Gewichtsreduktion bei Adipositas: Welche Rolle spielen die Gene?

Der epidemieartige Anstieg der Adipositas in den letzten Jahren führte zu einem wachsenden Angebot an Abnehmprogrammen. Verschiedenste Diätformen und -programme sowie gewichtssenkende Medikamente konkurrieren um die Aufmerksamkeit der betroffenen Menschen. Welche Kostform am besten zur Gewichtsreduktion geeignet ist, bleibt weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Ein Vergleich von kohlenhydratarmer, mediterraner und fettarmer Diät ergab, dass es ebenso erfolgreiche Alternativen zur fettreduzierten Kost gibt [40]. Bei kommerziellen Abnehmprogrammen verhält es sich ähnlich. Nicht die Kostform per se, sondern die Therapiecompliance und letztlich die Reduktion der Energiezufuhr scheint für den Erfolg entscheidend zu sein [1, 8].

Es ist eine altbekannte Erfahrung, dass adipöse Menschen in Abnehmprogrammen unterschiedlich stark an Gewicht verlieren. Auch unter standardisierten Studienbedingungen zeigte sich stets eine große interindividuelle Streubreite bezüglich des Ausmaßes der Gewichtsreduktion. In einer amerikanischen Studie lagen die Gewichtsveränderungen nach 1-jähriger Therapie zwischen - 28 und + 12 Kilogramm (kommerzielles Abnehmprogramm) bzw. zwischen - 26 und + 15 Kilogramm (Selbsthilfeprogramm) [23]. Mit einer Kombination aus energiereduzierter Kost und gesteigerter körperlicher Aktivität konnte in einer Studie eine Gewichtsreduktion zwischen 4 und 30 Kilogramm erzielt werden [46]. Beim Einsatz von gewichtssenkenden Medikamenten findet sich ein ähnlich variierender Abnehmerfolg [37].

Determinanten von Erfolg und Misserfolg

Der Erfolg eines Abnehmprogramms ist von vielen Faktoren abhängig (Tab. 1), die das Verhalten hinsichtlich Ernährung und körperlicher Aktivität und damit den Gewichtsverlauf unter Therapie beeinflussen. Diese Faktoren können aber nur einen Teil der Varianz erklären. Auch nach Adjustierung für bekannte exogene Einflussfaktoren sowie unter standardisierten Bedingungen bleiben deutliche Unterschiede im Ausmaß der Gewichtsreduktion.
Damit stellt sich die Frage, inwieweit genetische Faktoren bei der Gewichtsreduktion eine Rolle spielen. Genetische Komponenten könnten sowohl direkt als auch indirekt Einfluss auf das Körpergewicht nehmen. Über das „Ernährungsverhalten“ wirken genetische Faktoren indirekt auf das Körpergewicht. Damit kann das Körpergewicht auf vielfache Weise durch genetische Varianten modifiziert werden (Abb. 1). Daneben beeinflussen Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Wechselwirkungen das Körpergewicht, so dass eine sehr komplexe Regulation vorliegt.

Tab. 1 Einflussfaktoren für den Erfolg von Abnehmprogrammen.

Faktoren für den Erfolg eines Abnehmprogramms
Alter
Geschlecht
Lebensstil (körperliche Aktivität)
Motivation
Energiezufuhr
Psychische Faktoren
Umweltbedingungen (Familie, Freunde)
Medikamente
Erkrankungen
Compliance
Gene
Andere Faktoren

kurzgefasst
Die Gewichtsveränderungen während eines Abnehmprogramms variieren sehr stark und werden von vielen Faktoren beeinflusst.

Genetik der Adipositas

Erste Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Genetik und Adipositasrisiko stammen aus Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien. Im Vergleich zu dizygoten Zwillingen ist bei monozygoten Zwillingen die Übereinstimmungsrate bezüglich des Adipositasgrads doppelt so hoch [44]. In einer dänischen Studie korrelierte das Körpergewicht von Adoptivkindern mit dem Körpergewicht biologischer Eltern, insbesondere dem der Mutter, nicht aber mit dem der Adipotiveltern [45]. Eine schwedische Studie konnte zeigen, dass Frauen mit familiärer Vorbelastung für Adipositas bei einer fettreichen Kost mehr Gewicht zunehmen als Frauen ohne Vorbelastung [22].
Bei Adipositas ist zwischen monogenen und polygenen Formen zu unterscheiden. Unter monogener Adipositas versteht man, dass eine Mutation in einem einzigen Gen für die Entstehung von Übergewicht verantwortlich ist. Diese Form der Adipositas ist selten bis sehr selten, unterliegt einem mendelschen Erbgang und ist vor allem durch einen frühkindlichen Beginn mit oft exzessiver Gewichtszunahme gekennzeichnet [54]. Die häufigste Adipositasform ist die polygene Adipositas. Zu deren Manifestation ist eine Gen-Umwelt-Interaktion, d. h. die Wechselwirkung zwischen verschiedenen genetischen Komponenten und einer adipogenen Umwelt, nötig. Es gibt sehr viele Gene, die für die Ausprägung dieser Form der Adipositas eine Rolle spielen. Einer einzelnen genetischen Variante wird dabei nur ein geringer Effekt zugeschrieben.
In einer europäischen Studie mit genomweiter Analyse von Polymorphismen wurde das Fettmasse- und Adipositas-assoziierte (FTO)-Gen als Kandidatengen für Adipositas entdeckt [9, 11, 39]. Das Risikoallel des assoziierten Polymorphismus tritt bei 16 % der Bevölkerung homozygot auf und ist mit einem um ca. 3 Kilogramm höheren Körpergewicht assoziiert. Als zweites, mit Adipositas stark assoziiertes Gen ist das Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R)-Gen zu nennen. Das Risikoallel ist mit einem um 0,22 BMI Einheiten höheren Körpergewicht assoziiert [55]. Weitere wichtige Gene im Kontext Adipositas sind kürzlich identifiziert worden [48, 52]. Trotz großer Forschungsaktivitäten und Fortschritte in den letzten Jahren sind die genetischen Grundlagen der komplexen polygenen Adipositas noch weitgehend unbekannt. Die bisher gefundenen Adipositasgene erklären insgesamt nur einen kleinen Anteil der BMI-Unterschiede zwischen den einzelnen Personen.

kurzgefasst
Genetische Komponenten spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Adipositas.

Zwillingsstudien zur Gewichtsreduktion

In Zwillingsstudien fanden sich erste Hinweise, dass nicht nur Umweltfaktoren und soziale Komponenten den Erfolg eines Abnehmprogramms bestimmen, sondern in hohem Maße auch der genetische Hintergrund. In einer kanadischen Studie reagierten monozygote Zwillingspaare unterschiedlich auf einen durch definierte sportliche Aktivität erhöhten Energieverbrauch. Bezüglich der Gewichtsabnahme gab es große Unterschiede zwischen den Zwillingspaaren, aber nur kleine innerhalb der Paare [4, 5]. Der Gewichtsverlust unter einer VLC-Diät (very low calorie diet) war bei monozygoten Zwillingen sehr homogen ($r = 0{,}85$), während er bei nicht verwandten Kontrollpersonen unter identischen Bedingungen erheblich schwankte (5,9 – 12,4 kg) [15].

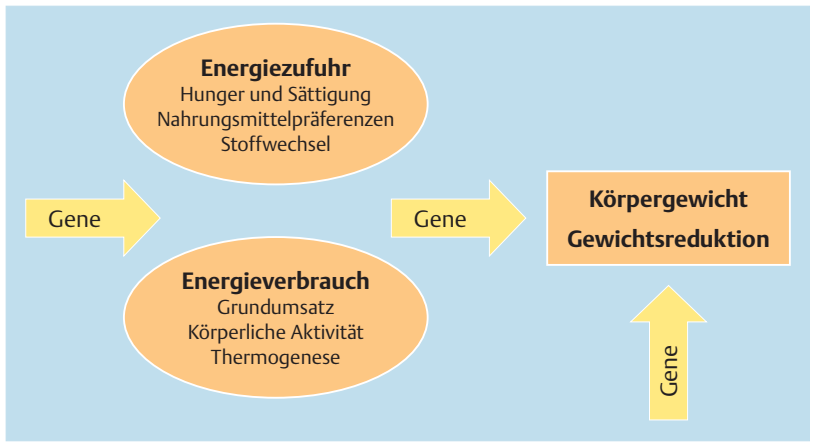

Abb. 1 Gene wirken auf allen Ebenen der Gewichtsregulation.

Genvarianten im Zusammenhang mit Gewichtsabnahme

Diese Daten sprechen dafür, dass genetische Faktoren für den Erfolg von Abnehmprogrammen bedeutsam sind. Gene, die mit Adipositas assoziiert sind, sind potenziell auch Kandidatengene für die Gewichtsreduktion [16, 8]. Im Folgenden werden die wichtigsten Genvarianten (Tab. 2) vorgestellt, die in Zusammenhang mit Gewichtsabnahme beschrieben wurden.

kurzgefasst
Es gibt starke Hinweise, dass genetische Komponenten den Gewichtsverlauf unter Therapie beeinflussen.

- **FTO- und MC4R-Gen**

Das FTO-Gen wird im Gehirn exprimiert und kodiert für eine Oxygenase, die bei der DNA-Methylierung eine Rolle spielt [14]. Ein kürzlich beschriebener Polymorphismus im FTO-Gen (rs8050136) zeigte keinen Einfluss auf die Gewichtsreduktion unter einer Lebensstilintervention [21]. Kinder mit dem Risiko-Allel A des Polymorphismus rs9939609 nahmen während des „Obeldicks“-Abnehmprogramms genauso viel Gewicht ab wie Kinder ohne Risiko-Allel ($p = 0{,}287$) [29].
Der Melanocortin-4-Rezeptor ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor und hat eine zentrale Rolle bei der Regulation von Hunger und Sättigung. Die Aktivierung beziehungsweise Hemmung des Rezeptors erfolgt über das Alpha-Melanozyten-stimulierende Hormon (a-MSH) beziehungsweise das „Agouti-related“-Peptid (AgRP). Für Polymorphismen im MC4R-Gen sind derzeit noch keine Ergebnisse bezüglich einer Assoziation mit Gewichtsreduktion verfügbar. Allerdings konnte gezeigt werden, dass eine Lebensstilintervention bei Kindern mit einer Mutation im MC4R-Gen, die zu einer verminderten Rezeptorfunktion führt, genauso erfolgreich ist wie bei Kindern ohne Mutation [36].

- **Leptin (LEP)- und Leptinrezeptor (LEPR)-Gen**

Leptin gilt als eines der Schlüsselhormone in der Regulation von Hunger und Sättigung. Durch die Bindung an Leptinrezeptoren im Hypothalamus werden appetithemmende Signale aktiviert. Ein genetisch bedingter Leptinmangel (Mutation im LEP-Gen) oder ein funktioneller Leptinrezeptormangel (Mutation im LEPR-Gen) führt aufgrund der gestörten Sättigungsinduktion zu einer gesteigerten Energiezufuhr und damit zu schwerer frühkindlicher Adipositas [6, 10]. Es ist bekannt, dass hohe Leptinkonzentrationen bei polygener Adipositas mit einer verminderten Gewichtsabnahme assoziiert sind [30, 49]. Zudem gibt es Hinweise, dass Polymorphismen im LEP-Gen das Ausmaß der Gewichtsabnahme beeinflussen. Personen, die homozygot für das häufigere C-Allel des Polymorphismus C-2549A sind, nahmen im Vergleich zu homozygoten Trägern des A-Allels unter einer energiereduzierten Kost mehr Gewicht ab (ca. 0,75 BMI Einheiten, p-Wert = 0,05) [26]. Ähnliches gilt für den Polymorphismus Ser343Ser (T/C) des LEPR-Gens. Frauen mit dem seltenen C-Allel nahmen im Vergleich zu Nicht-Trägern ca. 2 Kilogramm mehr Gewicht ab (p-Wert = 0,006) [27]. Insgesamt handelt es sich bei diesen Ergebnissen um schwache Assoziationen, die das Körpergewicht kaum beeinflussen.

