endoscopy/>; OMOM, Chongqing Jinshan Science, Beijing, China, <http://www.cqjs.net/>; MiroCam, IntroMedic, Seoul, Korea, <http://www.intromedic.com/>). Die Ballon-Technik wird aktuell von zwei Firmen angeboten (Fujinon Europe GmbH, Willich, Deutschland, <http://www.fujinon.de/en/medical-products/>; Olympus Europe GmbH, Hamburg, Deutschland).

Konsensus und Leitlinien

Die Fachgesellschaften ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) und DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) bezogen bereits 2002 zur Methode Stellung [20, 41]. Diese Standortbestimmungen wurden in der Folge erneuert [36, 40] und durch Hinweise zur Befähigung in der Durchführung der Technik [15] ergänzt. Eine aktuelle Leitlinie wurde kürzlich unter Leitung der British Society of Gastroenterology veröffentlicht [45]. Darüber hinaus haben sich Konsensusprozesse etabliert, die auf Expertenmeinung basieren und durch Hersteller gefördert werden [35, 47].

Vorbereitung des Patienten vor einer Dünndarmendoskopie

Während die konventionellen Endoskope über Spül- und Absaugtechniken verfügen, kann auf die Sicht bei der KE nicht direkt Einfluss genom-



Abb. 1 Angiectasia im Dünndarm als Blutungsquelle einer mittleren intestinalen Blutung. Nachgewiesen durch die Kapselendoskopie (a) und bestätigt in der Doppel-Ballon-Enteroskopie (b). Therapie mittels Argon-Plasma-Koagulation (APC) in gleicher Sitzung mittels Doppel-Ballon-Enteroskopie (c).

men werden. Deshalb sind Vorbereitungsprotokolle entwickelt worden, um eine verbesserte Sicht und eine höhere diagnostische Ausbeute zu erreichen. Zur DBE auf analem Zugangsweg ist darüber hinaus eine Präparation ähnlich wie vor einer Koloskopie nötig.

Spüllösung, Entschäumer und Prokinetika

Mit einer oralen Darmlavage kann der Anteil der eingesehenen Dünndarmmukosa wie auch die diagnostische Ausbeute verbessert werden. Zum Einsatz kommen Polyethylenglykol- [55] oder Natrium-Phosphatbasierte Lösungen. Die Gabe von 1–2 l Spüllösung fraktioniert am Vorabend und am Morgen des Untersuchungstages scheint dabei entscheidend zu sein, damit Gallenflüssigkeit, die über Nacht sezerniert wurde, am Morgen nicht die Sicht behindert. Mit Simethicon werden signifikant bessere Sichtverhältnisse erzielt [3], so dass die Gabe von 80 mg Simethicon etwa 20 min vor Einnahme der Kapsel empfohlen werden kann. Metoclopramid scheint die Rate an kompletten Dünndarmuntersuchungen signifikant zu erhöhen, einhergehend mit einer kürzeren Verweildauer der Kapsel im Magen, die Evidenz hierfür ist allerdings schwächer [43]. Mit Erythromycin hingegen wurde lediglich eine kürzere Magenverweilzeit, aber keine Erhöhung des Anteils kompletter Untersuchungen erreicht [10].

Diagnostik und Therapie der mittleren gastrointestinalen Blutung

Die Dünndarmendoskopie stellt derzeit die sensitivste Methode zum Nachweis einer Blutungsquelle im mittleren Intestinum – also einer Läsion zwischen Treitzschem Band und der Ileozökalklappe – dar [54, 49]. Im Vergleich mit der IOE wird eine über 90 %ige Sensitivität erreicht [23]. Als häufigste Ursache werden Angiectasien gefunden (ca. 40 % der Fälle; Abb. 1), weitere Ursachen sind Ulcera oder Erosionen bei NSAR-

Gebrauch (ca. 15 %), Tumore und Metastasen (ca. 5 %), der M. Crohn des Dünndarms (2 %), das Meckelsche oder andere Dünndarm-Divertikel, Dünndarmvarizen oder andere Ursachen.

Bei einer intestinalen Blutung sollte der Dünndarmendoskopie immer eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) und Koloskopie (bidirektionale Endoskopie) zum Ausschluss einer Blutungsquelle im oberen und unteren Intestinum vorausgehen. Dabei scheint es nicht vermeidbar zu sein, dass Läsionen übersehen werden, und die Wiederholung dieser Untersuchungen kann primär nicht entdeckte Befunde in bis zu 15 % aufspüren [5]. Die optimale Sequenz von KE und DBE bei einer vermuteten Blutungsquelle im Dünndarm ist bisher nicht eindeutig definiert. Häufig wird primär die KE wegen der einfachen Handhabbarkeit und der guten Sensitivität zur Therapieplanung eingesetzt. Damit ist eine diagnostisch und therapeutisch relevante Aussage in etwa zwei Dritteln der Fälle möglich, und ein negativer Befund macht eine Rezidivblutung unwahrscheinlich [38]. Bei einer schweren und persistierenden Blutung mag allerdings die sofortige DBE schneller zum diagnostischen und therapeutischen Ziel führen [47] (Tab. 2). Eine häufige klinische Situation stellt die Eisenmangelanämie dar: Bei prämenopausalen Frauen tritt diese in bis zu 5 % auf; sie ist aber auch bei Männern (unter 1 %) nicht selten. Mögliche Ursachen sind neben intestinalem oder extraintestinalem Blutverlust auch Resorptionsstörungen, u. a. bei der glutensensitiven Enteropathie (Sprue). Mit der bidirektionalen Endoskopie wird in bis zu zwei Dritteln der Fälle eine Ursache gefunden. Die KE hat einen Stellenwert früh in der Abklärung, wenn eine Blutungsquelle von Gastroskopie und Koloskopie nicht gefunden wurde [35]. Bei diesen Patienten kann dann eine Diagnose in bis zu 50 % der Fälle erwartet werden [6].

Therapeutische Endoskopie bei der mittleren intestinalen Blutung

Als häufigste Blutungsquelle im Dünndarm stellt die Angiectasia eine therapeutische Herausforderung dar, da medikamentöse Maßnahmen nur eingeschränkt greifen [28]. Daher wird heute häufig die Argon-Plasma-Koagulation zur Behandlung blutender Angiectasien und zur Prophylaxe einer Rezidivblutung eingesetzt [31]. Eine Injektionsbehandlung oder eine Polypektomie kann in Einzelfällen Blutungen stoppen [33].

Entzündliche Darmerkrankungen

Die endoskopischen Befunde einer entzündlichen Dünndarmerkrankung sind nicht pathognomonisch. Es lassen sich zwar Hinweise auf die Genese ableiten – beispielsweise können zirkuläre, web-artige Ulzera auf eine NSAR-induzierte Enteropathie hindeuten (Abb. 2) und längsgestellte, fissurale Ulzera und Aphten weisen auf einen M. Crohn hin (Abb. 3) – eine ausreichende Spezifität der Befunde für eine Diagnose ist aber nicht gegeben.

Morbus Crohn

Im Vergleich zu den radiologischen Methoden zeigt die Dünndarmendoskopie eine höhere Nachweisgenauigkeit von Crohn-Läsionen. Es wurde ein Zugewinn an diagnostischer Information durch die KE in 40 % (im Vergleich zur Dünndarm-Radiografie), 38 % (Computertomografie), 22 % (Magnetresonanztomografie), bzw. 15 % (Ileo-Koloskopie) beschrieben [50]. Die Nachweisgenauigkeit wird erhöht, wenn eine NSAR-Einnahme und eine Sprue ausgeschlossen ist und definierte bildmorphologische Kriterien verwendet werden [4] (Tab. 3). Das postoperative Rezidiv wird auch mit der KE erkannt [9]. Bei der nichtklassifizierbaren Kolitis kann die Beteiligung des Dünndarms der entscheidende Hinweis auf einen M. Crohn sein. Die KE erscheint insbesondere bei Planung einer Kolekto-

Tab. 1 Vergleich endoskopischer Techniken zur Untersuchung des Dünndarms.

	Intraoperative Enteroskopie	Push-Enteroskopie	Kapselendoskopie	Ballon-Enteroskopie
Klinischer Einsatz seit	1970er (1950er)	1980er	2001	2003
Hersteller	Diverse Endoskope u. Hersteller	Fujinon, Olympus, Pentax, u. a.	Given Imaging, Olympus, u. a.	Fujinon, Olympus
Länge / Durchmesser	≈ 2500 mm/≈ 11 mm	≈ 2500 mm/≈ 11 mm	z. B. 26 mm/11 mm	2300 mm/8,5–9,4 mm
Sichtbereich	gesamter Dünndarm	oberes Jejunum	ges. Dünndarm in 80–90%	ges. Dünndarm in max. 80%
Interventionsmöglichkeit/Biopsie	+	+	–	+
Steuerbarkeit	+	+	–	+
Zugangsweg	oral, anal, via Inzision	oral	oral	oral oder anal
Sedierung	Intubationsnarkose	Analgesiedierung	keine	Analgesiedierung
Aufwand / Belastung	groß	mittel	gering	mittel
Potenzielle Komplikationen	Ileus, Naht-Insuffizienz, Narkosekomplikationen	Perforation (< 1%)	Retention (ca. 2,5%, je nach Indikation), Aspiration	Pankreatitis (< 1%), Perforation (< 1%)

Tab. 2 Doppelballon-Enteroskopie (DBE) vs. Kapselendoskopie (KE) bei der mittleren intestinalen Blutung in der Anwendungssequenz KE => DBE.

Studie	Fujimori 2007 [18]	Kaffes 2007 [29]	Hadithi 2006 [22]	Gay 2006 [19]	Nakamura 2006 [37]
Patienten (n)	45	60	35	164	32
Pos. Befund in KE	18/45	60/60	28/35	100/160	19/32
Pos. Befund in DBE	18/36	57/60	21/35, p=0,01 vs. KE	39/42	12/28
Diagnostischer Zugewinn (n)	DBE: +2	DBE: +5	KE: +7	DBE: +5	KE: +8 DBE: +3
Therapeutischer Einsatz der DBE	9 (25%)	34 (57%)	21 (60%)	11 (26%)	3 (11%)

mie oder bei Symptomen nach Kolektomie sinnvoll. Eine Biopsieentnahme ist für wichtige Differentialdiagnosen nötig, hierzu kann die DBE dienen, außerdem können Strikturen mit anhaltendem Erfolg dilatiert werden [48].