- **Uncoupling-Protein 1, 2, und 3-(UCP1, UCP2, UCP3)-Gen**

„Uncoupling Proteine“ (UCPs) gehören zu den mitochondrialen Transmembranproteinen und spielen im Energiestoffwechsel eine wichtige Rolle. Ein Polymorphismus im UCP1-Gen (A-3826G) scheint mit dem Ausmaß der Gewichtsabnahme assoziiert zu sein. Träger des seltenen Allels nahmen bei niedriger Energieaufnahme um ca. 3 Kilogramm weniger Gewicht ab (p-Wert = < 0,05) als homozygote Träger des häufigeren Allels [13], wohingegen der Haplotyp GAG im UCP1-Gen mit verstärkter Körperfettabnahme assoziiert war [41]. Es gibt Hinweise, dass auch Polymorphismen im UCP2- und 3-Gen mit der Reduktion der Körperfettmasse unter einer VLCD-Diät assoziiert sind [53]. Im Gegensatz dazu konnten Harper et al. keine Assoziation zwischen Polymorphismen im UCP3-Gen und der Gewichtsabnahme zeigen. Allerdings fanden sich Unterschiede in der Genexpression: Personen, die auf eine Formula-Diät ansprachen, wiesen eine um 25 % stärkere UCP3-mRNA Expression im Muskelgewebe auf als die „Non-Responder“. Für die UCP2-mRNA konnte kein Unterschied gefunden werden [17]. Die Literatur

ist somit inkonsistent und liefert keine ausreichende Evidenz für einen Zusammenhang zwischen UCP-Genen und Gewichtsabnahme.

β2- und β3-adrenerges-Rezeptor (ADRB2, ADRB3)-Gen

Die β-adrenergen Rezeptoren gehören zur Familie der Adrenorezeptoren (AR), sind G-Protein gekoppelt und werden durch Katecholamine aktiviert. Die β2- und β3-adrenergen Rezeptoren sind an der Regulation der katecholamin-induzierten Lipolyse beteiligt. Der Polymorphismus Trp64Arg im ADRB3-Gen scheint mit erniedrigter lipolytischer Aktivität und einer vermehrten Fettspeicherung im Fettgewebe assoziiert zu sein [2]. Träger des Arg64-Allels sind in Gewichtsreduktionsprogrammen weniger erfolgreich als Personen mit dem Wildtyp-Allel Trp64 [3, 38, 42]. Andere Studien konnten einen solchen Zusammenhang nicht bestätigen [13, 34]. Tchernof et al. konnten für die verschiedenen Genotypen keinen Unterschied bezüglich der Gewichtsabnahme zeigen, fanden aber einen Effekt auf das viszerale Fettgewebe. Im Vergleich zu Trägern des Wildtyp-Allels nahmen Träger der Mutation Arg64 um 43 % weniger viszerales Fett ab [47]. Eine 5-jährige Beobachtung von Personen ohne Intervention ergab, dass die Polymorphismen Arg16Gly (ADRB2) und Trp64Arg (ADRB3) mit einer Zunahme des Gewichts assoziiert sind [24]. Die bisherigen Daten für das ADRB2- und ADRB3-Gen liefern lediglich schwache Hinweise für eine Assoziation mit dem Körpergewicht.

Peroxisomen-Proliferator-aktiviertes-Rezeptor-Gamma-2 (PPARG2)-Gen

Die Familie der PPAR-Transkriptionsfaktoren ist ein wichtiger Regulator der Expression von Genen des Glukose- und Lipidstoffwechsels. Der Subtyp PPARG2 kommt vor allem im Fettgewebe vor und hat dort eine zentrale Bedeutung im Stoffwechsel. Im PPARG2-Gen scheint der Polymorphismus Pro12Ala am bedeutsamsten zu sein. Homozygote Träger des 12Ala-Allels nahmen bei Ernährungsumstellung und gesteigerter körperlicher Aktivität mehr Gewicht ab [25]. Eine andere Studie ergab, dass das PPARG2-Gen nicht mit der Gewichtsreduktion, sondern mit der Gewichtserhaltung assoziiert ist. Die Genotypfrequenzen des Polymorphismus Pro12Ala unterschieden sich zwischen Personen mit und Personen ohne erfolgreicher Gewichtserhaltung nach einer Intervention [50]. In einer anderen Studie nahmen Träger des Ala-Allels während der Erhaltungsphase stärker an Gewicht zu als Personen homozygot für das Pro-Allel (5,4 ± 0,9 vs. 2,8 ± 0,4 Kilogramm; p-Wert < 0,01) [31]. Insgesamt ist die Assoziation zwischen dem PPARG2-Gen und dem Körpergewicht fragwürdig und sollte in größeren Studien überprüft werden.

Weitere Gene

Es gibt eine Reihe weiterer Gene, die mit dem Ausmaß der Gewichtsreduktion unter einer Adipositastherapie in Verbindung gebracht wurden. Hier sind z. B. das Tumor-Nekrose-Faktor-α(TNFα)-, das Glutamatdecarboxylase-2 (GAD2)- und das Ektonukleotid-Pyrophophatase/Phosphodiesterase-1 (ENPP1)-Gen zu nennen; diese hatten allerdings nur sehr moderate Effekte auf das Körpergewicht [43]. Auch ein Polymorphismus im 5-Hydroxytryptamin(Serotonin)-Rezeptor-2C (HTR2C)-Gen wurde bei Frauen mit dem Ausmaß des Gewichtsverlusts unter einer Verhaltenstherapie in Verbindung gebracht [33, 51]. Polymorphismen im Insulin-induzierten-Gen 2 (INSIG2)-Gen und Perilipin (PLIN)-Gen scheinen ebenfalls mit dem Ausmaß der Gewichtsreduktion unter hypokalorischen Diäten assoziiert zu sein [7, 35].

kurzgefasst

Eine Vielzahl von Genen scheint den Gewichtsverlauf während eines Abnehmprogramms zu beeinflussen, auch wenn die Effekte nur moderat und von fraglicher klinischer Relevanz sind.

Genetische Determinanten bezüglich der Wirkung von Sibutramin

Sibutramin ist ein selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und führt zu einer dosisabhängigen Gewichtsreduktion von ca. 3 – 6 Kilogramm [20]. Kürzlich wurde berichtet, dass der Polymorphismus G-148A des Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT)-Gens die Wirkung von Sibutramin beeinflusst. Im Vergleich zu heterozygoten Personen zeigte sich bei homozygoten Trägern unabhängig vom Allel eine schnellere Gewichtsabnahme unter Sibutramin [32]. Das Guaninnukleotid bindende Protein (G-Protein) „beta polypeptide 3 (GNB3)-Gen kodiert für die G-Protein-b3-Untereinheit. Der CC- Genotyp des Polymorphismus C825T im GNB3-Gen war im Vergleich zu Trägern des T-Allels mit einer stärkeren Gewichtsabnahme unter Sibutramintherapie, aber mit einer verminderten Gewichtsabnahme unter Placebo assoziiert [18]. Vermutlich weisen die Träger des 825T-Allels eine reduzierte Lipolyse auf und können gespeicherte Lipide weniger gut mobilisieren [19]. Das Guaninnukleotid-α-stimulierende-Polypeptid-1-(GNAS)-Gen kodiert für die G-Protein-α-Untereinheit, die ebenfalls an der Regulation der Lipolyse beteiligt ist. Eine Therapie mit Sibutramin war nur bei Trägern des A-Allels effektiv, während Personen mit dem Genotyp GG (Polymorphismus A-1211G) unter einer nicht-pharmakologischen Adipositastherapie deutlich besser an Gewicht abnahmen (Gewichtsabnahme von 7,5 ± 0,4 vs. 4,5 ± 0,3 Kilogramm; p-Wert = 0,02) [12].

Die hier beschriebenen Zusammenhänge bedürfen der Replikation in anderen Kohorten, bevor daraus Konsequenzen für die klinische Anwendung von Sibutramin gezogen werden können.

kurzgefasst

Pharmakogenetische Studien weisen darauf hin, dass die Wirkung von Sibutramin zum Teil vom Genotyp abhängig sein könnte.

Bewertung der Literatur

Obwohl es in der Fachliteratur inzwischen viele Hinweise gibt, dass genetische Faktoren die Ergebnisse der Adipositastherapie modifizieren, gibt es eine Reihe von Limitationen. Aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns, Studienpopulationen (Geschlecht, Adipositasgrad, Diabetesstatus, ethnische Zugehörigkeit), Abnehmprogramme und Studiendauer lassen sich die Ergebnisse schwer vergleichen. Da in Interventionsstudien größere Fallzahlen eher selten sind und die beschriebenen Assoziationen zum Teil nur grenzwertige Signifikanz aufweisen, sind falsch positive Ergebnisse nicht auszuschließen und Replikationen dringend erforderlich. Zu berücksichtigen ist ferner, dass die meisten dieser Studien die Effektivität von Abnehmprogrammen als Endpunkt hatten und die genetischen Analysen post hoc durchgeführt wurden. Somit ist eine belastbare Bewertung der bisherigen Studienergebnisse schwierig. Ein grundsätzliches Problem dürfte auch sein, dass die meisten Polymorphismen nur schwache Effekte haben und möglicherweise erst ihre Summe Effekte verstärkt oder auch aufhebt. Laufende genomweite Analysen lassen erkennen, dass es wohl eine Vielzahl weiterer adipositasrelevanter Genvarianten gibt, sodass von einer hohen Komplexität auszugehen ist, die bisher nur ansatzweise verstanden wird.

kurzgefasst

Das Wissen um den Zusammenhang zwischen genetischen Komponenten und Gewichtsabnahme ist unzureichend und kann derzeit für klinische Anwendungen nicht genutzt werden.

Wie viel erklärt die Genetik wirklich?

Bei Adipositas handelt es sich um eine komplexe Erkrankung, die von vielen Lebensstilfaktoren verursacht bzw. modifiziert wird (Tab. 1). Da sich die genetische Ausstattung des Menschen in den letzten Jahrzehnten nicht geändert hat, kann die Genetik für den dramatischen Anstieg der Adipositas in einem so kurzen Zeitraum nicht verantwortlich gemacht werden. Dagegen kam es in den letzten 100 Jahren zu einer nie da gewesenen und rasch fortschreitenden Änderung der Lebensbedingungen und des Lebensstils. Gesellschaftliche, ökonomische und technologische Entwicklungen haben zu einem adipogenen Lebensstil mit übermäßiger Energiezufuhr und körperlicher Inaktivität geführt. In einer Zeit, die durch Nahrungsüberfluss geprägt ist, fällt es vielen Menschen sehr schwer, sich an die Vorgaben eines Abnehmprogramms zu halten und ihr Essverhalten auf Dauer zu ändern, zumal der menschliche Organismus evolutionsbedingt auf „essen, wenn Nahrung verfügbar ist“ und „sparsam mit Energie umgehen“ programmiert ist. Auch wenn die genetische Ausstattung des Menschen nicht unrelevant ist, so scheinen vor allem die Lebensbedingungen für die Entstehung von Adipositas sowie den Erfolg von Gewichtsreduktionsprogrammen ausschlaggebend zu sein. Dies erklärt auch, warum Abnehmprogramme in einem adipogenen Umfeld nur bescheidene Erfolge aufweisen.

kurzgefasst

Genetische Komponenten erklären den Anstieg der Adipositasprävalenz nicht und leisten vermutlich nur einen geringen Beitrag zum Gewichtsverlauf unter Therapie.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- Begrenztes Wissen über genetische Determinanten des Gewichtsverlusts unter Therapie ist derzeit noch ohne klinische Relevanz; dementsprechend sind Genprofile zur Vorhersage des Therapieerfolgs in der Praxis wertlos.
- Es sind größere Studien und Metaanalysen nötig, um Effekte von Genen zu identifizieren und zu bestätigen.
- Eine funktionelle Charakterisierung von Genvarianten und die Untersuchung epigenetischer Modifikationen und Genkopie-Polymorphismen („Copy Number Variations“) sind wünschenswert.
- Trotz der Programmierung zu „essen, wenn Nahrung verfügbar ist“ kann ein bewusst gesunder Lebensstil (Ernährung und körperliche Aktivität) das Körpergewicht positiv beeinflussen.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

C. Holzapfel, H. Hauner
Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Christina Holzapfel,
M.Sc. Ernähr.-Wiss.
Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin
Klinikum rechts der Isar,
Technische Universität München
Ismaninger Str. 22
81675 München
Tel. 089/41406784
eMail Christina.Holzapfel@wzw.tum.de

Tab. 2 Wichtige Genvarianten in Zusammenhang mit Gewichtsreduktion.

Gen	Polymorphismus	Risikoallel	Unterschied in Gewichtsabnahme	Anzahl Studienteilnehmer	Referenz
FTO	rs8050136	A	-	204	21
	rs9939609	A	-	207	29
LEP	C-2549A	A	0,75 kg/m^2	117	26
LEPR	Ser343Ser (T/C)	T	2 kg	116	27
UCP1	A-3826G	G	2 kg	163	13
ADRB3	Trp64Arg	Arg64	2 kg	210	3
PPARG2	Pro12Ala	Pro12	5%	522	25

Die Literatur zum Beitrag finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDIaktuell.
Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 644–649). Alle Rechte vorbehalten.

Transluminale Interventionen („NOTES“) – Aktueller Stand

NOTES (engl.: Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) bedeutet „endoskopisches Operieren in sterilen Körperhöhlen über natürliche Zugangswege“. Hans Seifert eröffnete 1998 in Frankfurt/M. erstmals aktiv die Magenwand, um bei Patienten mit infizierten Pankreasnekrosen abgestorbenes Gewebe transgastral, nicht-chirurgisch zu entfernen [30]. Er gilt als einer der Pioniere der heute als NOTES-Eingriffe bezeichneten Interventionen. NOTES begeistert derzeit sowohl interventionelle Gastroenterologen als auch minimal-invasiv tätige Chirurgen. Die Entwicklung auf diesem Gebiet erscheint ausgesprochen vielversprechend, ist jedoch derzeit noch vom breiten klinischen Einsatz entfernt. Umfangreiche technische Erfahrungen mit dem endoskopischen Operieren wurden in Tierexperimenten gewonnen (Abb. 1). Die Zugangswege umfassen den Magen, die Vagina, das Rektum und die Harnblase (Tab. 1). Erste klinische Anwendungen sind noch begrenzt; in den meisten Fällen kommen „Hybrid“-NOTES-Techniken unter laparoskopischer Assistenz/Kontrolle zum Einsatz [14]

Erste klinische Erfahrungen

Als erste Arbeitsgruppe berichteten N. Reddy und G.V. Rao des Asian Institute of Gastroenterology in Hydarabat, Indien, nach tierexperimentellen Untersuchungen an Hühnern bereits 2004 über erste transgastrale Appendektomien (Abb. 2) und Tubenligaturen und zeigten beeindruckende Videodokumentationen. Im Jahr 2005 wurde über 17 klinische Fälle berichtet. Leider ist hierzu bis aktuell Februar 2009 noch keine Originalliteratur über PubMed verfügbar. Im März 2007 berichteten Zorron et al. [36] sowie Bessler und Stevens [3] über die ersten transvaginalen NOTES-Cholezystektomien. Zorron verwendete lediglich ein Standard-Koloskop und gynäkologische Standard-Instrumente, während die Columbia-Arbeitsgruppe unter laparoskopischer Kontrolle und Assistenz arbeitete. Nur wenige Tage später wurde die erste europäische NOTES-Cholezystektomie unter Verwendung eines 2 mm laparoskopischen Hilfstrokars und therapeutischen Zwei-Kanal-Gastroskops durchgeführt [20]. Zornig et. al. entfernten erstmals im Juni 2007 in Deutschland transvaginal eine Gallenblase [35] und berichteten anschließend über ihre umfangreichen Erfahrungen an über 90 Patienten unter ausschließlicher Verwendung von starrem Instrumentarium (zwei transvaginale und ein transumbilikaler Zugang) [23]. Dabei kommen nur verlängerte laparoskopische Instrumente zum Einsatz, so dass die Umgewöhnungsphase für den versierten Laparoskopiker umschrieben bleibt.
Bernhardt et al. [1] führten im September 2007 erstmals eine ausschließlich endoskopisch-flexible transvaginale Appendektomie durch. Inzwischen haben sich drei Patienten einem derartigen Eingriff komplikationslos unterzogen [2]. Palanivelu et al. [25] aus Coimbatore, Indien, berichten über 6 Patienten bei denen eine transvaginale Appendektomie nach Anlage eines Pneumoperitoneums über eine Veress-Nadel am Nabel versucht wurde. Lediglich in einem Falle gelang dies ausschließlich als NOTES-Eingriff. In den anderen 5 Fällen war entweder eine laparoskopische Assistenz oder eine komplette laparoskopische Konversion erforderlich. Akut-Komplikationen wurden bisher in keinem Falle mitgeteilt, als Spätkomplikation war in einem bekannten Fall die minimal-invasive Drainage eines Douglas-Abszesses bei einer Patientin erforderlich, die sich der vorgesehenen Nachsorge entzogen hatte [23].
In den USA werden aktuell prospektive Untersuchungen zur transgastralen Cholezystektomie mit einer neuartigen endoskopischen Plattform durchgeführt [32]. Darüber hinaus sind bisher lediglich erste klinische Ergebnisse zur Durchführbarkeit der diagnostischen Peritoneoskopie publiziert [11, 31]. Hazey et al. [11] führten bei 10 Patienten mit unklarer Pankreasraumforderung, die für eine diagnostische chirurgische Laparoskopie vorgesehen waren, gleichzeitig eine transgastrale Peritoneoskopie durch. Für die herkömmliche Staging-Laparoskopie wurden im Durchschnitt 12,3 min benötigt, für die transgastrale NOTES-Exploration noch 24,8 min, ohne dass jeweils Komplikationen zu verzeichnen waren. In 4 Fällen wurden laparoskopisch Peritoneal- und/oder Leberbiopsien durchgeführt, in einem Falle als NOTES. In 9 der 10 Fälle bestätigte sich die Entscheidung zur nachfolgenden offenen Laparotomie mit Pankreatikoduodenektomie in 8 von 10 Fällen. Bei den beiden übrigen Fällen wurde eine palliative Gastro-Jejunostomie ± Hepatiko-Jejunostomie durchgeführt.
Im Rahmen des internationalen NOSCAR-Meetings 2008 in San Francisco stellten Zorron et al. vorläufige Ergebnisse einer brasilianischen Multicenter-Studie an 319 Patienten vor. Diese beinhalten eine Vielzahl von NOTES-Eingriffen, davon 237 transvaginale und 21 transgastrale Cholezystektomien. Die Letalität betrug 0 %, die Komplikationsrate 7,4 %. Im Rahmen eines ersten prospektiven Vergleichs von 17 transvaginalen und 15 laparoskopischen Cholezystektomien aus der gleichen Arbeitsgruppe war die Komplikationsrate vergleichbar, die Operationszeit beim NOTES-Eingriff jedoch noch signifikant länger. Swanstroem et al. [32] berichteten über 25 Patienten, die bei Indikationen zu Standard-Cholezystektomien mittels Transport-Plattform transgastral und zusätzlicher laparoskopischer Kontrolle über mindestens einen Port cholezystektomiert wurden. Dabei wurde die Sicherheit des gastralen Verschlusses am Ende des Eingriffs laparoskopisch kontrolliert. Zusätzliche laparoskopische Ports konnten nach klinischer Erfordernis ohne Einschränkung verwendet werden. Prä- und postoperativ wurde ein SF36-Lebensqualität-Fragebogen verwendet. Während des Eingriffs erfolgte eine Überwachung und ein Mitschnitt der Teaminteraktion durch eine externe Kamera („Black Box Analysis“). Ferner wurden alle üblichen OP-Daten, postoperative Schmerzen, Kostaufnahme und Patientenzufriedenheit registriert.
Erste europäische Ergebnisse bleiben abzuwarten. In Deutschland kann aktuell von ca. 180 NOTES-Eingriffen ausgegangen werden. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie hat für NOTES-Eingriffe ein spezielles Register auf ihrer Homepage (www.dgav.de/notes/) eingerichtet, um insbesondere auf Komplikationen frühzeitig aufmerksam zu werden.

Tab. 1 Experimentelle Zugangswege.

Zugangsweg	Beschriebene Techniken	Charakteristik	Zielorgane
Transgastral	Nadelmesser ± Ballondilatation, PEG-Technik	unabhängig vom Geschlecht	optimal Unterbauch
Transvaginal	gynäkologisches Instrumentarium, hinteres Scheidengewölbe	nur Frauen geringes Komplikationsrisiko	optimal Oberbauch
Transrektal	minimal-invasive Chirurgie nach peritonealer Flüssigkeitsinstillation, Trokar	unabhängig vom Geschlecht, potentiell hohe Keimbelastung	optimal Oberbauch
Transvesikal	Trokar	kleinkalibriger Hilfszugang	optimal Oberbauch

PEG = perkutane endoskopische Gastrostomie

kurzgefasst

Ausgehend von der Entfernung infizierter Pankreasnekrosen wurden Techniken für die Anlage von Anastomosen, die endoskopische Adaption chirurgischer Anastomoseninsuffizienzen und Organresektionen (Cholezystektomie, Appendektomie und Nephrektomie) entwickelt. Die ersten Studien mit größeren Patientenzahlen werden derzeit publiziert.

NOTES – Eine Zukunftsperspektive für die Viszeralmedizin

Als der Kieler Gynäkologe Karl Semm am 13. September 1980 erstmals einen Blinddarm laparoskopisch entfernte und dies 1983 publizierte, ging ein empörter Aufschrei durch die chirurgische Fachwelt! Er schien alle bewährten Prinzipien der offenen Chirurgie in Frage zu stellen. Eine direkte Einsicht des OP-Feldes und der manuelle Zugriff bei Problemen, wie das Stillen einer Blutung mittels Pinzette, galten damals als unumgänglich. Heute werden in Japan bereits bis zu 70 % aller Eingriffe in Bauchraum und Brustkorb minimal-invasiv als „Schlüsselloch-Chirurgie“ über 5 – 10 mm starke, starre Stab-optiken durchgeführt. Eine frühere Rekonvaleszenz der Patienten und geringere Wundheilungsprobleme sind das Ergebnis.
Die Aussicht, abdominelle und thorakale Eingriffe zunehmend weniger invasiv zu gestalten, erscheint attraktiv. Jedoch sind sich alle ernsthaften NOTES-Forscher und -Propagatoren darüber im Klaren, dass gerade bei der Umwandlung von laparoskopischen oder minimal-invasiven offenchirurgischen Routine-Eingriffen in NOTES-Interventionen, die Messlatte hoch liegt und lediglich eine tierexperimentell ausgefeilte Technik den Einsatz am Menschen erlaubt [12, 18]. Hier gilt es, Komplikationsraten zu erreichen, die bei erfahren Chirurgen im Bereich von wenigen Prozent Morbidität und einer Letalität unter 1 % liegen, wie bei der Appendektomie oder laparoskopischen Cholezystektomie [12]. Gleichwohl brauchen neue Entwicklungen Zeit, wie dies für die transrektale Endochirurgie (TEM) oder operative Laparoskopie galt. Neuentwicklungen von vorne herein an Standardtechniken mit 20 Jahren Erfahrung zu messen, würde jeden Fortschritt lähmen [4].