Besonderes Interesse wird Patienten zuteil, die wiederholt eine diagnostische „Abklärung“ von abdominalen Beschwerden erfahren haben, ein wegweisender Befund aber nicht erhoben wurde. Prädiktoren für einen Dünndarm-Befund sind hier: erhöhte Inflammationsmarker [32], Durchfälle [16] und ein Gewichtsverlust [44]. Eine Untersuchung des Dünndarms kann in diesen Fällen Befunde in 6–25 % erbringen.

NSAR

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sind eine relevante Ursache für die mittlere intestinale Blutung, es können sich Ulzerationen und Erosionen (häufig als „mucosal breaks“ zusammengefasst) ausbilden. Ferner können Durchfälle, ein Eiweißverlustsyndrom und Bauchschmerzen auftreten, eine seltene Spätkomplikation sind Strikturen oder Diaphragmata. COX₂-Hemmer scheinen seltener als klassische NSAR intestinale Schäden auszulösen [24]. Allerdings sind „mucosal breaks“ auch bei asymptomatischen Personen in über 10 % nachweisbar [21]. Damit wird unterstrichen, dass der endoskopische Befund zwar sensitiv, aber nicht spezifisch ist.

Sprue

Die Diagnose der glutensensitiven Enteropathie (Sprue) kann durch die Dünndarmendoskopie in fortgeschrittenen Stadien mit einer ausgeprägten Zottenatrophie in über 90 % gestellt werden [39]. Die Histologie und die Serologie können dennoch nicht ersetzt werden, da die Endoskopie in weniger ausgeprägten Stadien unzuverlässig ist. Die wichtigste Indikation für die Dünndarmendoskopie bei Patienten mit Sprue ist die Suche nach Komplikationen der Erkrankung (fortgesetzter Blutverlust oder Eisenmangelanämie, Schmerzen, Neoplasien) und bei der refraktären Sprue zu sehen, wenn ein Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom ausgeschlossen werden muss [14]. Hierbei ist neben der Bildgebung die Histologie entscheidend.

Tumore und Metastasen

Tumore des Dünndarms sind vergleichsweise selten und werden in unkontrollierten KE-Serien in 5–10 % beobachtet. In ca. 80 % werden sie mit einer intestinalen Blutung oder einer Obstruktion symptomatisch. In einer Serie mit 562 KE waren Adenokarzinome (1,4 %), Karzinome (1,8 %), gastrointestinale Stromatumore (GIST, 0,7 %; Abb. 4) und Lymphome (0,9 %) gefunden worden, dabei waren 13 % dieser Patienten unter 50 Jahre alt [13]. Befunde, die in der KE erhoben werden, sind mit der DBE einer Biopsie zugänglich, bei starkem Verdacht und klarer Indikation (wie Blutung oder Obstruktion) kann auch

Glossar

CT = Computertomografie
DBE = Doppelballonenteroskopie
IOE = Intraoperative Enteroskopie
KE = Kapselendoskopie
MRT = Magnetresonanztomografie
NSAR = Nicht-steroidale Antirheumatika
ÖGD = Ösophagogastrroduodenoskopie

direkt eine Resektion erfolgen. Eine Schnittbildmethode wird zuvor stets zur Diagnostik des extraluminalen Befalls durchgeführt [27].

Polyposis-Syndrome

Die Polyposis-Syndrome stellen heute eine wichtige Indikation für die Dünndarmendoskopie dar. Beim Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS; Abb. 5) besteht bei großen Polypen ein hohes Risiko für das Auftreten einer Obstruktion, weshalb bisher ein Enteroklysma nach Sellink in zweijährlichen Abständen empfohlen worden

werden. Zum Ausschluss einer intestinalen Beteiligung bei Systemerkrankungen (Vaskulitiden, Kollagenosen) liegen bisher keine Untersuchungen vor. Ob eine Dünndarmdiagnostik immer beim intestinalen Lymphom erfolgen soll, ist aktuell nicht geklärt; eine Ausdehnungsdiagnostik scheint jedenfalls möglich und in vielen Fällen sinnvoll [17].

Limitationen und Komplikationen

Komplikationen der KE sind selten. Die Retention der Kapsel als nicht gewünschtes Ereignis kam bei gesun-

Hyperamylasämie in etwa der Hälfte der Patienten [30] tritt eine Pankreatitis in bis zu 1 % der Fälle auf [34]. Eine Perforation kommt bei der Resektion von Polypen oder der Behandlung von Strikturen in bis zu 5 % vor [29].

Ausblick

Neue endoskopische Methoden treten in Konkurrenz mit den bereits etablierten Techniken KE und DBE. Ein Monoballon-Enteroskopie-System (Olympus Europe, Hamburg, Deutschland) soll die Prozedur ver-

geführt. Für die DBE wurden neue Geräte mit größerem Arbeitskanal, digitale („high definition“) Bildübertragung inklusive Farbmodulation entwickelt. Die Zukunft könnte steuerbare Kapseln bringen, die Auswertung könnte zunehmend automatisiert erfolgen, und ein „one-stop-shopping“ des gesamten Gastrointestinaltraktes mit einer langlebigen, doppelköpfigen Kapsel erscheint zeitnah möglich.

Fazit

Die Kapselendoskopie steht mit hoher Genauigkeit für die Abklärung der mittleren intestinalen Blutung, den M. Crohn des Dünndarms und bei einer Reihe von weiteren Dünndarmerkrankungen wie die Überwachung beim Peutz-Jeghers-Syndrom als nicht-invasive Technik zur Verfügung. Die Ballon-Enteroskopie ergänzt diese Methode bei gezielter Fragestellung zur weiteren histologischen Abklärung oder nicht-chirurgischen Therapie. Mit der modernen radiologischen Schnittbildtechnik ergänzen sich die endoskopischen Methoden komplementär und stellen so ein hocheffizientes diagnostisches Repertoire im Management von Dünndarmerkrankungen dar.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie für Vortragstätigkeit Honorare (alle drei Autoren) und in zwei Fällen (JGA, MK) für Forschungstätigkeit Unterstützung von Herstellern erhalten haben, deren Produkte im Zusammenhang mit der Publikation stehen (Given Imaging, Olympus).

Widmung: Dieser Beitrag ist Herrn Prof. Dr. Friedrich Hagenmüller zum 60. Geburtstag gewidmet.

J. G. Albert¹ F. Wiedbrauck² M. Keuchel³
¹Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
²Allgemeines Krankenhaus Celle, Klinik für Gastroenterologie, Celle
³Asklepios Klinik Altona, 1. Medizinische Abteilung, Hamburg

Korrespondenz

Dr. med. Jörg G. Albert
Universitäts- und Poliklinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Straße 40
06097 Halle (Saale)
Tel. 0345/557-2661
Fax 0345/557-2253
eMail joerg.albert@medizin.uni-halle.de

Die Literatur zum Artikel finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDI aktuell.

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 1136–1141. Alle Rechte vorbehalten.

Tab. 3 Exemplarische Ergebnisse im Methodenvergleich mit der Kapselendoskopie (KE) bei M. Crohn des Dünndarms (MRT – Magnetresonanztomografie, CT – Computertomografie); * ein falsch positiver Befund.

Vergleichsmethode	Push-Enteroskopie vs. KE [12] n = 45			MRT vs. KE [4] n = 53		CT vs. KE [52] n = 56		
	Enteroskopie	Enteroklysma	KE	MRT	Enteroklysma	KE	CT	KE
Befunde	7% (3/43)	14% (5/36)*	49% (21/43)	78% (21/27)	26% (7/27)	93% (25/27)	29% (12/41)	61% (25/41)
KE nicht möglich (Verdacht auf Stenose)	5% (2/43)			27% (14/52)			27% (15/56)	



Abb. 2 NSAR-Enteropathie mit zirkulären, web-artigen Ulcera der Dünndarmmukosa.

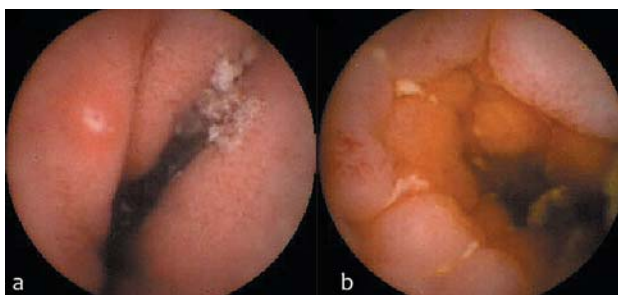


Abb. 3 M. Crohn des Dünndarms mit Aphthe (a) und längsgestellten fissuralen Ulzerationen (b).

war. Die KE ist eine sensitivere Alternative, die zudem ohne Strahlenbelastung auskommt [42]. Bei entsprechender Größe der Polypen kann die Abtragung dann mittels DBE erfolgen. Auch bei der Familiären Adenomatösen Polyposis besteht ein erhöhtes Entartungsrisiko von Dünndarmpolypen, vorwiegend des Duodenum bzw. der Papille. Neben der obligaten Seitblick-Duodenoskopie erscheint eine Überwachung mit der KE bei Patienten mit großen, zahlreichen und dysplastisch veränderten Polypen im Duodenum (Spigelman-Klassifikation III und IV [46]) sinnvoll. In früheren Stadien sind klinisch bedeutende Dünndarmpolypen wahrscheinlich zu selten.