● NOTES als „durchschlagende“ Technologie

Bereits im Februar 2006 bezeichneten Rattner und Hawes [29] NOTES als „disruptive technology“. Durchschlagende Technologie bezieht sich auf den exponentiellen Entwicklungsschub, der NOTES zugeschrieben wird und der sich am Interesse der Fachwelt sowie der Industrie zweifelsfrei ablesen lässt [28]. Man nimmt an, dass durch Mikro- und Nanotechnologie-Einsatz nicht nur die flexible Endoskopie, sondern auch die laparoskopische Chirurgie enorm von NOTES profitieren werden. Die wesentlichen Vorteile moderner Endoskope liegen in der hohen Flexibilität und der Anpassung an anatomische Gegebenheiten. Dies wird sowohl durch einen flexiblen, graduell in der Rigidität veränderbaren Schaft als auch durch die dreidimensionale Abwinkelbarkeit der Endoskopspitze im Raum erreicht. Prototypendoskope für die endoskopische Submukosadissektion (z. B. „R-Scope“ Olympus Optical, Japan) bieten eine zweifache, schlangenartige Abwinkelung der Endoskopspitze, um Läsionen besser unterfahren zu können. Elektronisch gesteuerte Endoskopsysteme aus kurzen Einzelgliedern (z. B. Neoguide System, Elgato, CA, USA) lassen sich innerhalb des Endoskopes durch Positionsänderung der Einzelglieder zueinander in kuriose Formen bringen und versprechen ein deutlich besseres Widerlager. Hier sind in Kürze weitere Miniaturisierungen und Modifikationen der bisher für die Koloskopie ausgelegten Systeme zu erwarten [7, 8].
Erste Patienten, die mit NOTES endoskopisch-chirurgisch behandelt wurden, berichteten postoperativ über einen minimalen Bedarf an Schmerzmitteln und freuten sich über das Fehlen einer Narbe am Bauch. Eine Diskussion, dass Sicherheit nicht nach Kosmetik stehen darf, sollte sich erübrigen. Inwieweit eine Reduktion des Traumas im Vergleich zur Laparoskopie möglich ist, sollte Ziel weiterer Untersuchungen sein. Gerade für multimorbide, alte Patienten oder stark Übergewichtige könnte NOTES einen wesentlichen Fortschritt durch geringere Invasivität bedeuten. Bei krankhaft fettleibigen Patienten stellt mitunter nicht nur der offene chirurgische Bauchschnitt durch Wundheilungsstörungen ein Problem dar.
Selbst die minimal-invasive Laparoskopie erfordert hier ein überlanges Instrumentarium und die Erfahrung spezialisierter Chirurgen. NOTES könnte jedoch auch für Operationen von Bauchspeicheldrüse, Niere sowie für herz- und thoraxchirurgische Eingriffe einen wesentlichen Fortschritt bedeuten.
NOTES steht zweifelsfrei erst am Anfang der klinischen Entwicklung. Der zukünftige Stellenwert ist derzeit noch offen. Weltweit wurden bisher schätzungsweise 750 Patienten in USA, Europa und Südamerika behandelt, zum Großteil als „Teil-NOTES“-Eingriffe unter kombiniertem Einsatz von Laparoskopie und transluminaler flexibler Endoskopie. Wesentlich erscheint aktuell die bewusste, schrittweise Einführung von NOTES, um nicht durch ein übereiltes Vorgehen unter Inkaufnahme u. U. schwerwiegender Komplikationen bei Routineeingriffen die gesamte Entwicklung in Frage zu stellen. Die Ausbildung „endoskopischer NOTES-Interventionalisten“ wird vermutlich eine ganz neues Curriculum erfordern. Während Chirurgen ein hohes Maß an Perfektion im Umgang mit Skalpell oder laparoskopischem Instrumentarium besitzen, haben nur wenige Erfahrung in flexibel-endoskopischen Eingriffen, wie der endoskopischen Mukosaresektion, Papillotomie oder Blutstillung. Die sogenannte „therapeutische“ Endoskopie, d. h. flexibel-endoskopisch-operative Verfahren im Verdauungstrakt, wird heute überwiegend von Gastroentrologen, d. h. spezialisierten Internisten, durchgeführt. So könnte eine neue Zunft als „Hybride“ zwischen interventionell tätigen, endoskopierenden Gastroenterologen und minimal-invasiv tätigen laparoskopierenden Chirurgen entstehen. Im Rahmen der „Initiativ-

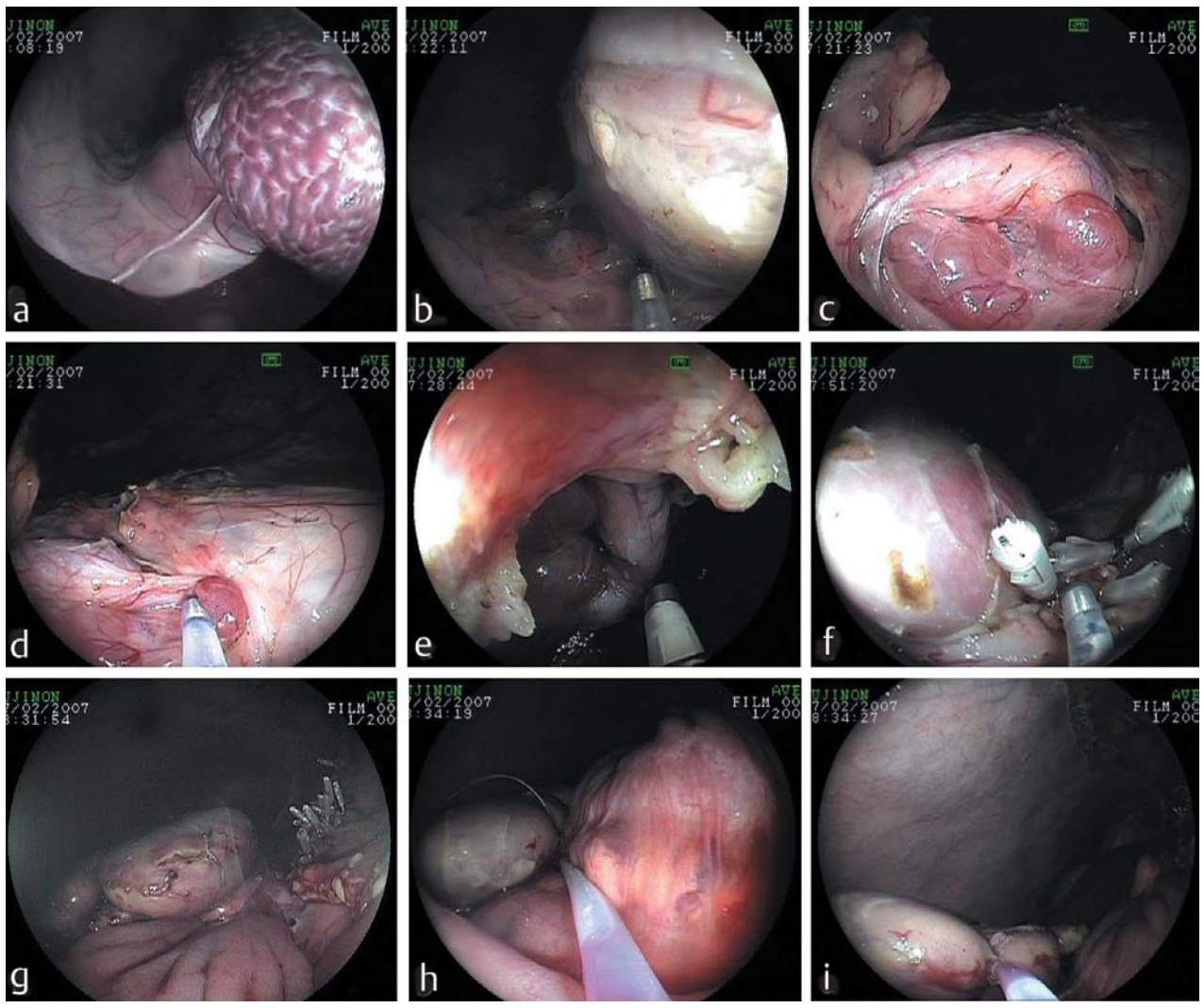

Abb. 1 Phasen der transvaginalen flexibel-endoskopischen Nephrektomie am Schwein: Der Nierenoberpol ist in Inversion unter der grobgefelderten Milz und dem linken Leberlappen (unten) erkennbar (a). Ausschälen der Niere von der Retroperitonealwand nach Durchtrennung der Gerota-Faszie mit dem Nadelmesser (b). Freipräparierter Nierenhilus mit Nierenarterie (hell oben), Nierenvene und Ureter (Mitte und unten) (c). Stumpfes Lösen von Nierenarterie, -vene und Ureter (d). Applikation von endoskopischen Edelstahl-Clips auf die Nierenarterie (e) und Durchtrennung mit dem Nadelmesser – derzeit ausschließlich tierexperimentell vorstellbar (f). Niere frei retroperitoneal liegend mit clipverschlossenen Gefäßstrukturen (g). Bergung der Niere mit der Schlinge und Retraktion in Richtung des Vaginalzugangs durch das Endoskop (h, i).

gruppe NOTES in Deutschland“ (http://dnotes.teamspace.de) haben sich Vertreter beider Fachgruppen im Oktober 2006 zusammengefunden, um in Analogie zum amerikanischen NOSCAR-Konsortium eine interdisziplinäre Forschungsplattform zu schaffen und die klinische Einführung von NOTES in Deutschland durch interdisziplinären Austausch zu begleiten.

kurzgefasst

Durch Mikro- und Nanotechnologie-Einsatz wird nicht nur die flexible Endoskopie, sondern auch die laparoskopische Chirurgie enorm von NOTES profitieren. Für multimorbide, alte oder stark übergewichtige Patienten könnte die geringere Invasivität von NOTES einen wesentlichen Fortschritt bedeuten. Die bewusste, schrittweise Einführung von NOTES erscheint wesentlich, um nicht durch ein übereiltes Vorgehen unter Inkaufnahme schwerwiegender Komplikationen bei Routineeingriffen die gesamte Entwicklung in Frage zu stellen.

Wer macht in Zukunft NOTES?

Klar vorab gesagt: Diese Frage ist derzeit nicht zu beantworten! Einige Argumente für die eine oder andere Seite und derzeit offene Punkte, sollen jedoch im Folgenden kurz diskutiert werden: Kommt es mehr darauf an, Virtuosität in der präzisen, schlafwandlerisch sicheren Bedienung von herkömmlichen flexiblen Endoskopen aufzuweisen oder ist es wichtiger, sich in einem speziellen anatomisch-pathologischen Terrain fachgebietsbezogen auszukennen? Gilt „Operieren im Abdomen = Viszeralchirurgie“, „Entfernung der Niere = Urologie“, „Tubenligatur = Gynäkologie“ oder gilt das handwerkliche Geschick als wesentlich, gepaart mit einem limitierten, auf die Intervention zentriertem Hintergrundwissen, ähnlich wie in der interventionellen Radiologie, die sich über zahlreiche Fachgebiete erstreckt und von Platzierung von Stents in Nierenarterien, Iliakalgefäße oder Karotiden, zu perkutan-transhepatische Punktionen und Drainagen bis hin zur Embolisation von Tumoren in der Leber oder Coiling von Hirnarterien-Aneurysmata erstreckt. Gute interventionelle Endoskopiker beschäftigen sich einen großen Teil des Tages mit manueller Arbeit am Endoskop und drehen täglich meist mehr als 4 Stunden „an den Rädern“. Chirurgen, die weiterhin erfolgreich offen oder laparoskopisch operieren wollen, haben daher selten die Zeit, sich in einem vergleichbaren Rahmen wie Schwerpunkt-Endoskopiker mit der flexiblen interventionellen Endoskopie zu beschäftigen. Gastroenterologen hingegen haben zu wenig Erfahrung in klassischen abdominalchirurgischen Fragen, wie spezielle topographische Anatomie und Pathologie des Bauchraums, Prinzipien der Asepsis, Naht- und Dissektionstechniken, stumpfe und scharfe Präparation unterschiedlicher Gewebestrukturen.

Eine „Mutter-Disziplin“ für den „NOTES-Interventionalisten“?

Die Bypass-Chirurgie am Herzen hat die KHK-Behandlung jahrzehntelang dominiert. Inzwischen haben in den USA interventionelle Kardiologen zahlreiche Herzchirurgen arbeitslos gemacht. Sollten Herzchirurgen nun Kathetertechniken lernen, da sie sich am Herzen auskennen und Komplikationen der Katheter-Behandlung beherrschen können? Befürchtungen, die die Viszeralchirurgen aktuell unruhig werden und sich intensiv mit NOTES und herkömmlicher Basis-Endoskopie beschäftigen lässt. Während der Neurochirurg ein Hirnarterien-Aneurysma im OP versorgt, „coilembolisiert“ der interventionelle Radiologe dieses in seinem Röntgen-Raum ohne chirurgisches Stand-By mit Reinluft, jedoch ohne OP-Bedingungen. Die Häufigkeit schwerer Komplikationen werden zukünftige Rahmenbedingungen für NOTES-Eingriffe definieren. Hierzu werden eine Reihe prospektiver und prospektiv-vergleichender Studien gefordert sein. Eine mögliches kurzfristiges Szenario wäre, dass auch bestimmte NOTES-Eingriffe in einem Endoskopie-Eingriffsraum im OP-Trakt durchgeführt werden. Gleichwohl gilt es immer zu bedenken, welche Ressourcen ein OP-Szenario bindet und ob entsprechende Mittel nicht sinnvoller im Gesundheitssystem verwendet werden können. Durch potentiell lediglich notwendige Sterilität des Instrumentariums und der unmittelbaren Eintrittspforte wird NOTES auch für chirurgische Interventionen in Krisengebieten attraktiv.

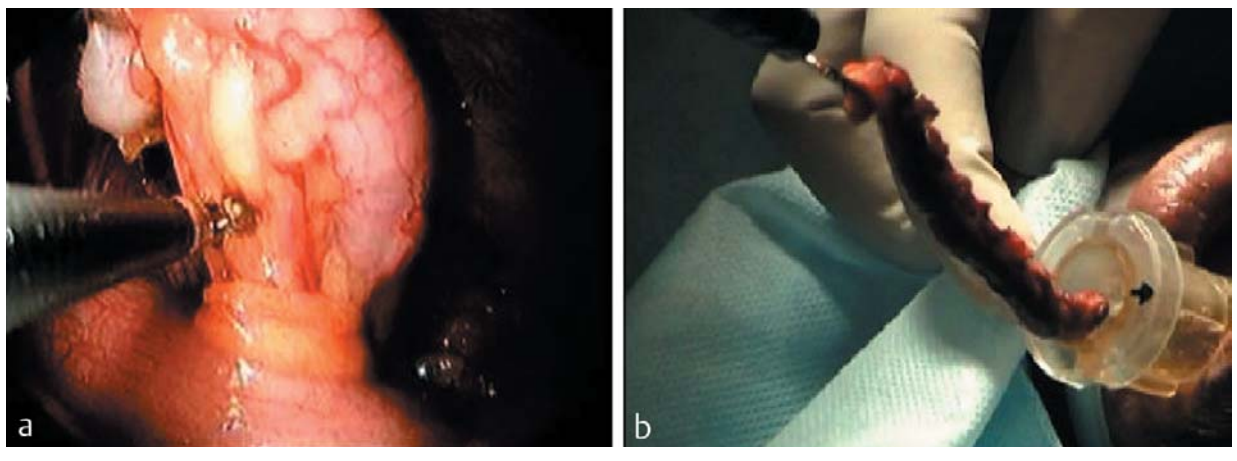

Abb. 2 Flexibel endoskopische Appendektomie. Das Mesenteriolum wird mit der „Hot Biopsie“-Zange koaguliert (a). Die Appendix ist mit einem Nadeltrokar gespannt (Courtesy of Prof. Nageshwar Reddy, Hyderabat, India). Über einen sterilen Übertubus wird die Appendix peroral geborgen (b).

Paradigmen-Wechsel – vom Endoskopiker zum minimal-invasiv tätigen Chirurgen?

Mit der Demonstration einer intakten Gastroenterostomie am Überlebensmodell am Schwein fühlten sich Chirurgen erstmals in ihren ureigensten Techniken bedroht, Anastomosen in der Bauchhöhle zuverlässig nicht offen oder laparoskopisch anzulegen, sondern über flexible Endoskope [17]. Andere bisher rein chirurgische Eingriffe, wie die Cholezystektomie, Appendektomie, Tubenligatur, Splenektomie oder selbst Leberteilresektionen durch gastroenterologische, d. h. internistische oder lediglich gemischt gastroenterologisch-chirurgische Arbeitsgruppen folgten, so dass die chirurgische „Bestandserhaltung“ akut in Gefahr schien [16, 22, 33, 34]. Die Ernüchterung kam mit der Einsicht, dass NOTES-Interventionen mit herkömmlichen Zwei-Kanal-Gastroskopen oder selbst kurzen Koloskopen eine hohe manuelle Geschicklichkeit und jahrelanges tägliches Training erfordern. Andererseits zeigten sich mit herkömmlichem Zubehör und dem Instrumentierkanal-Durchmesser normaler Gastroskope und Koloskope deutliche Limitationen. Nahtautomaten wie starre oder flexible Longitudinal- oder Zirkular-Stapler, wie sie heute den Goldstandard für chirurgische entero-enterale Anastomosen darstellen und aus der täglichen chirurgischen Welt nicht wegzudenken sind, schienen auch für NOTES unabdingbar. Die Hoffnung auf wesentliche Verbesserungen durch spezielle Plattformen mit dickkalibrigen Zugängen zur Verwendung chirurgischer, übergroßer Nitinol-Clips und bimanuellem Arbeiten durch Fixieren des dickkalibrigen Endoskopes in „Shape-Lock“-Technologie sowie der erste klinische Einsatz entsprechender Plattformen im Rahmen der Cholezystektomie durch minimal-invasiv tätige Chirurgen, machte die Hoffnungen der gastroenterologischen Endoskopiker auf die klinische Einführung von NOTES im Bauchraum zunehmend zunichte. Die Chirurgen schickten sich an, dem attraktiven kosmetischen Ergebnis (für Patienten wichtiger als der technische Innovationsschub), schnellstmöglichst Rechnung zu tragen [32].

Der aktuelle Trend

Experimentell forschten initial vermehrt Gastroenterologen oder gemischte Teams aus Gastroenterologen und Chirurgen. Mit exponentiell steigender Zahl an wissenschaftlichen Publikationen von 2005 bis 2008 ist jedoch eine Zunahme der Publikationen chirurgischer Arbeitsgruppen klar zu verzeichnen [9, 15, 17, 33]. Klinisch bleiben die Fachdisziplinen in Punkto NOTES abgesehen von Peer-Gruppen aktuell bei dem, womit sie in ihrer persönlichen Entwicklung am längsten Erfahrung haben. Der Chirurg wählt den transvaginalen Zugang und arbeitet über verlängerte laparoskopische Instrumente in gewohnter Technik. Der Gastroenterologe kann noch nicht sehr viel mit „Triangulation“ anfangen, hat Schwierigkeiten, sie über ein Zweikanal-, „R-Scope“ oder ein „Endo-Samurai“-Scope durchzuführen und wird bei NOTES-Techniken zunächst bei dem bleiben, was seinem bisherigen Arbeiten am ehesten nahe kommt. Zweifelsfrei beschert NOTES gastroenterologischen Forschern einen deutlich sicheren und rascheren Umgang mit „Messern“, wie sie in der flächigen Submukosadissektion (ESD) eingesetzt werden. Wird ein „endoskopischer Interventionalist“ NOTES in Zukunft durchführen? Durchaus denkbar! Die Frage ist nur, wann es ihn gibt und in welches Lager er gehören wird. Bereits bei der interventionellen Endoskopie sieht man, dass ab der Nadelmesser-Sphinkterotomie, der flächigen Mukosaresektion, ja spätestens bei der ESD, ein sich schwerpunktmäßig mit interventioneller Endoskopie beschäftigender Spezialist gefragt ist. Nicht umsonst haben Kollegen mit bekannten Namen der chirurgischen Endoskopie wie Soehendra oder Manegold das Skalpell nach den ersten Jahren der Spezialisierung gänzlich zur Seite gelegt. So wird sich in einigen Jahren u. U. die Frage stellen, ob die interventionelle Gastroenterologie eher mit dem minimal-invasiven chirurgischen Lager zusammenwachsen wird, und Hepatologen, Stoffwechsel- und Verdauungsforscher eher in das Lager der Allgemeininternisten wechseln werden.

Die Angst der Gastroenterologen

Ein vielzitiertes Beispiel für einen Fachdisziplinen-Wechsel ist die klassische Laparoskopie. Die diagnostische Laparoskopie mit Leber- und Peritonealbiopsie wurde jahrelang von den Internisten gepflegt und für

den Oberbauch auch nahezu ausschließlich von Internisten durchgeführt. Inzwischen gibt es nur noch wenige internistisch-gastroenterologische Fachabteilungen, die mehr als 25 Laparoskopien pro Jahr durchführen. Unter dem Argument, einen rein diagnostischen Eingiff in eine weitergehende Operation in nur einer Narkose umwandeln zu können, mit der Möglichkeit der lokalen Lymphknoten-Entnahme und Intervention bei Blutung, ist heute die klassisch-internistische Staging-Laparoskopie nahezu komplett in die Viszeralchirurgie übergegangen. Gleiches befürchten Gastroenterologen für NOTES-Eingriffe, mit allen anderen endoskopisch-interventionellen Techniken im Schlepptau, wie endoskopische Mukosaresektion (EMR), ESD oder interventioneller ERCP.

Gleichwohl sind interventionelle Gastroenterologen in einer günstigen Position. Sie beherrschen im Moment die minimal-invasive Technik, die für die Zukunft gefragt ist. Gleichzeitig ein Spezialist in transgastralen Operationen und in der ESD sowie interventionellen ERCP des bilio-pankreatischen System zu sein, wird bei zunehmender Zentren-Bildung eher unwahrscheinlich. So findet man beispielsweise in Japan an Schwerpunktzentren kaum ERCP-Spezialisten, die gleichzeitig flächige ESD durchführen.