Mögliche zukünftige Einsatzgebiete der Dünndarmendoskopie

Neue Indikationen der Dünndarmendoskopie zeichnen sich ab. Bei Patienten mit Malignem Melanom könnte ein Screening auf Dünndarm-Metastasen unter bestimmten Voraussetzungen sinnvoll sein [5b]. Bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erscheint ein Therapie-Monitoring („mucosal healing“) vorstellbar. Nach Dünndarm- sowie Stammzell-Transplantation und bei Auftreten einer Graft-versus-Host-Disease kann der Dünndarm mittels Endoskopie überwacht

den Probanden nicht vor. Bei bekanntem M. Crohn und Stenose-Symptomatik allerdings ist mit einer Retention in über 10 % zu rechnen [11]. Ist ein chirurgischer Eingriff aufgrund der Diagnose (z. B. Tumor) indiziert, kann eine retinierte Kapsel intraoperativ entfernt werden, und die Retention ist keine Komplikation im engeren Sinn. Bei M. Crohn und bei der NSAR-Enteropathie ist die Retention jedoch unerwünscht, da diese in erster Linie nicht-chirurgisch behandelt werden. Eine strenge Indikationsstellung und eine ausführliche Aufklärung des Patienten sind daher wichtig. Patienten mit Herzschrittmacher können wahrscheinlich trotz anfänglicher starker Bedenken mit der KE komplikationslos untersucht werden [7]. Eine Überwachung wird dennoch in vielen Zentren durchgeführt. Bei der DBE ist in weniger als 1 % bei diagnostischem Einsatz und in knapp 5 % bei therapeutischem Gebrauch eine Komplikation zu erwarten. Neben einer klinisch unbedeutenden

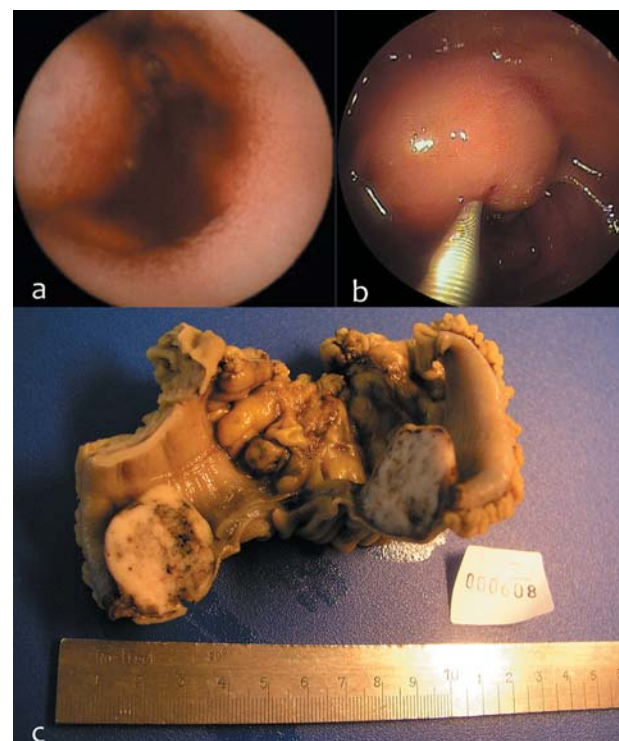


Abb. 4 Gastrointestinaler Stromatumor des Dünndarms (GIST) in der Kapselendoskopie (a), dem histologischen Nachweis mit der Doppelballon-Enteroskopie (Probenentnahme durch eine Biopsiezange; b) und im Resektionspräparat (c).

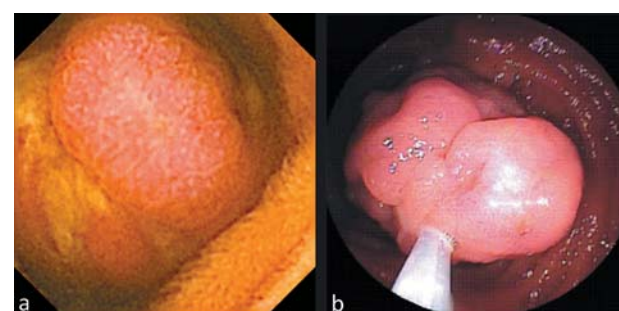


Abb. 5 Dünndarmpolyp bei Peutz-Jeghers-Syndrom in der Kapselendoskopie (a). Polypektomie mittels Doppel-Ballon-Enteroskopie (b).

einfachen [51]. Als innovatives Verfahren wurde 2007 die Spiral-Enteroskopie (Endo-Ease Discovery™ SB, Spirus Medical Inc., Stoughton, USA) vorgestellt [2], bei der ein Übertubus mit einer integrierten Spirale zum „Aufschrauben“ des Dünndarms dient. Das NaviAid™ System (Smart Medical Systems Ltd., Ra'anana Israel) ermöglicht durch Montage eines Ballons auf das distale Ende des Endoskops und einen am Schaft des Endoskops geführten Ballon eine Art Doppelballonenteroskopie [1]. Vergleichende Studien mit den etablierten Methoden stehen allerdings für diese Techniken noch aus. Für die Kapsel wurden weitere Einsatzgebiete erschlossen (Ösophagus, Kolon), und die Auswertung wird zunehmend softwaregestützt durch-

Probiotika – evidenzbasierte Medizin oder alternativmedizinischer Hokusfokus?

Die Idee ist nicht neu: Schon vor mehr als 100 Jahren formulierte Eli Metchnikoff die Hypothese, dass lebensfähige Mikroorganismen einen gesundheitsfördernden Einfluss auf den Wirt haben. Er folgerte dies aus der Beobachtung, dass bulgarische Hirten mit einem hohem Konsum von Joghurt, der durch Fermentation mit verschiedenen Lactobacillus-Stämmen hergestellt wurde, eine längere Lebenserwartung und geringere Morbidität hatten (Metchnikoff, 1908). In der Folgezeit wurden viele neue Anwendungen und Präparate eingeführt, aber erst in den letzten Jahren haben Probiotika eine derart weite Verbreitung gefunden, dass schon die Säuglingsnahrung beinahe flächendeckend mit Probiotika supplementiert ist und man heute an keinem Kühlregal ohne probiotische Joghurts mehr vorbeikommt. „Functional Foods“ haben sich zu einem der am stärksten wachsenden Segmente der Nahrungsmittelindustrie entwickelt. Aber auch bei eindeutig medizinischen Indikationen werden Probiotika eingesetzt, wobei die Vielzahl der zum Teil widersprüchlichen Studien selbst von Fachleuten kaum mehr zu überblicken sind. Im Folgenden soll deshalb ein kurzer Überblick über die vielen unterschiedlichen Präparate, Anwendungen und Theorien zum Wirkmechanismus gegeben werden.

Den Begriff Probiotika (Griechisch: „Für das Leben“) verwendeten Lilly und Stillwell erstmals 1965, um Substanzen zu klassifizieren, die das Wachstum anderer Bakterien stimulieren. Probiotika sind nach dieser Definition als Gegenstück zu Antibiotika zu sehen. Im Laufe der darauf folgenden Zeit gab es zahlreiche Änderungen und Erweiterungen des Begriffs: Füller definierte Probiotika als „lebender mikrobieller Futterzusatz, der die Wirtsgesundheit positiv beeinflusst, indem er die intestinale Balance verbessert“. Nach der Definition der Arbeitsgruppe am BgVV (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin) sind Probiotika „definierte lebende Mikroorganismen, die in ausreichender Menge in aktiver Form in den Darmbereich gelangen, und dadurch positive gesundheitliche Wirkungen erzielen“. Diese Definition ist nicht eindeutig, fasst jedoch einige der Anforderungen zusammen, denen Probiotika genügen müssen: Sie müssen säurestabil sein, um in aktiver Form die unteren Darmabschnitte zu erreichen; sie müssen apathogen sein, und die Keimzahl muss hoch genug sein, um einen positiven Effekt zu sichern (dies ist bei ca. 10^9 – 10^{10} Keimen pro Tag gewährleistet). Zwei weitere Substanzgruppen, die für die Gesundheitsförderung eingesetzt werden, sind Präbiotika und Synbiotika. Präbiotika sind für den Menschen unverdauliche Polysaccharide (z. B. Lactulose, Inulin und Oligofruktose), welche von bestimmten Bakterien (z. B. Bifidobakterien) im Kolon fermentiert werden können und daher eingesetzt werden, um das Wachstum dieser erwünschten Keimgruppen im Darm selektiv zu fördern. Synbiotika hingegen stellen eine Kombination aus Pro- und Präbiotika dar, wodurch die Präbiotika das Wachstum des probiotischen Stammes fördern sollen und möglicherweise noch synergistische gesundheitsfördernde Effekte hervorrufen können. Während probiotische Kulturen zunächst hauptsächlich in Milcherzeugnissen enthalten sind, fin-

det man Probiotika neuerdings auch in einer Vielzahl anderer Produkte supplementiert, wie z. B. Müsli-Riegel, Schokoladenerzeugnisse, Fruchtsäfte und sogar Fleischerzeugnisse.

Flora des Magen-Darm-Traktes

Der gesunde Mensch ist mit einer großen Menge unterschiedlichster Bakterien im Bereich des Magen-Darmtraktes besiedelt, wobei viele dieser Bakterien schwer oder gar nicht anzüchtbar und deshalb zum großen Teil auch noch nicht genauer charakterisiert sind. Erst neuere Untersuchungen, die auf einem kulturunabhängigen Nachweis der Bakterien-DNA beruhen, konnten in die komplexen Beziehungen etwas Licht bringen. Die Zusammensetzung der Flora ist quantitativ und qualitativ zwischen Individuen sehr unterschiedlich, bleibt aber in einem Wirt im Verlauf des Lebens relativ stabil. Dass die normale, körpereigene Bakterienflora notwendig ist für einen gesunden Organismus, ist seit langem unstrittig. Die im Darm lebenden Bakterien sind für viele wichtige physiologische Leistung verantwortlich, wie zum Beispiel die Vitamin-Produktion, den Abbau ansonsten unverdaulicher Nahrungsmittelbestandteile und die Entwicklung einer normalen Immunabwehr. Eine entscheidende Leistung der normalen Flora ist auch die so genannte „Kolonisationsresistenz“, die sicherstellt, dass exogen eingebrachte Bakterien den Darm nicht dauerhaft besiedeln. Sie ist auch dafür verantwortlich, dass die aufgenommenen probiotischen Mikroorganismen nicht unbegrenzt im Organismus verbleiben, sondern normalerweise nach wenigen Wochen wieder aus dem Darm verschwinden.

Wirkungsweise von Probiotika

Zwischenzeitlich gibt es eine Reihe von experimentellen Arbeiten, die einen möglichen Wirkmechanismus von Probiotika genauer untersucht haben. Dabei reichen die Hypothesen von einer kompetitiven Hemmung der bakteriellen Adhäsion über eine Sti-

mulation der Mucin-Sekretion bis hin zur Induktion antimikrobieller Peptide. Keine dieser Theorien ist dabei in einem größeren Umfang und durch mehrere Untersuchungen untermauert worden. So gibt es letztlich kein differenziertes Verständnis eines möglichen Wirkmechanismus, das auf wissenschaftlichen Grundlagen beruht.