Neue Ausbildungskonzepte

Neue Ausbildungskonzepte müssen der aktuellen Entwicklung Rechnung tragen. So sind 2 Jahre Allgemeinchirurgie oder Gastroenterologie + 2 Jahre spezielle interventionelle Endoskopie + 2 Jahre MIC-Chirurgie eine der Möglichkeiten, um aus zwei aktuellen Mutterdisziplinen einen neuen Fachbereich und einen „interventionellen Endoskopisten“ zu generieren. Um einen suffizienten theoretischen Hintergrund zu garantieren, erscheint es ähnlich einer Krankenpflege-Ausbildung erforderlich, dass sich Blockunterricht und Blockpraktika mit Simulator- und tierexperimentellem Training sowie klinische Ausbildung in Endoskopie, OP und auf Station abwechseln. Regelmäßige schriftliche ebenso wie praktische Prüfungen sollten Wissensstand und Eignung abfragen. Für die endoskopische Blutstillung konnten wir die positiven Auswirkungen eines praktischen Simulator-Trainings neben der rein klinischen traditionellen Ausbildung in Bezug auf niedrigere klinische Komplikationsrate und höhere Erfolgsrate bereits nachweisen [13, 19, 21].

kurzgefasst

Die zukünftige Entwicklung von NOTES ist derzeit schwer vorhersehbar. Ein fächerübergreifendes Arbeiten von Gastroenterologen und minimal-invasiv tätigen Chirurgen kann beide Seiten befruchten und klassische Ansichten zu Indikationen und Therapieformen überdenken helfen..

„E-NOTES“

Bei der „Embryonic Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery“ (E-NOTES) greift man auf Öffnungen am Nabel (embryonale Blutzuflüsse) als „Embryonic Orifice“ zurück [5, 6, 10]. Die Technik wird beispielsweise in den USA von urologischen und chirurgischen Arbeitsgruppen zur Lebendspender-Nephrektomie eingesetzt: Von jüngeren gesunden Patienten, die ihre Niere einem dialysepflichtigen Kranken spenden, wird das günstige kosmetische Ergebnis dankbar angenommen [10]. Analog der transanalen Mikrochirurgie werden über einen einzigen 2 bis 3 cm starken Multilumen-Zugang verschiedenen starre Instrumente eingeführt, die durch Silikon-Membranen nach außen abgedichtet werden. Klinisch kommen im Bereich der Urologie vor allem der Gebrauch des „R-Ports“ (Advanced Surgical Concepts, Wicklow, Ireland), und des Uni-X-Multichannel Ports (Uni-X single laparoscopic port system, Pnavel Systems, Morganville, NJ, USA) zum Einsatz. Kritiker von E-NOTES behaupten jedoch, dass jahrelange Prinzipien der operativen Laparoskopie im Sinne einer effektiven Triangulation durch ausreichenden Abstand der Einzelinstrumente für das Ziel „Single Port“ am Nabel über Bord geworfen werden. Es bleibt spannend!

Fazit

Um Neuentwicklungen voranzutreiben und neue Horizonte zu bieten, muss man Grenzen niederreißen und bestehende Gesetze auf intelligente Art und Weise in Frage stellen [12]. Wenn Grenzen zwischen Fachdisziplinen überschritten werden, so kann dies beide Seiten befruchten und klassische Ansichten zu Indikationen und Therapieformen überdenken helfen. E-NOTES wird möglicherweise die Zeit bis zur Entwicklung besserer flexibler endoskopischer Plattformen überbrücken und dem kosmetischen Aspekt der narbenlosen Chirurgie Rechnung tragen. Ob wenig modifizierte, versteifbare, dünne Endoskope in Kombination mit starren Ports am Nabel mehr Beweglichkeit und einfachere Handhabung ermöglichen bei gleichzeitig sicherer Blutstillung und Dissektionsunterstützung durch transumbilikal eingeführte Instrumente, wie Clips und Stapler, ist derzeit offen. Tunnelungen in Ösophagus und Magen sind vielversprechende Zugangsalternativen [24, 26, 27]. Dann könnte der gastroenterologische „Interventionalist“ bereits in naher Zukunft ein wertvoller, vielleicht unersetzlicher Partner für den minimal-invasiv tätigen Chirurgen sein.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

1 Bernhardt J, Gerber B, Schober HC, Kahler G, Ludwig K. NOTES-case report of a unidirectional flexible appendectomy. Int J Colorectal Dis 2008; 23: 547–550
2 Bernhardt J, Gerber B, Steffen H, Ludwig K. NOTES – Die eindirektionale flexible Appendektomie. Endoskopie heute 2008; 21: DOI 10.1055/s-2008-1061262)
3 Bessler M, Stevens PD, Milone L, Parikh M, Fowler D. Transvaginal laparoscopically assisted endoscopic cholecystectomy. Gastrointest Endosc 2007; 66: 1243–1245
4 Buess G, Cuschieri A. Raising our heads above the parapet: ES not NOTES. Surg Endosc 2007; 21: 835–837
5 Canes D, Desai MM, Aron M, Haber GP, Goel RK, Stein RJ, Kaouk JH, Gill IS. Transumbilical single-port surgery: evolution and current status. Eur Urol 2008; 54: 1020–1029
6 Desai MM, Stein R, Rao P, Canes D, Aron M, Rao PP, Haber GP, Fergany A, Kaouk J, Gill IS. Embryonic natural orifice transumbilical endoscopic surgery (E-NOTES) for advanced reconstruction: initial experience. Urology 2008; 73: 182–187
7 Eickhoff A, Jakobs R et al.. In vitro evaluation of forces exerted by a new computer-assisted colonoscope (the NeoGuide Endoscopy System). Endoscopy 2006; 38: 1224–1229
8 Eickhoff A, van Dam J, Jakobs R, Kudis V, Hartmann D, Damian U, Weickert U, Schilling D, Riemann JF. Computer-assisted colonoscopy (the NeoGuide Endoscopy System): results of the first human clinical trial („PACE study“). Am J Gastroenterol 2007; 102: 261–266
9 Fritscher-Ravens A, Mosse CA, Mills TN, Mukherjee D, Park PO, Swain P. A through-the-scope device for suturing and tissue approximation under EUS control. Gastrointest Endosc 2002; 56: 737–742
10 Gill IS, Canes D, Aron M, Haber GP, Goldfarb DA, Flechner S, Desai MR, Kaouk JH, Desai MM. Single port transumbilical (E-NOTES) donor nephrectomy. J Urol 2008; 180: 637–641; discussion 641
11 Hazey JW, Narula VK, Renton DB, Reavis KM, Paul CM, Hinshaw KE, Muscarella P, Ellison EC, Melvin WS. Natural-orifice transgastric endoscopic peritoneoscopy in humans: Initial clinical trial. Surg Endosc 2008; 22: 16–20
12 Hochberger J, Lamadé W. Transgastric surgery in the abdomen: the dawn of a new era? Gastrointest Endosc 2005; 62: 293–296
13 Hochberger J, Matthes K, Maiss J, Koebnick C, Hahn EG, Cohen J. Training with the compactEASIE biologic endoscopy simulator significantly improves hemostatic technical skill of gastroenterology fellows: a randomized controlled comparison with clinical endoscopy training alone. Gastrointest Endosc 2005; 61: 204–215
14 Hochberger J, Menke D, Matthes K, Lamadé W, Köhler P. NOTES – Experimentelle Erfahrungen und klinische Perspektiven. Gastroenterologie up2date 2008; 4: 193–284
15 Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB, Niiyama H, Hill SL, Vaughn CA, Magee CA, Kantsevoy SV. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. Gastrointest Endosc 2004; 60: 114–117
16 Kantsevoy SV, Hu B, Jagannath SB et al. Transgastric endoscopic splenectomy: is it possible? Surg Endosc 2006; 20: 522–525
17 Kantsevoy SV, Jagannath SB, Niiyama H, Chung SS, Cotton PB, Gostout CJ, Hawes RH, Pasricha PJ, Magee CA, Vaughn CA, Barlow D, Shimonaka H, Kalloo AN. Endoscopic gastrojejunostomy with survival in a porcine model. Gastrointest Endosc 2005; 62: 287–292
18 Lamade W, Hochberger J. Transgastric surgery: avoiding pitfalls in the development of a new technique. Gastrointest Endosc 2006; 63: 698–700
19 Maiss J, Wiesnet J, Proeschel A, Matthes K, Prat F, Cohen J, Chaussade S, Sautereau D, Naegel A, Krauss N, Peters A, Hahn EG, Hochberger J. Objective benefit of a 1-day training course in endoscopic hemostasis using the „compactEASIE“ endoscopy simulator. Endoscopy 2005; 37: 552–558
20 Marescaux J, Dallemagne B, Perretta S, Wattiez A, Mutter D, Coumaros D. Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being. Arch Surg 2007; 142: 823–826; discussion 826 – 827
21 Matthes K, Cohen J, Kochman ML, Cerulli MA, Vora KC, Hochberger J. Efficacy and costs of a one-day hands-on EASIE endoscopy simulator train-the-trainer workshop. Gastrointest Endosc 2005; 62: 921–927
22 Merrifield BF, Wagh MS, Thompson CC. Peroral transgastric organ resection: a feasibility study in pigs. Gastrointest Endosc 2006; 63: 693–697
23 Mofid H, Zornig C. Klinische Erfahrungen mit NOTES- Kombiniert tranvaginal, transumbilikaler Zugang zur Cholezystektomie.In: Chirurgische Praxis; Supplementband Narbenlose Chirurgie. München: Hans Marseille Verlag, 2008
24 Moyer MT, Pauli EM, Haluck RS, Mathew A. A self-approximating transluminal access technique for potential use in NOTES: an ex vivo porcine model (with video). Gastrointest Endosc 2007; 66: 974–978
25 Palanivelu C, Rajan PS, Rangarajan M et al. Transvaginal endoscopic appendectomy in humans: a unique approach to NOTES-world's first report. Surg Endosc 2008; 22: 1343–1347
26 Pauli EM, Mathew A, Haluck RS, Ionescu AM, Moyer MT, Shope TR, Rogers AM. Technique for transesophageal endoscopic cardiomyotomy (Heller myotomy): video presentation at the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) 2008, Philadelphia, PA. Surg Endosc 2008; 22: Abstract
27 Pauli EM, Moyer MT, Haluck RS, Mathew A. Self-approximating transluminal access technique for natural orifice transluminal endoscopic surgery: a porcine survival study (with video). Gastrointest Endosc 2008; 67: 690–697
28 Ponsky JL. Endoluminal surgery: past, present and future. Surg Endosc 2006; 20 Suppl 2: S500–S502
29 Rattner D, Hawes RH. NOTES: Gathering momentum. Gastrointest Endosc 2006; 63: 838–839
30 Seifert H, Wehrmann T, Schmitt T, Zeuzem S, Caspary WF. Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis. Lancet 2000; 356: 653–655
31 Steele K, Schweitzer MA, Lyn-Sue J, Kantsevoy SV. Flexible transgastric peritoneoscopy and liver biopsy: a feasibility study in human beings (with videos). Gastrointest Endosc 2008; 68: 67–68
32 Swanstrom LL, Whiteford M, Khajanchee Y. Developing essential tools to enable transgastric surgery. Surg Endosc 2008; 22: 600–604
33 Wagh MS, Merrifield BF, Thompson CC. Endoscopic transgastric abdominal exploration and organ resection: initial experience in a porcine model. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 892–896
34 Wagh MS, Merrifield BF, Thompson CC. Survival studies after endoscopic transgastric oophorectomy and tubectomy in a porcine model. Gastrointest Endosc 2006; 63: 473–478
35 Zornig C, Emmermann A, Waldenfels HA von, Mofid H. Laparoscopic cholecystectomy without visible scar: combined transvaginal and transumbilical approach. Endoscopy 2007; 39: 913–915
36 Zorron R, Filgueiras M, Maggioni LC, Pombo L, Lopes Carvalho G, Lacerda Oliveira A. NOTES. Transvaginal cholecystectomy: report of the first case. Surg Innov 2007; 14: 279–283

J. Hochberger[1], D. Menke[1], K. Matthes[2], W. Lamadé[3], P. Köhler[4]

[1]Medizinische Klinik III – Gastroenterologie, St. Bernward-Krankenhaus, Hildesheim

[2]Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

[3]Abteilung für Allgemein-, Visceral- und Unfallchirurgie, Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart

[4]Friedrich Loeffler Institut (FLI), Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Institut für Nutztiergenetik, Mariensee

Prof. Dr. Jürgen Hochberger
Chefarzt der Medizinischen
Klinik III
Schwerpunkt Allgemeine Innere
Medizin, Gastroenterologie,
Interventionelle Endoskopie
St. Bernward Krankenhaus
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Universität Göttingen
Treibestr. 9
31134 Hildesheim
Tel. 05121/90-1241
Fax 05121/90-1242
eMail
prof.dr.j.hochberger@bernward-khs.de

Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 467–472). Alle Rechte vorbehalten.