Zusammensetzung der Präparate und Risiken

Inzwischen wird eine Vielzahl von Präparaten angeboten, die teilweise über Apotheken, häufig aber auch über das Kühlregal im Supermarkt vertrieben werden. Probiotika-Präparate, die als Medikament zugelassen und nur in Apotheken erhältlich sind, unterliegen sehr viel strengeren Auflagen, zum Beispiel hinsichtlich des Wirksamkeitsnachweises durch kontrollierte klinische Studien sowie der genauen Deklaration der Inhaltsstoffe. Am meisten verwendet werden Milchsäurebakterien wie z. B. Laktobazillen, Bifidobakterien oder Hefen (z. B. Saccharomyces boulardii), aber auch Bakterien mit humanpathogenem Potential (wie z. B. E. coli oder Enterokokken), wobei die z. T. schon seit langem verwendeten Stämme als sicher gelten. Obwohl Probiotika generell als relativ sicher gelten, sind Komplikationen wie zum Beispiel Septikämien durchaus beschrieben. So beobachtete man z. B. in Finnland bei langjährigem und weiter verbreitetem Probiotikaverbrauch mit Lactobacillus rhamnosus GG ca. 0,05 Sepsisfälle mit diesem Erreger pro 100 000 Einwohner [14]. Insbesondere bei Immunsupprimierten oder Intensivpflegepatienten sind schwere und z. T. tödlich verlaufende Infektionen beschrieben worden. Ein weiteres, nicht unerhebliches Sicherheitsproblem besteht in der Tatsache, dass die Herstellerangaben bezüglich der Inhaltsstoffe häufig ungenau oder regelrecht falsch und irreführend sind [7]. So sind z. B. pathogene Keime wie z. B. Staphylokokken in Probiotika-Präparationen nachgewiesen worden.

Indikationen für Probiotika

Probiotika werden häufig sehr unspezifisch zur „Besserung des Allgemeinbefindens“ eingesetzt. Wissenschaftliche Studien gibt es hierzu kaum, sie sind wahrscheinlich auch bei der unspezifischen Fragestellung nur schwer oder gar nicht durchführbar. Im medizinischen Bereich gibt es eine Vielzahl möglicher Einsatzfelder; auch hier ist die Datenlage meist noch unzureichend (Tab. 1). Sicher ist, dass durch Probiotika die Dauer einer akuten Diarrhoe signifikant verkürzt werden kann, wobei dieser Effekt bisher nur bei Kindern eindeutig nachgewie-

Tab. 1 Indikationen für Probiotika (modifiziert nach [3]).

Indikation	klinische Wirksamkeit	in klinischen Studien verwendete Probiotika
akuter Durchfall bei Kindern und Erwachsenen		
– Prävention	B	Laktobazillen, Saccharomyces boulardii
– Therapie	A	Bifidobakterien
antibiotika-assoziierte Diarrhoe	A	S. boulardii, L. rhamnosus GG
Pouchitis	A	Laktobazillen, Bifidobacterium infantis, Streptococcus salivarius
Verbesserung der Immunantwort	B	Laktobazillen, Bifidobacterium lactis
Colitis ulcerosa	B	E. coli Nissle, Bifidobakterien und Laktobazillen
Morbus Crohn	C	E. coli Nissle, S. boulardii, L. rhamnosus GG
Helicobacter pylori	C	L. johnsonii
Reizdarm-Syndrom	C	L. plantarum, B. infantis
Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen	C	Laktobazillen
Prävention der Kolonisation des Nasenraumes mit Pathogenen Keimen	C	L. rhamnosus GG, Bifidobacterium, Lactobacillus acidophilus und Streptococcus thermophilus
Therapie bzw. Prävention atopischer Erkrankungen	C	L. rhamnosus, L. fermentum, Bifidobakterien

A: gute Evidenz, B: Hinweise auf Wirksamkeit, C: keine ausreichende, durch Studien belegte Sicherheit

sen wurde [16]. Auch für den positiven Effekt bei der antibiotika-assoziierte Diarrhoe gibt es mittlerweile eine größere Anzahl kontrollierter und randomisierter Doppelblind-Studien [6, 12, 13]. Die Möglichkeit der Therapie einer chronisch-rezidivierenden Pouchitis mit Probiotika wird in den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften erwähnt und ist durch mehrere Studien belegt [3]. Abgesehen von diesen Indikationen gibt es wenig Gesichertes. Für eine Wirksamkeit hinsichtlich der Stärkung des Immunsystems (nachgewiesen durch eine Reduktion der Arztbesuche und Kindergartenfehltag) gibt es z. B. Hinweise durch eine größere, kontrollierte Studie, die aber auch gezeigt hat, dass dieser Effekt abhängig ist von dem verwendeten Präparat. Ein in einem zweiten Arm verwendetes Präparat einer anderen Bakterienspezies zeigte keinerlei Wirksamkeit [18]. Eine größere Studie an 327 Patienten konnte nachweisen, dass E. coli Nissle 1917 ebenso wirksam war wie Mesalazin hinsichtlich der Erhaltungstherapie bei einer Colitis ulcerosa [11].

Probiotika und atopische Erkrankungen

Die Vorstellung, dass atopischen Erkrankungen eine verstärkte TH2-Immunantwort zu Grunde liegt und dass Probiotika als möglicher Stimulus einer allergieprotektiven TH1/Treg-Antwort einen immunmodulatorischen Effekt auf atopische Krankheitsbilder haben könnte, haben zunächst zu großem Enthusiasmus mit nachfolgend zahlreichen klinischen Studien

mit allergologischen Fragestellungen geführt. Die beobachteten Effekte waren jedoch enttäuschend. Zwei kontrollierte Studien bei Patienten mit allergischer Rhinitis haben gezeigt, dass Probiotika keine Effekte auf Krankheitssymptome oder Medikamentenverbrauch haben [5, 17]. Für die Therapie der atopischen Dermatitis gibt es mittlerweile viele kontrollierte klinische Studien. Während die Qualität dieser Studien aus den 90-er Jahren unzureichend war, zeigen jüngere Arbeiten übereinstimmend, dass Probiotika keinen therapeutischen Effekt bei Kleinkindern mit atopischem Ekzem haben [2, 4]. Für die Prävention der atopischen Dermatitis gab es zunächst ermutigende Ergebnisse in einer finnischen Population [8]. Hier ließ sich die Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern aus Familien mit erhöhtem Allergierisiko durch die prophylaktische Gabe von Laktobazillen halbieren. Auch nach vier Jahren war dieser beobachtete Unterschied zwischen der Probiotika- und der Placebogruppe noch nachweisbar [9]. Allerdings konnten diese Befunde in mehreren nachfolgenden Studien nicht mehr reproduziert werden [1, 10, 15]. Dabei zeigte sich im Gegenteil, dass Kinder die Probiotika erhalten hatten, sogar mehr obstruktive Bronchitiden hatten als Kinder aus der Placebogruppe [10]. In einer anderen Studie fand man bei Kindern mit Lactobacillus-Nachweis im Stuhl im Alter von sechs Monaten signifikant mehr Sensibilisierungen gegen Kuhmilch [15]. Ob Probiotika eine kausale Rolle für diese beobachteten Effekte zuzuschreiben ist, muss derzeit offen

● Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Ein positiver Effekt von Probiotika ist bei bestimmten Indikationen nachweisbar; über den genauen Wirkmechanismus besteht Unklarheit.
- ▶ Die Wirksamkeit ist präparatabhängig. Unterschiedliche Bakterienspezies und selbst unterschiedliche Stämme einer Spezies können eine andere Wirksamkeit aufweisen.
- ▶ Die Auswahl eines Stammes für eine bestimmte Indikation geschieht bisher weitgehend ohne wissenschaftliche Grundlage, und viele Studien entsprechen nicht aktuellen Anforderungen.
- ▶ Probiotika sind für bestimmte Indikationen sicherlich eine interessante Therapieoption, aber vor einem breiteren Einsatz sollten gut durchgeführte, kontrollierte Studien die Wirksamkeit eines speziellen Präparats zweifelsfrei nachweisen.

bleiben. Allerdings können Probiotika auf der Basis dieser Ergebnisse derzeit nicht zur Allergieprävention empfohlen werden.

Autorenerklärung: MK hat an eine klinischen Präventionsstudie geleitet (investigator initiated trial), die von Fa. Infectopharm unterstützt wurde. JH und CF erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma besitzen, deren Produkte in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielen (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, Oldaeus G. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1174–1180
- 2 Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, Kauffman HF, Duijverman EJ. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 899–906
- 3 Floch MH, Madsen KK, Jenkins DJ, Guandalini S, Katz JA, Onderdonk A, Walker WA, Fedorak RN, Camilleri M. Recommendations for probiotic use. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 275–278
- 4 Gruber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, Werfel T, Niggemann B. Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy* 2007; 62: 1270–1276
- 5 Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, Lactobacillus rhamnosus (ATCC 53 103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002; 57: 243–246
- 6 Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2625–2634
- 7 Huys G, Vancanneyt M, D'Haene K, Vankerckhoven V, Goossens H, Swings J. Accuracy of species identity of commercial bacterial cultures intended for probiotic or nutritional use. *Res Microbiol* 2006; 157: 803–810
- 8 Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076–1079
- 9 Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869–1871
- 10 Kopp M, Hennemuth I, Dietschek A, Goldstein M, Ihorst G, Heinzmann A, Urbanek R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention:

on: No clinical or immunological effects of Lactobacillus GG supplementation. *Pediatrics*, in press

- 11 Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, Kamm MA, Weismueller J, Beglinger C, Stolte M, Wolff C, Schulze J. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–1623
- 12 McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812–822
- 13 McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5: 97–105
- 14 Salminen MK, Tynkkynen S, Rautealin H, Saxelin M, Vaara M, Ruutu P, Sarna S, Valtonen V, Jarvinen A. Lactobacillus bacteremia during a rapid increase in probiotic use of Lactobacillus rhamnosus GG in Finland. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1155–1160
- 15 Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 184–191
- 16 Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678–684
- 17 Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 152–158
- 18 Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005; 115: 5–9

J. Huebner¹, C. Franz², M. Kopp³

¹Infektiologie, Innere Medizin, Universitätsklinikum Freiburg
²Institut für Hygiene und Toxikologie, Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Karlsruhe
³Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Johannes Huebner
 Infektiologie, Innere Medizin II
 Universitätsklinikum Freiburg
 Hugstetter Str. 55
 79106 Freiburg
 Tel. 0761/270-1828
 Fax 0761/270-1820
 eMail
 johannes.huebner@uniklinik-freiburg.de

Der Artikel ist erstmals erschienen in der DMW (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 367–369). Alle Rechte vorbehalten.