– Anzeige –

Notfall-Defibrillator
AED + Monitoring Kombisystem
statt 4460 € nur **1499 €** + MWSt.
Tel. 0800-111 0 511 tägl. 8-22h
www.herzmedica.de

Kardiologie

Medikamentöse HDL-Erhöhung senkt das koronare Risiko nicht

Allgemein gilt ein hohes HDL-Cholesterin als protektiv vor kardiovaskulären Ereignissen. Ob eine medikamentöse Steigerung des HDLs auch mit einer entsprechenden Risikoreduktion verbunden ist, wird kontrovers diskutiert. M. Briel et al. haben diese Fragestellung nun in einer Meta-Analyse untersucht . ***BMJ 2009;338:b92***

Tatsächlich war eine Steigerung des HDL-Cholesterins nicht mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert. Unbeeinflusst blieben die koronare Letalität, die Zahl der koronaren Ereignisse und die Gesamtmortalität. Dagegen bestätigte sich die Risikoreduktion durch Senkung des LDL-Cholesterins: Eine Verringerung des LDL-Cholesterins um 10 % war mit 10 % niedrigeren koronaren Ereignissen verbunden.

Dies ergab die Meta-Regressionsanalyse von 108 randomisierten Studien mit unterschiedlicher medikamentöser Beeinflussung (Statine, Fibrate, Resine, Niacin, etc.) des Serum-Cholesterins. Insgesamt wurden die Daten von 299 310 Personen ausgewertet.

Fazit

Eine medikamentöse Steigerung des Serum-HDLs scheint das kardiovaskuläre Risiko nicht zu senken.

Dr. med. Fikret Er

Diabetologie

Metformin als Add-on zu Insulin

Bisher konnte nur in der UKPDS-Studie als einziger randomisierter Interventionsstudie gezeigt werden, dass sich durch die Therapie mit Metformin das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen signifikant senken lässt. A. Kooy et al. haben jetzt erneut den kardioprotektiven Effekt von Metformin in einer randomisierten Interventionsstudie untersucht. ***Arch Intern Med 2009; 169: 616–625***

Metformin – als Add-on zu Insulin – verbesserte das Körpergewicht, die Stoffwechsellage und die tägliche Insulinmenge und reduzierte signifikant die Rate makrovaskulärer Erkrankungen, nicht aber den kombinierten primären Endpunkt aus mikrovaskulärer und makrovaskulärer Morbidität und Mortalität.

In der „Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects“ (HOME)-Studie erhielten insgesamt 390 insulinpflichtige Typ-2-Diabetikern zusätzlich zur bisherigen Therapie entweder 850 mg Metformin oder Placebo 1–3x täglich. Primärer Endpunkt war die Kombination aus mikrovaskulärer und makrovaskulärer Morbidität und Mortalität während der Nachbeobachtung von 4,3 Jahren. Als sekundäre Endpunkte wurden die Einzelkomponenten der mikro- und makrovaskulären Morbidität und Mortalität separat betrachtet. Weitere Endpunkte waren HbA_{1c}-Wert, tägliche Insulinmenge, Blutlipidwerte, Blutdruck und Körpergewicht.

In der Metformin-Gruppe blieb das durchschnittliche Körpergewicht während der Nachbeobachtung über 4,3 Jahre in etwa konstant, während es in der Placebo-Gruppe um ungefähr 3 kg zunahm (Differenz -3,0 kg [-3,9 bis -2,3 kg]; p<0,001). Trotz jeweils gleicher Zielwerte für die Blutglukose verbesserte sich unter Metformin signifikant der HbA_{1c}-Wert um 0,4 %-Punkte (95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,55–0,25); p<0,001) und die Insulinmenge um 19,6 I.E. pro Tag (95 %-KI 24,9–14,4; p<0,001). Die adjustierte Ereignisrate betrug in der Metformin-Gruppe 31 % und in der Placebo-Gruppe 28 %. Metformin hatte keinen signifikanten Einfluss auf den kombinierten primären Endpunkt (hazard ratio [HR] nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Nikotin-Abusus und kardiovaskuläre Vorerkrankungen 0,92 (95 %-KI 0,72–1,18; p=0,33). Demgegenüber war der Effekt auf den sekundären Endpunkt makrovaskuläre Ereignisse signifikant zugunsten der mit Metformin behandelten Gruppe (HR 0,61; 95%-KI 0,40 bis 0,94; p=0,02). Um ein makrovaskuläres Ereignis zu verhindern, mussten 16 Personen über 4,3 Jahre mit Metformin behandelt werden (Number needed to treat 16,1; 95 %-KI; 9,2–66,6).

Fazit

Bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern verbesserte sich durch die zusätzliche Gabe von Metformin das Körpergewicht, die Stoffwechsellage und die tägliche Insulinmenge. Zwar gab es während der Nachbeobachtung beim kombinierten primären Endpunkt aus mikrovaskulärer und makrovaskulärer Morbidität und Mortalität keinen signifikanten Unterschied, wohl aber bei der Rate makrovaskulärer Erkrankungen zugunsten der Therapie mit Metformin. Nach Ansicht der Autoren sollte auch nach Beginn einer Insulintherapie jeder Typ-2-Diabetiker Metformin erhalten, sofern keine Kontraindikation vorliegt.

Dr. med. Winfried Keuthage, Münster

Klinische Forschung

Folgerungen und Studienergebnisse oft unterschiedlich

Die Flut medizinischer Publikationen zu überblicken, ist nahezu unmöglich: Mehr als 7000 Artikel pro Monat stehen gerade einmal durchschnittlich 22 Minuten pro Tag zur Lektüre gegenüber. Daher greifen viele nur auf die bekanntesten Journals zurück. Doch auch hierbei kann es Probleme geben, wie T. Jefferson et al. nun herausfanden. ***BMJ 2009; 338: b354***

Ihre Folgerung: Die Publikation einer Arbeit in prestigeträchtigen Fachzeitschriften ist mit einer kompletten oder teilweisen Finanzierung durch die Industrie assoziiert, und zwar unabhängig von Größe oder Qualität der Studie. Außerdem stimmen die Daten nicht immer mit den Schlussfolgerungen überein. Die Autoren hatten hierzu 259 Originalarbeiten zur Effektivität von Influenzaimpfstoffen analysiert. Ihr besonderes Augenmerk galt dabei der Frage, ob die präsentierten Daten mit den Folgerungen der Autoren übereinstimmten. Außerdem analysierten die Qualität der Arbeiten und deren Finanzierung, die sie in staatlich, privat, industriell und ohne Fremdunterstützung unterteilten.

70 % der Studien kamen zu Schlussfolgerungen, die den Impfstoff positiv bewerteten, aber nur bei 18 % stimmten diese Folgerungen mit den präsentierten Daten überein. Dabei war die Wahrscheinlichkeit einer Übereinstimmung umso größer, je höher die Studienqualität war (Odds Ratio 16,4). Außerdem sank mit steigender Wahrscheinlichkeit einer Übereinstimmung die Wahrscheinlichkeit, dass der Impfstoff positiv bewertet wurde (OR 0,04). Bei 92 staatlich finanzierten Studien war der mittlere Impakt-Faktor der publizierenden Zeitschriften 3,74, bei 52 industriell finanzierten 8,78.

Fazit

Die Autoren sehen in ihren Ergebnissen eine Erklärungsmöglichkeit für eine nahezu globale Influenza-Impfpolitik trotz zunehmender Zweifel an deren wissenschaftlicher Basis. Bei der Beurteilung von Studien sollte ihrer Meinung nach daher verstärkt auf eine Übereinstimmung von präsentierten Daten und Schlussfolgerungen geachtet werden.

Dr. med. Johannes Weiß, Bad Kissingen

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 • kommissarischer Geschäftsführer: Tilo Radau

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 • Layoutentwurf und Redaktion (Kongresse & Services) sowie Herstellung und Layout: Andrea Hartmann • Druck: Vogel Druck und Medienservice GmbH, Leibnizstraße 5, 97204 Höchberg

Weitere Mitarbeiter und Autoren dieser Ausgabe: Klaus Schmidt (KS) sowie die namentlich unter den Artikeln genannten Autorinnen und Autoren

Anzeigenverwaltung/-leitung: Manfred Marggraf, pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Tel.: 0711/8931-464, Fax: 0711/8931-470, E-Mail: manfred.marggraf@pharmedia.de • Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 6.
Kleinanzeigen schicken Sie bitte an die BDI-Geschäftsstelle (Adresse s.o.) oder an GAltenburg@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 Warennamen 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.

LA-MED geprüft 2008 Mitglied der Arbeitsgemeinschaft LA-MED Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen e. V.

Mitglied der Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e. V.

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 916 bzw. 617). Alle Rechte vorbehalten.

Anzeige 109x188

Ist Lebensqualität messbar?

In den letzten Jahren wird ein Begriff in der Medizin zunehmend wichtig: Die Lebensqualität. Es geht nicht mehr ausschließlich darum, Leben zu verlängern oder Krankheiten zu heilen, sondern auch darum, wie die Patienten sich fühlen. Auch in klinischen Studien wird dies mittlerweile immer häufiger berücksichtigt. Doch was ist gesundheitsbezogene Lebensqualität eigentlich, und lässt sie sich überhaupt messen?

Welchen Stellenwert die Lebensqualität inzwischen in der Medizin erreicht hat, zeigt schon die enorme Zahl an Publikationen, die sich mittlerweile damit befassen. Dabei hat dieses Thema in der Medizin im Gegensatz zu den Sozialwissenschaften erst recht spät die Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Und das, obwohl die WHO bereits im Jahr 1948 eine Definition gesundheitsbezogener Lebensqualität vorgelegt hat. Demnach bedeutet Gesundheit und damit gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht nur das Fehlen von Krankheiten, sondern darüber hinaus auch körperliches, psychisches und soziales Wohlbefinden. Führend auf dem Gebiet der Lebensqualitätsforschung sind Nordamerika und England, in Deutschland begannen ernsthaft Bemühungen etwa Ende der 1980er Jahre. Ziel der Forschung ist es, die Lebensqualität bestimmter Patienten- und Bevölkerungsgruppen zu erfassen, um daraus Informationen für gesundheitspolitische Planungen zu gewinnen, Therapien zu bewerten, aber auch gesundheitsökonomische Aspekte zu überprüfen, letztlich also Kosten-Nutzen-Analysen durchzuführen. Mittlerweile gibt es mehr als 1000 Instrumente, mit denen sich die Lebensqualität von Menschen erfassen lässt. Aber funktioniert das wirklich?