Osteologie – Kardiologie

Bisphosphonat steigert Risiko für Vorhofflimmern

Bisphosphonate werden derzeit zur Vermeidung von pathologischen Brüchen verwendet. Neuere Studien geben Hinweise darauf, dass Patientinnen, die Zoledronat einnehmen, häufiger Vorhofflimmern hatten. Nicht geklärt ist, ob es sich um einen medikamentenspezifischen oder Klasseneffekt handelt.
Arch Intern Med 2008; 168: 826–831

S. R. Heckbert et al. haben zu diesem Thema eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. In die Studie wurden 719 Patientinnen aufgenommen, die mindestens eine Episode von Vorhofflimmern in den Jahren 2001–2004 vorwies. Die Kontrollgruppe bestand aus 966 Frauen mit ähnlichem Alters- und Krankheitsprofil ohne Vorhofflimmern. Kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus waren häufiger in der Gruppe der Frauen mit Vorhofflimmern.

Im 2. Schritt wurde ermittelt, wie viele Patientinnen seit 1977 mindestens 2 Gaben von Alendronat erhielten. Es galt herauszufinden, ob eine Einnahme von Alendronat mit der Inzidenz von Vorhofflimmern assoziiert ist. 47 Frauen (6,5%) in der Vorhofflimmern- und 40 Frauen in der Kontrollgruppe (4,1%) hatten Alendronat erhalten (P<0,05). Nach Ausgleich der unterschiedlichen Einflussfaktoren in den verschiedenen Gruppen zeigte

sich eine 1,86-fache Erhöhung des Risikos für Vorhofflimmern unter Alendronat (OR 1,86; 95% Konfidenzintervall; 1,09–3,15).

Fazit

Das Bisphosphonat Alendronat ist mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern verbunden, so die Autoren.

Dr. med. Fikret Er

Gastroenterologie

Wie kosteneffektiv ist die Kapselendoskopie?

Die Teilnehmerate am Koloskopie-Screening ist gegenüber anderen Früherkennungsprogrammen recht niedrig, was auch an der Untersuchungsmethode liegt. In den vergangenen Jahren zeigte die weniger invasive Kapselendoskopie gute diagnostische Ergebnisse. C. Hassan et al. untersuchten nun, wie kosteneffektiv diese Methode ist.
Endoscopy 2008; 40: 414–421

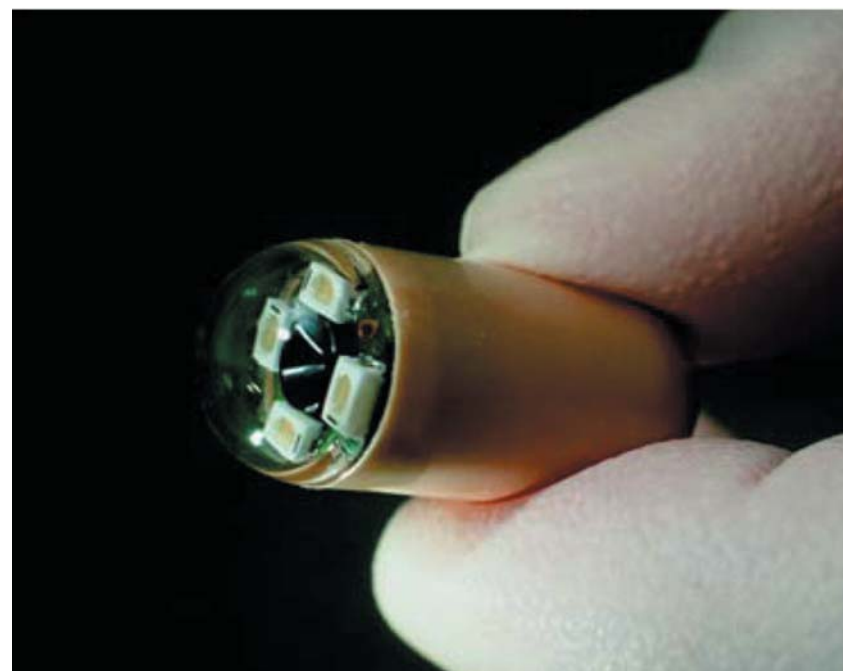
Die Autoren verwendeten für ihre Berechnungen ein Markov-Modell mit einer hypothetischen Population von 100 000 Menschen im Alter zwischen 50 und 100 Jahren. Sie legten dem Ganzen 2 unterschiedliche Screening-Strategien für kolorektale Karzinome zugrunde, nämlich die herkömmliche Koloskopie und die Kapselendoskopie. Die Intervalle zwischen den Untersuchungen legten sie auf 10 Jahre fest, bei pathologischen Befunden entsprechend kürzer. Anschließend variierten die Autoren verschiedene Parameter wie beispielsweise die Compliance in Bezug auf die Screening-Untersuchungen. In der Basisanalyse betrug die inkrementelle Kosteneffektivität pro gewonnenem Lebensjahr für die Koloskopie \$ 16 165 und für die Kapselendoskopie \$ 29 244, jeweils verglichen mit einer Situation ohne Screening. Setzten die Autoren in ihrem Rechenmodell bei beiden Verfahren die gleiche Compliance voraus, erwies sich die Koloskopie gegenüber der Kapselendoskopie kosteneffektiver. Nahm man jedoch für die Kapselendoskopie eine gegenüber der Koloskopie 30% höhere Compliance an, wurde diese Methode kosteneffektiver. Setzte man für die Kapselmethode eine höhere Diagnosegenauigkeit voraus,

war für den gleichen Effekt eine 20% höhere Compliance erforderlich. Ein Polypendurchmesser von 6 mm als Schwelle für eine Polypektomie ging für die Kapselendoskopie mit einer deutlichen Kostenreduktion einher bei nur geringem Verlust der Effektivität.

Fazit

Die Kosteneffektivität der Kapselendoskopie hängt nach Ansicht der Autoren vorwiegend davon ab, wie sehr sie die Compliance für ein Screening erhöhen kann.

Dr. med. Johannes Weiß



Man kann davon ausgehen, dass die Compliance für eine Kapselendoskopie höher ist als für eine Koloskopie. In diesem Fall ist die Kapselendoskopie auch kosteneffektiver, so die Studie. (Bild: Kapselendoskop (Given M2ATM, Given Imaging Ltd., Yoqneam, Israel)).

Die Artikel sind erstmals erschienen in der DMW (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 1166). Alle Rechte vorbehalten.

Kardiologie – Infektiologie

Erhöhtes Herzinfarkttrisiko durch HIV-Medikamente

Viele HIV-infizierte Personen unterziehen sich einer medikamentösen Kombinationstherapie aus einem Protease-Inhibitor (PI) und einem Nucleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI). Die kardiovaskulären Langzeitauswirkungen der NRTI untersuchte nun eine große internationale Studie.

Lancet 2008; 371. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60423-7

J. Lundgren et al. führten die prospektive Beobachtungsstudie mithilfe der „Data Collection on Adverse Events on Anti-HIV Drugs“ (D:A:D) an 33 347 Patienten in Europa, den USA und Australien durch. Per Regressionsmodell ermittelten sie die Beziehung zwischen Herzinfarkten und der kumulativen, der aktuellen (aus den letzten 6 Monaten) oder älteren Verwendung der NRTI Zidovudin, Didanosin, Stavudin, Lamivudin und Abacavir. Eine Adjustierung für individuelle – von der antiretroviralen Therapie vermutlich unbeeinflusste – kardiovaskuläre Risikofaktoren wurde ebenfalls vorgenommen.

In insgesamt 157 912 Personenjahren traten 517 Herzinfarkte auf. Zidovudin, Stavudin und Lamivudin führen zu keinem erhöhten Infarkttrisiko. Dagegen zeigten HIV-Patienten, die aktuell Abacavir nutzen, ein

fast doppelt so hohes Infarkttrisiko wie HIV-Patienten ohne das Medikament (RR 1,90; 95%KI:1,47-2,45). Auch das seltener eingesetzte Didanosin führte zu einem signifikanten Anstieg des Infarkttrisikos (RR 1,49; 95%KI:1,14-1,95). Lag die Einnahme beider Medikamente jedoch 6 Monate oder länger zurück, fiel kein erhöhtes Herzinfarkttrisiko mehr auf. Bei Patienten mit einem geringen Risiko für koronare Herzkrankheit blieb die Infarktrate auch unter Abacavir und Didanosin niedrig.

● Fazit

Die Einnahme von Didanosin und Abacavir innerhalb der letzten 6 Monate steht mit einem erhöhten Herzinfarkttrisiko in Zusammenhang, das sich wahrscheinlich nicht durch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren erklären lässt, so die Autoren.

● Kommentar zur Studie

J. Stein und J. Currier betonen, dass Ergebnisse von Beobachtungsstudien normalerweise nicht zu Therapieanpassungen führen sollten. Allerdings lasse sich das Ausmaß der Erhöhung des Infarkttrisikos – vor allem bei Risikopatienten (20% im Framingham-Score), die rund 6% der D:A:D-Kohorte ausmachen – nicht ignorieren: Werden 11 Patienten 5 Jahre lang mit Abacavir behandelt, ist mit einem zusätzlichen Herzinfarkt zu rechnen. Unter Didanosintherapie ist ein zusätzlicher Infarkt pro 20 Patienten zu erwarten. Bei Risikopatienten sollten deshalb Alternativen zu Abacavir und Didanosin erwogen werden. Die Entscheidung, eine antiretrovirale Therapie zu verändern, sei jedoch weiterhin individuell und mit Vorsicht zu treffen. (Lancet 2008; 371. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60423-2)

Dr. med. Katja Flieger

Gastroenterologie

Hohe Rate falsch negativer Befunde bei Koloskopien

Die Koloskopie gilt allgemein als Goldstandard bei der Früherkennung von Dickdarmtumoren. Allerdings werden dabei immer wieder sowohl hyperplastische Polypen als auch Neoplasien (Adenome oder kolorektale Karzinome) übersehen. Die Rate falsch negativer Befunde untersuchten jetzt D. Heresbach et al.

Endoscopy 2008; 40: 284–290

Im Rahmen der Multizenterstudie wurden sämtliche 286 Patienten von 2 nach dem Randomisierungsprinzip ausgesuchten und gleichermaßen erfahrenen Gastroenterologen in einer „Sitzung“ koloskopiert. Der erste Untersucher entfernte sämtliche Dickdarmpolypen bis zum Caecum mit Ausnahme kleiner hyperplastischer Polypen in Sigmoid und Rektum. Von seinem Kollegen wurden danach sämtliche noch vorhandenen Polypen registriert und reseziert. Danach wurden die Zahl der bei der Erstuntersuchung übersehenen hyperplastischen und neoplastischen Polypen (Adenome und kolorektale Karzinome) bestimmt. Bei 188 Patienten fanden sich insgesamt 556 Polypen, darunter 175 Adenome, 3 Karzinome und ein Karzi-

noid. 175 Polypen wurden anhand der Histologie und weitere 98 vom äußeren Erscheinungsbild her als hyperplastisch eingestuft, bei den übrigen 104 handelte es sich um entzündliche oder lymphoide Polypen. Die Rate der bei Erstuntersuchung nicht erkannten Polypen betrug 28 bzw. 12 % (Polypen > 5 mm). Bei den Adenomen lag diese Rate bei 20 bzw. 9 % bei größeren Adenomen (> 5 mm) und 11% bei fortgeschrittenen Adenomen (Durchmesser > 1 cm, hochgradige Dysplasie, Carcinoma in situ). Die Rate falsch negativer Befunde bei Patienten mit Polypen oder Adenomen betrug 36 bzw. 26% pro Patient. Bezogen auf sämtliche 286 Patienten ergab sich eine Rate von 23,4 (Polypen) bzw. 9,4% (Adenome). Am häufigsten wurden breit-

basig aufsitzende, flache Polypen übersehen und solche, die im distalen Kolon lokalisiert waren. Alle 3 Karzinome sowie das Karzinoid wurden bereits im ersten Durchgang erkannt.

● Fazit

Die vorliegenden Daten bestätigen nach Ansicht der Autoren eine relativ hohe Rate nicht erkannter Polypen und Adenome im Rahmen der Koloskopie. Um die Ergebnisse zu verbessern, sollte das Augenmerk in Zukunft stärker auf flache, breitbasig aufsitzende Polypen gerichtet sein.

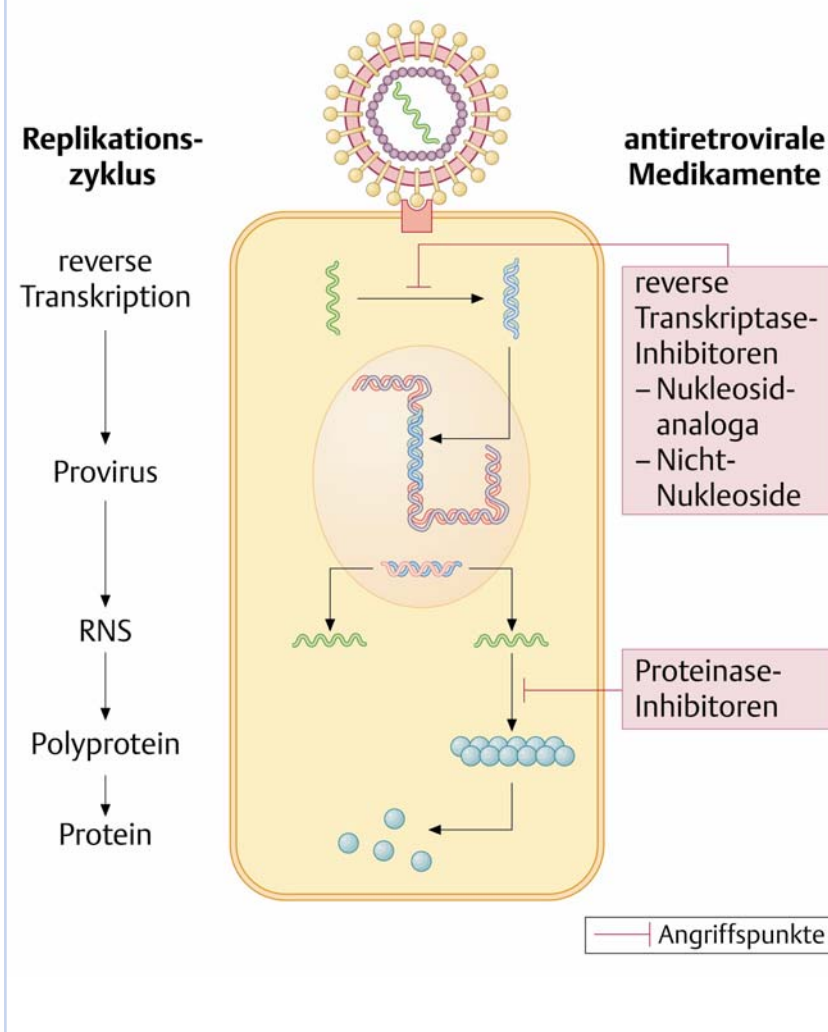
Dr. Barbara Weitz

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 1103 bzw. 1104). Alle Rechte vorbehalten.

– Anzeige –

Notfall-Defibrillator
AED + Monitoring Kombisystem
statt 4460 € nur 1599 € + MWST.
Tel. 0800-111 0 511 tägl. 8-22h
www.herzmedica.de

Antiretrovirale Therapie – Angriffspunkte im Replikationszyklus



HIV-Virus: Angriffspunkte im Replikationszyklus. (Bild: Thiemes Innere Medizin. Thieme Verlag Stuttgart, 1999).

Impressum

BDI aktuell wird vom Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. herausgegeben und erscheint im Georg Thieme Verlag KG. Die Zeitung erscheint monatlich mit Doppelnummer im August/September. BDI-Mitglieder erhalten BDI aktuell im Rahmen ihres BDI-Mitgliedsbeitrags.

Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. • www.BDI.de • Schöne Aussicht 5, 65193 Wiesbaden • Tel.: 0611/181 33-0 • Fax: 0611/181 33-50 • E-Mail: info@BDI.de • Präsident: Dr. med. Wolfgang Wesiack • Geschäftsführer: RA Helge Rühl

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York • www.thieme.de • Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart • Tel.: 0711/8931-0, Fax: 0711/8931-235 • E-Mail: BDI-aktuell@thieme.de

Redaktion:

Chefredakteur: Dr. med. Hans-Friedrich Spies (HFS), V.i.S.d.P. • Redaktion (Mantelteil): Dr. med. Stefanie Conrads (SC) • Layout-Entwurf (Mantelteil): Michael Zimmermann • Herstellung, Layout und Layoutentwurf (Kongresse & Services): Andrea Hartmann • Redaktion und Layout (Kongresse & Services): Sabine Kloos • Druck: L.N. Schaffrath, Marktweg 42–50, 47608 Geldern

Weitere Mitarbeiter und Autoren dieser Ausgabe: Dr. Jörg Albert, Dr. Fikret Er, Dr. Katja Flieger, Dr. C. Franz, Dr. Kristina Groh, Dr. Karin Hahne, Prof. Dr. Johannes Huebner, Dr. Christof Iking-Konert, Dr. M. Keuchel, Dr. Winfried Keuthage, Dr. M. Kopp, Dr. Peter Pommer, Maren Schenk, Dr. Iris Schleißmann-Dicks, Klaus Schmidt (KS), Christa Stewens, Dr. Johannes Weiß, Dr. Barbara Weitz, Dr. F. Wiedbrauck

Anzeigenverwaltung/-leitung: Manfred Marggraf, pharma Anzeigen- und Verlagsservice GmbH, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Tel.: 0711/8931-464, Fax: 0711/8931-470.

E-Mail: manfred.marggraf@pharmade.de • Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 6.
Kleinanzeigen schicken Sie bitte an die BDI-Geschäftsstelle (Adresse s.o.) oder an rbornemann@bdi.de

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass die Autoren und der Verlag große Sorgfalt daran verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitung entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitung abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Geschützte Warennamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Waren-namen handelt.

Copyright: Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Rheumatologie

Vorteil von Retardpräparaten bei rheumatoider Arthritis

Eine Herausforderung in der Optimierung der therapeutischen Potenz von Steroiden ist es, die Freisetzung der Substanzen besser an den natürlichen zirkadianen Rhythmus anzupassen und dadurch insbesondere morgendlich betonte Beschwerden, wie die Morgensteifigkeit der Gelenke, suffizienter zu verbessern. In der Studie von F. Buttgeriet et al. konnten die Autoren zeigen, dass eine neue, modifizierte Freisetzungsf orm von Prednison („retardiertes“ Präparat) bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis signifikant die Morgensteifigkeit reduzieren kann. *Lancet* 2008; 371: 205–214

In der doppel-blinden und randomisierten, multi-zentrischen Studie wurden insgesamt 288 Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis (u.a. Morgensteifigkeit > 45 Minuten) für 12 Wochen entweder mit einem konventionellen Prednisonpräparat (n=144) oder einem Retardpräparat behandelt. Die neue Wirksubstanz hat durch eine spezielle Beschichtung eine um 4 Stunden verzögerte Freisetzung und wurde abends um 22 Uhr verabreicht. Die Standardtherapie morgens zwischen 6 und 8 Uhr. Sowohl die individuelle Dosis an Steroiden (zwischen 3–10 mg) als auch an krankheitsmodifizierenden Medi-

kamenten (DMARDs) war in beiden Gruppen vor und während der Studie gleich. Die Patienten bewerteten sowohl die Dauer der Morgensteifigkeit als auch das Schlafverhalten und ihre Schmerzhäufigkeit bzw. -intensität in einem Tagebuch. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Morgensteifigkeit nach 12 Wochen gegenüber der Ausgangsvisite. Außerdem wurde die Krankheitsaktivität u.a. mittels DAS (disease activity score) und Blutsenkungsgeschwindigkeit durch den Arzt erfasst (sekundärer Endpunkt). Durch die abendliche Gabe eines Präparates mit verzögerter Freisetzung

reduzierte sich die Dauer der Morgensteifigkeit nach 12 Wochen im Mittel um 44 Minuten (Standardabweichung 136 Minuten). Die absolute Differenz zwischen den Gruppen entsprach 29 Minuten. Bereits nach 2 Wochen wurde in der „Retardgruppe“ nach Therapieumstellung ein 10%-iger Vorteil erzielt. Mit zunehmender Therapiedauer nahm dieser zu und erreichte ein Plateau nach etwa 7 Wochen mit einem 38%-igem Vorteil gegenüber der Standardtherapie. Diese Unterschiede waren ab Woche 2 statistisch signifikant ($p < 0,02$). Alle anderen klinischen Variablen (inklusive DAS28) zeigten keinen sig-



Retardierte Kortikosteroidpräparate könnten eine sinnvolle Therapieergänzung bei rheumatoider Arthritis sein, so die Studie aus dem *Lancet*. (Bild: Allgemeine und spezielle Pathologie, Riede et al., Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2003).

nifikanten Unterschied zwischen den Gruppen nach 12 Wochen. Auch im Sicherheitsprofil ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Substanzen. 12 (8%) in der „Retardgruppe“ bzw. 10 (7%) in der Gruppe, die konventionelles Prednison erhielten, mussten die Studie wegen Nebenwirkungen abbrechen. Häufigster Grund hierfür war eine Verschlechterung der RA (6 vs. 4 Patienten).