Prof. Dr. rer. soc. Dipl. Psych. P. Herschbach

● Psychologie macht subjektive Phänomene messbar

„Ja, das halte ich für völlig unstrittig“, sagt Prof. Dr. rer. soc. Dipl. Psych. Peter Herschbach, Leiter der Sektion Psychosoziale Onkologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. „Die Psychologie lebt davon, dass sie subjektive Phänomene wie Stimmung oder Intelligenz messbar macht“, erklärt er. Auch die Lebensqualität fällt nach seinen Worten in diesen Bereich. Allerdings gibt es gewisse Regeln, die bei der Entwicklung eines solchen Messinstruments zur Beurteilung der Lebensqualität, zumeist ein Fragenkatalog, eingehalten werden müssen. Nach einer empirischen Vorarbeit, die im Normalfall mindestens zwei Jahre beansprucht, müssen die Fragebögen validiert werden und so ihre Leistungsfähigkeit unter Beweis stellen. „Dann ist das Ergebnis aber genauso objektiv wie beispielsweise Cholesterin- oder Blutdruckwerte“, ist Herschbach überzeugt. In der Regel basieren Messinstrumente zur Beurteilung der Lebensqualität auf Fragen, die eine eindeutige Antwort ermöglichen. Also nach dem Schema „Ja“ oder „Nein“, oder aber nach der Art „stimme gar nicht zu“ bis „stimme sehr zu“ bzw. „kommt häufig vor“ bis „kommt gar nicht vor“. So ist gewährleistet, dass verschiedene Untersucher den Test identisch auswerten und somit zum gleichen Ergebnis kommen. Es gibt also keine untersucherabhängige Variable.

Doch Lebensqualität ist stets subjektiv. Die betroffene Person schätzt sich hierbei selbst ein, beurteilt also beispielsweise ihre Gesundheit und ihr Sozialverhalten und gibt den Grad an Zufriedenheit damit an. Dieser Bewertungsprozess hängt von zahlreichen Phänomenen und Faktoren ab, etwa von Erwartungen oder der Charakterstruktur eines Menschen. Dies macht die Interpretation der Ergebnisse kompliziert. „Der Einfluss der äußeren Realität ist dabei allerdings relativ gering, was Mediziner jedoch häufig falsch einschätzen“, berichtet Herschbach. So gibt es nach seinen Worten Patienten mit einer sehr schlechten Prognose, die ihre Lebensqualität als gut empfinden. Auf der anderen Seite würden manche Patienten mit exzellenter Prognose ihre Lebensqualität als schlecht beurteilen. Bittet man beispielsweise Krebspatienten und eine ansonsten vergleichbare gesunde Gruppe aus der Allgemeinbevölkerung, ihre Lebensqualität einzuschätzen, so kann es sein, dass die Patienten bessere Werte angeben.

● Zufriedenheitsparadox

„Dies ist ein interessantes Phänomen, das auch als Zufriedenheitsparadox bekannt ist“, erklärt Dr. rer. med. Dipl. Psych. Susanne Singer von der Abteilung Sozialmedizin der Universität Leipzig. Der Grund dafür könnte sein, dass kranke Menschen ihren inneren Maßstab anders ausrichten als gesunde und auch schon einen schlechteren Zustand als akzeptabel ansehen. Befragt man beispielsweise einen Patienten nach einer ausgedehnten Operation, ob er Schmerzen hat, wird er dies wahrscheinlich von sich aus auf die Operationswunde beziehen. Schmerzt diese nicht, wird er die Frage verneinen. Eine ansonsten völlig gesunde Person würde womöglich an ihre aktuellen Kopfschmerzen denken und mit „Ja“ antworten. „Aus diesem Grund sind im Hinblick auf die Lebensqualität Vergleiche mit der Allgemeinbevölkerung nur eingeschränkt möglich und nicht immer sinnvoll“, erklärt Singer. Man sollte daher gesundheitsbezogene Lebensqualität immer nur im Hinblick auf eine bestimmte Erkrankung beurteilen und nicht die Werte bei verschiedenen Entitäten miteinander vergleichen. Dem tragen auch die Messinstrumente Rechnung: Für verschiedene Erkrankungen gibt es unterschiedliche Fragenkataloge.

Die Entwicklung solcher Fragebögen ist ein langwieriger Prozess. Gute Tests werden stets zusammen mit betroffenen Patienten entwickelt. So will man sicher gehen, dass sie auch die für die Patienten relevanten Fragen zur Lebensqualität beinhalten, die außer ihnen ja niemand angeben kann. In der ersten Entwicklungsphase überlegt man zunächst, welche Bereiche der Lebensqualität durch eine Erkrankung (oder analog eine neue Behandlungsmethode), die man untersuchen möchte, beeinträchtigt sein könnten. Hierzu werden Experten befragt, zu denen neben Ärzten auch Pflegekräfte, an der Behandlung beteiligte Therapeuten und eben Patienten gehören. Zudem werden die entsprechenden Veröffentlichungen in der Literatur gesichtet, im besten Fall im Sinne eines systematischen Reviews. In der zweiten Phase werden aus dem gefundenen Material dann konkrete Fragen formuliert und diese wiederum von Ärzten bzw. Psychologen und Patienten überprüft. Es geht hierbei vor allem darum, ob die Fragen verständlich und eindeutig sind, aber auch darum, ob noch wichtige Aspekte fehlen. In diese Phase werden nach Möglichkeit auch Linguisten bzw. Sprachexperten mit einbezogen um zu beurteilen, ob sich die Fragen eindeutig in andere Sprachen übersetzen lassen. Dies ist vor allem bei Tests wesentlich, die für eine multinationale Anwendung gedacht sind. Denn eine Übersetzung darf nicht mehrdeutig sein oder unterschiedliche Konnotationen haben. Einen solchen Fall möchte man vermeiden. In der letzten Phase wird der Fragebogen dann noch einmal einer Reihe von Patienten vorgelegt, um ihn zu validieren. Damit soll überprüft werden, ob er wirklich genau und zuverlässig misst, und ob er beispielsweise Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen erkennen kann.

Dr. rer. med. Dipl. Psych. S. Singer

● Zweifel von philosophischer Seite

Ob damit allerdings tatsächlich das gemessen wird, was man messen will, stellt Dr. theol. Frank Mathwig, Beauftragter für Theologie und Ethik am Institut für Theologie und Ethik in Bern (Schweiz) in Frage. „Vom philosophischen Standpunkt aus wird grundsätzlich bestritten, dass so etwas möglich ist“, sagt der Theologe. „Natürlich sind die Parameter, anhand derer man Lebensqualität erfassen will, und auch die so erhaltenen Ergebnisse generalisierbar. Aber aus philosophischer Sicht muss man fragen, wie diese Parameter zustande kommen, und warum gerade sie die Lebensqualität widerspiegeln sollen“, erklärt Mathwig. Er ist zudem der Ansicht, dass man den Begriff Lebensqualität sowieso nicht allgemeingültig definieren könne. Lebensqualität betreffe stets die subjektive Ansicht einer Person über ihr Leben und ihr Verhältnis dazu, immer auch im kulturellen Kontext. Und dies lasse sich nicht universell bestimmen. „Aus der ethischen Perspektive lässt sich Lebensqualität immer nur an den Aussagen der betroffenen Person selbst festmachen“, sagt Mathwig.

Der Theologe hält es allerdings für sinnvoll, gerade im Hinblick auf die Verteilung von knappen Ressourcen in der Medizin mit dem Begriff der Lebensqualität zu arbeiten. „Bei der Vergabe von Spenderorganen beispielsweise sollten diese so verteilt werden, dass sie einen möglichst hohen Gesamtnutzen erbringen, das steht außer Frage“, erklärt er. Schwieriger werde es jedoch dann, wenn man das ganze Gesundheitssystem auf eine solche Basis stellen wollte. „Das Problem ist, dass wir dann die Existenz des quantifizierbaren Einheitspatienten unterstellen müssten“, sagt Mathwig. Er würde daher den Parameter Lebensqualität in der gesundheitsökonomischen Diskussion bei aller Notwendigkeit mit großer Vorsicht beurteilen und dabei fordern, dass sehr klar begrenzt werde, in welchen Bereichen und mit welchen Begründungen man mit diesem Begriff operiere. Grundlage für

● Kosten-Nutzen-Analysen

Für Prof. Dr. med. Reinhard Rychlik vom Institut für empirische Gesundheitsökonomie in Burscheid steht der Nutzen des Lebensqualitätsbegriffs in der Gesundheitsökonomie außer Zweifel. „Im optimalen Fall heilt eine Therapie, was aber oft nicht möglich ist. Deshalb muss man neben diesem Kriterium in der Regel noch andere Parameter hinzuziehen, um den Nutzen einer Behandlung zu beurteilen“, erläutert Rychlik. Und ein wesentlicher solcher Parameter sei eben auch die Lebensqualität. Ein zentraler Begriff ist hierbei in der Gesundheitsökonomie das QUALY (Quality Adjusted Life Year), das qualitätsadaptierte Lebensjahr. Je nach Beeinträchtigung wird dabei ein Wert zwischen 0 und 100 vergeben, wobei 100 für volle Gesundheit steht, 0 dagegen für den Tod. Wichtig ist, dass diese Veränderungen über mindestens ein Jahr bestehen müssen, daher der Begriff Lebensjahr. Zugrunde liegen diesem Instrument die Fragebögen zur Lebensqualität, sodass auch beim QUALY, das letztlich auf festgelegten Rechenprozessen basiert, jeder Untersucher zum gleichen Wert kommt. Einzelne Werte bzw. deren Verlauf über ein Jahr lassen sich dabei allerdings immer nur in Bezug auf eine bestimmte Krankheit und ein bestimmtes Instrument zur Messung der Lebensqualität ermitteln. Kennt man diese Scores, dann kann man nach Auffassung der Gesundheitsökonomie jedoch verschiedene Krankheiten – oder vielmehr die Beeinträchtigungen durch sie – vergleichen. So lässt sich eine Hierarchie ableiten, mit Hilfe derer sich Entscheidungen über die Bedeutung einer Erkrankung treffen lassen, beispielsweise für das Gesundheitssystem oder für die Volkswirtschaft. Letztlich kann man mit diesen Werten einen Morbiditätsindex für eine Bevölkerung aufstellen und in Bezug zu den Kosten setzen. In der Regel werden dazu die Kosten mit dem erhaltenen Score multipliziert. Auf diese Weise lassen sich beispielsweise unterschiedliche Therapien miteinander vergleichen. So kann man feststellen, welchen Einfluss eine Behandlung auf die Lebensqualität des Patienten hat, und ob sie im Vergleich zu einer anderen Therapie teurer oder günstiger kommt. Spezifisch für jedes Gesundheitssystem gibt es unterschiedliche Grenzen, bis zu denen man bereit ist, ein QUALY zu finanzieren. Diese Grenzen basieren auf Budgetberechnungen und werden auf oberster Ebene festgesetzt. Auf diese Weise lassen sich dann die zu erwartenden Gesamtkosten berechnen, die beispielsweise eine neue Therapie verursacht – immer in Bezug auf die Lebensqualität und damit den Nutzen für den Patienten. So lässt sich aber auch entscheiden, ob eine alternative Behandlungsform im Hinblick auf die Zahl der Erkrankten in einem Gesundheitssystem überhaupt finanzierbar ist, oder ob die zu erwartenden Ausgaben das Wirtschaftssystem über Gebühr belasten. Lebensqualität besitzt also nicht nur für den Patienten, sondern auch für die Gesundheitsökonomie einen hohen Stellenwert. „Wir haben als höchstes Analyseinstrument die Kosten-Nutzwert-Analyse, und diese ist ohne die Lebensqualität nicht möglich“, unterstreicht Rychlik.

Dr. med. Johannes Weiß

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 796–797). Alle Rechte vorbehalten.

DMW Podcast Wissen zum Anhören

Diesen Beitrag hören: www.thieme.de/dmw