● **Fazit:** Retardierte Kortikosteroidpräparate entsprechen möglicherweise eher dem zirkadianen Rhythmus, sowohl der endogenen Steroidproduktion als auch des „inflammatorischen Triggers“ der rheumatoiden Arthritis. Die neue Applikationsform könnte in Zukunft eine sinnvolle Ergänzung der Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität darstellen, so die Autoren.

Dr. med. Christof Iking-Konert

Diabetologie

Steigendes Frakturrisiko unter Glitazonen

Typ-2-Diabetiker haben im Durchschnitt eine höhere Knochendichte, dennoch ist ihr Frakturrisiko erhöht. Unabhängig davon stehen die oralen Antidiabetika aus der Gruppe der Thiazolidindione (Glitazone) im Verdacht, ihrerseits eine Osteoporose zu begünstigen und zumindest bei älteren Frauen die Zahl von Frakturen der langen Röhrenknochen zu steigern. *Arch Intern Med* 2008; 168: 820–825

Die Analyse aktueller klinischer Daten von C. Meier et al. zeigte jetzt ein erhöhtes Frakturrisiko unter der Therapie mit Thiazolidindionen unabhängig von Alter und Geschlecht. Die Fall-Kontroll-Studie hat auf Basis der britischen UK General Practice Research Database eine Gruppe von 1020 Typ-2-Diabetikern im Alter von 30 bis 89 Jahren mit der Diagnose einer neu aufgetretenen Fraktur sowie eine Kontrollgruppe von 3728 Patienten ohne Fraktur identifiziert. Bestimmt wurden die Odds Ratio (OR) für eine Fraktur jeweils unter der Therapie mit Rosiglitazon, Pioglitazon oder anderen oralen Antidiabetika sowie Insulin. Nach Adjustierung für Alter, Body-Mass-Index, Begleitmedikation und Begleiterkrankungen betrug bei Thiazolidindion-Therapie über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten im Vergleich zu anderen Therapien ohne Thiazolidindionen die OR 2,43 (95%-Konfidenz-Intervall [KI] 1,49–3,95). Sowohl Patienten mit Rosiglitazon (OR 2,38; 95%-KI 1,39–4,09) als auch mit Pioglitazon (OR 2,59; 95%-KI 0,96–7,01) hatten häufiger Frakturen der Hüft- und Handwurzelknochen. Diese Assoziation fand sich unabhängig vom Patientenalter und Geschlecht und war umso ausgeprägter, je höher die Thiazolidindion-Dosis war. Demgegenüber hatten Typ-2-Diabetiker

unter der Therapie mit anderen oralen Antidiabetika oder Insulin keine erhöhte Frakturrate.

● **Fazit**

Typ-2-Diabetiker haben unter einer langfristigen Therapie mit Rosiglitazon und Pioglitazon ein erhöhtes Risiko für Frakturen insbesondere der Hüft- und Handwurzelknochen, so die Autoren. Der Zusammenhang besteht unabhängig von Alter und Geschlecht und scheint mit höheren Wirkstoff-Dosen zuzunehmen.

Dr. med. Winfried Keuthage

Kardiologie – Endokrinologie

Hoch normales Schilddrüsenhormon erhöht KHK-Risiko

Bei Frauen besteht eine lineare Korrelation zwischen dem Thyreoid-stimulierenden Hormon (TSH) im Normbereich und dem Risiko an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken (KHK). Zu diesem Ergebnis kamen B. O. Åsvold et al. in ihrer prospektiven Kohortenstudie. *Arch Intern Med*. 2008; 168(8): 855–860

Eine Teilpopulation der Nord-Trøndergelag Health-(HUNT)-Studie, bestehend aus 17 311 Frauen und 8002 Männern über 40 Jahren wurden zwischen 1995 und 2004 über 8,3 Jahre im Mittel bis zum primären Endpunkt Tod oder dem Ende der Studienlaufzeit beobachtet. Patienten mit bekannten Vorerkrankungen im Bereich Schilddrüse, Herz/Kreislauf oder Diabetes wurden ausgeschlossen. Die Studie berücksichtigte und untersuchte den Einfluss des Raucherstatus und Einflussfaktoren wie das Lipidprofil. Dabei erwies sich TSH als unabhängiger

Einflussfaktor, der bei Frauen linear mit der KHK-Mortalität korreliert ($p < 0,005$), bei Männern fand sich eine nicht signifikante Korrelation für Nichtraucher ($p = 0,27$), überhaupt keine jedoch bei Rauchern. Die Patienten wurden in 3 Gruppen mit TSH-Werten im unteren, mittleren und oberen Drittel des Normbereiches eingeteilt. Gegenüber den Frauen mit TSH im unteren Drittel hatten Frauen im mittleren Drittel ein um 1,41, im oberen Drittel um 1,69 erhöhtes Risiko an der KHK zu versterben.

● **Fazit**

Nachdem bereits mehrere Studien den ungünstigen Einfluss einer niedrig normalen Schilddrüsenfunktionslage auf kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigen konnten, wurde hier erstmals eine erhöhte koronare Mortalität zumindest bei Frauen mit TSH-Werten im oberen Normbereich nachgewiesen. Ob sich durch die Substitution von Schilddrüsenhormonen ein günstiger Einfluss erzielen lässt, wurde jedoch bisher nicht untersucht.

Dr. med. Peter Pommer

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 393, 1106). Alle Rechte vorbehalten.

Anzeige
224 x 80

Masern, Röteln & Co.

Ist eine Elimination durch Impfen möglich?

Durch Schutzimpfungen sind heute viele Infektionskrankheiten bei uns fast in Vergessenheit geraten. Die WHO möchte einige Erkrankungen – beispielsweise die Masern – in den nächsten Jahren in Europa ganz eliminieren. Der aktuelle Masernausbruch in Süddeutschland wirft jedoch die Frage auf, ob dies realistisch ist.

Bevor es Impfungen gab, erkrankte praktisch jedes Kind an Masern, Röteln & Co.; es gab schätzungsweise mehrere hunderttausend Fälle jedes Jahr. In den letzten 30 Jahren sind die Zahlen für die meisten impfpräventablen Kinderkrankheiten deutlich zurückgegangen – soweit man das trotz eingeschränkter Meldepflichten überhaupt genau erfassen kann: Nur für Masern und konnatale Röteln gibt es seit 2001 deutschlandweit eine Meldepflicht, für postnatale Röteln, Windpocken und Keuchhusten dagegen nur in den neuen Bundesländern. „Während Masern früher eine schwere und häufige Infektionskrankheit in der frühen Kindheit war, findet man sie seit Beginn der Impfung in den 1970er Jahren immer seltener in deutschen Kinderarztpraxen“, berichtet Dr. Ulrich Fegeler, niedergelassener Kinderarzt in Berlin. Allerdings kommt es immer wieder zu regionalen Masernausbrüchen, wie derzeit in Süddeutschland mit über 300 Fällen allein in diesem Jahr und 1300 Fällen in der Schweiz. Gefürchtet sind vor allem die Komplikationen der Masern, die bei 10–20% der Erkrankten auftreten, beispielsweise bakterielle Superinfektionen oder die akute postinfektiöse Enzephalitis, an der bis zu 2 von 1000 Masernpatienten erkranken.



Dr. A. Siedler

Hinzu kommt als Spätkomplikation die subakute sklerosierende Panenzephalitis nach 6 bis 8 Jahren, die immer tödlich endet (7–11 Fälle/100 000 Erkrankte). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes gibt es seit 1998 jährlich ein bis zwei Sterbefälle durch Masern. Weil durch die Impfungen immer weniger Kinder erkranken, steigt der Anteil der erwachsenen Kranken – und damit auch der Komplikationen. „Bei dem letzten großen Masernausbruch 2006 in Nordrhein-Westfalen erkrankten mehr als 1700 – vor allem ungeimpfte – Personen. 15% der Erkrankten mussten ins Krankenhaus, und zwei Kinder starben an den Folgen einer Enzephalitis“, berichtet Dr. Anette Siedler, Epidemiologin am Robert-Koch-Institut (RKI) in Berlin, Fachgebiet Infektionsepidemiologie/Impfprävention. Die meisten Kinderärzte in Deutschland plädieren gera-

de wegen der Komplikationen für die Impfungen, die von der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) empfohlen werden, sagt Fegeler, der auch Pressesprecher des Bundesverbandes der Kinder- und Jugendärzte ist. Nur wenige Kinderärzte gehören nach seinen Angaben zu Impfskeptikern oder Impfgegnern.

Nach Analysen des Robert-Koch-Instituts handelte es sich bei den letzten Masernausbrüchen in Deutschland meist um Infektionen mit „importierten“ Viren aus Gebieten, in denen die Masern noch endemisch vorkommen und zu den häufigsten Infektionskrankheiten gehören, also Asien oder Afrika. Der jetzige Ausbruch in Süddeutschland geht auf einen Ausbruch in der Schweiz zurück, der Ende 2006 begann. Der Virustyp weist wiederum auf einen Import aus Japan hin. Langfristig strebt die WHO weltweit die Ausrottung der Masern an. Durch groß angelegte Impfkampagnen für Kinder konnten die Masern auf dem amerikanischen Doppelkontinent bereits 2002 weitgehend eliminiert werden. Es treten dort nur noch Fälle von „eingeschleppten“ Masern auf. In Europa dagegen ist die Masernhäufigkeit – bedingt durch verschiedene Durchimpfungsraten – sehr unterschiedlich. In manchen Ländern, auch in Deutschland und der Schweiz, muss noch viel getan werden, um das Ziel des WHO Regionalbüros für Europa bis 2010 zu erreichen, die endemischen Masern zu eliminieren. Dies bedeutet, dass pro 1 Million Einwohner weniger als eine Masernerkrankung im Jahr auftreten darf.

● Keine Masern-Elimination in Deutschland bis 2010

Seit Beginn der Meldepflicht für Masern 2001 beobachtet man im RKI einen generellen Rückgang der Infektionen – allerdings mit starken Schwankungen: 2006 wurden 2307 Masernfälle gemeldet, 2007 nur 567 und in den ersten vier Monaten des Jahres 2008 schon 329. „Es bestehen große regionale Unterschiede zwischen und auch innerhalb der Bundesländer. So unterschritten beispielsweise Sachsen und das Saarland 2007 die geforderte Grenze von einem Erkrankungsfall pro 1 Mio. Einwohner“, so die Epidemiologin Siedler. Eine der wichtigsten Quellen, um die Impfquote in Deutschland festzustellen, sind die Schuleingangsuntersuchungen: Dort wird der Impfstatus erfasst und vom RKI analysiert. Für die geplante Elimination der

Masern in Europa ist der bisher erzielte Impfschutz trotz steigender Tendenz jedoch noch unzureichend: 2006 hatten 83,2% der Kinder beide erforderlichen Impfungen, gefordert sind 95%.

„Wir schaffen die Zertifizierung der WHO als masernfreies Land nicht bis 2010 – aber viele Maßnahmen sind in Gang gekommen“, erklärt Siedler. „Ein entscheidender Schritt war sicher, dass die von der STIKO empfohlenen Impfungen seit 2007 Pflichtleistungen der gesetzlichen Krankenkassen sind. Damit ist der Stellenwert der Impfungen gestärkt worden.“ Seit 2006 beteiligt sich Deutschland an der Impfwache der WHO, in der verschiedene Aktivitäten die Bevölkerung über das Impfen aufklären und die Impfquoten erhöhen sollen. Oft haben die Eltern weltanschauliche Vorbehalte gegen Impfungen bei ihren Kindern. Durch ein aktiveres Gesundheitssystem, in dem z.B. Eltern angeschrieben und auf Impfungen hingewiesen werden, könnten die Impfraten erhöht werden, berichtet Siedler. Auf diese Weise konnte die Maserninzidenz in Skandinavien deutlich gesenkt werden. Auch ein Pilotprojekt am Gesundheitsamt Pfaffenhofen ergab, dass ein Impf-Recall-System bei den Schuleingangsuntersuchungen zu höheren Impfquoten führt.

● Konnatale Röteln selten geworden

Auch für die endemischen Röteln strebt die WHO für Europa und Amerika bis 2010 die Elimination an. Die kongenitale Rötelninfektion (CRS) soll auf weniger als einen Fall pro 100 000 Lebendgeburten zurückgedrängt werden. Die Einführung der Rötelnimpfung in Deutschland 1974 (in den neuen Bundesländern 1991) hat zu einem deutlichen Rückgang der Rötelnmortalität geführt. Seit 2001 wurden deutschlandweit insgesamt sieben CRS-Fälle gemeldet – danach wäre dieses Ziel der WHO erreicht. Allerdings könnte es tatsächlich mehr Erkrankungen geben: „Symptome treten beim kongenitalen Röteln Syndrom zum Teil erst Monate nach der Geburt auf – und dann gibt es keine Meldepflicht“, so Siedler. Denn die Impfquoten zur Elimination der endemischen Röteln sind nach den Schuleingangsuntersuchungen noch ungenügend: 2006 hatten zwar 93,8% der untersuchten Kinder die 1. Impfung erhalten, aber nur 82,4% die 2. Impfung – es müssten aber über 90% der Kinder zweimal geimpft sein.

● Windpocken – generelle Impfempfehlung zeigt erste Wirkungen

Bei den Windpocken gibt es erst seit 2004 eine allgemeine Impfempfehlung der STIKO. Zuvor ging man im RKI von durchschnittlich 750 000 Erkrankungen pro Jahr aus – Wind-

pocken waren damit die häufigste impfpräventable Krankheit. Schwere, auch hämorrhagische Krankheitsverläufe können bei Neugeborenen, immungeschwächten oder immunsupprimierten Patienten auftreten. Zu den möglichen Komplikationen zählen die Varizellenpneumonie, die häufiger bei Erwachsenen als bei Kindern auftritt, ZNS-Manifestationen oder das fetale Varzellensyndrom. Häufigkeit und Schwere der Komplikationen bei Windpocken steigen mit zunehmendem Alter. Die Erkrankung führt bei 80% der Infizierten zu einer lebenslangen Immunität, allerdings treten die Viren bei ca. 20% der Infizierten als Herpes zoster wieder in Erscheinung.

Durch die Impfung soll die Morbidität der Varizellen und damit auch die Rate an Komplikationen und Hospitalisierungen in Deutschland reduziert werden. Es ist zu erwarten, dass bei sinkenden Erkrankungsraten mittel- bis langfristig eine Herdenimmunität aufgebaut wird, von der auch Säuglinge, Schwangere und andere Risikogruppen profitieren. Die Impfempfehlung hat aber auch ökonomische Gründe: Eine geringere finanzielle Belastung des Gesundheitswesens und weniger Arbeitsausfälle bei den Eltern machen die Impfung kosteneffektiv. Allerdings könnte es auch zu einem höheren durchschnittlichen Infektionsalter Ungeimpfter kommen – und damit zu einer größeren Komplikationsrate. In den USA, in denen die generelle Varizellenimpfung 1995 eingeführt wurde, wurde eine solche Altersverschiebung nach Angaben der STIKO noch nicht beobachtet. Allerdings könnte die Impfung noch einen weiteren Nachteil haben: Mit dem Rückgang der Varizellen-Inzidenz nimmt auch die Anzahl der Kontakte zu Personen mit Varizellen ab. Durch den Wegfall dieses „Boosters“ könnte die natürliche Immunität gegen Windpocken nachlassen und das Risiko für Herpes zoster steigen. Die Daten dazu aus den Vereinigten Staaten sind jedoch nicht einheitlich. Bisherige Erfahrungen aus den USA zeigen, dass gegen Varizellen geimpfte Personen ein geringeres Risiko für einen späteren Zoster haben, und dass ein durch Impfviren ausgelöster Zoster meist leichter verläuft. Da es für Varizellen bzw. Herpes zoster keine deutschlandweite Meldepflicht gibt, wurden verschiedene Surveillance-Systeme etabliert, um die Auswirkungen der Impfempfehlung von 2004 beurteilen zu können. Die Arbeitsgemeinschaft Masern und Varizellen meldet als ersten Trend zur Morbiditätsentwicklung einen Rückgang der Varizellen-Erkrankungszahlen und der Komplikationen. In den neuen Bundesländern, in denen es eine Meldepflicht für Windpocken gibt, gingen die Windpocken von 7371 Fällen 2005 auf 4111 Fälle 2007 zurück.

● Pertussis – heute eine Erkrankung der Jugendlichen und Erwachsenen Eine Verschiebung des Erkrankungszeitpunkts in das Jugend- und Erwachsenenalter, wie sie bei Wind-

pocken befürchtet wird, gibt es bereits bei der Pertussis-Infektion. Seit der Impfempfehlung der STIKO für Keuchhusten bei Säuglingen 1991 und der Einführung von besser verträglichen azellulären Impfstoffen 1995 stieg der Durchimpfungsgrad deutlich an und lag bei den Schuleingangsuntersuchungen 2006 bei bis zu 95,5%. Allerdings waren in den neuen Bundesländern in den Jahren 2000 bis 2004 74% der Erkrankten mindestens 15 Jahre alt. Dies ist u.a. Folge der abnehmenden Immunität: Die Immunität lässt 4 bis 20 Jahre nach natürlicher Erkrankung bzw. 4 bis 12 Jahre nach vollständiger Immunisierung nach. „Keuchhusten ist eine



Dr. A. Siedler

Erkrankung der Jugendlichen und Erwachsenen geworden, die unsere Säuglinge anstecken. Daher die Kokonstrategie: alle Personen

um ein Neugeborenes sollen einen ausreichenden Immunschutz gegen Keuchhusten besitzen“, erklärt die Münchener Kinderärztin Dr. Ursel Lindlbauer-Eisenach, die auch STIKO-Mitglied ist. Neugeborene sind bei Keuchhusten besonders gefährdet, da kein oder ein nur geringer Nestschutz besteht. „In den ersten beiden Lebensjahren ist Pertussis eine gefährliche Erkrankung, da eine Apnoe auftreten kann, die selbst intensivmedizinisch schwer zu beherrschen ist“, ergänzt ihr Kollege Dr. Fegeler. Dr. Lindlbauer-Eisenach: „Es sollte jede Auffrischimpfung gegen Diphtherie-Tetanus benutzt werden zu prüfen, ob ein Impfschutz gegen Pertussis besteht oder gegebenenfalls mitgeimpft werden muss.“ Eine Eradikation von Pertussis hält das RKI im Gegensatz zu anderen impfpräventablen Krankheiten für nicht möglich. Ziel der Impfstrategie in Deutschland ist ein möglichst frühzeitiger und vollständiger Impfschutz für Säuglinge und Erwachsene, der im Vorschul- und Jugendalter aufgefrischt werden sollte. Die STIKO berät derzeit über eine allgemeine Impfempfehlung für Erwachsene. In Sachsen wird bereits seit 2007 eine Auffrischimpfung alle 10 Jahre empfohlen.

Maren Schenk

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 1168–1169). Alle Rechte vorbehalten.



Diesen Beitrag hören:
www.thieme.de/dmw