

Koloproktologenkongress: Mikrobiom und anale intraepitheliale Neoplasien im Fokus

Auch in diesem Jahr folgten wieder zahlreiche Proktologen und Gastroenterologen aus Klinik und Praxis der Einladung zum Koloproktologenkongress nach München. Die Veranstaltung, die vom 30. März bis zum 1. April 2017 wie gewohnt im Hilton Park Hotel stattfand, war mit rund 1300 Teilnehmern hervorragend besucht und bot in zahlreichen praxisorientierten Workshops und wissenschaftlichen Sitzun-

gen ein vielseitiges Programm auf hohem Niveau.

Die voll besetzte Sitzung am Freitag zum gegenwärtig heiß diskutierten Thema „Mikrobiom und Darm“ startete mit einem Vortrag von Jan Wehkamp (Universitätsklinik Tübingen), der die komplexen Wechselwirkungen des Mikrobioms mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) aufzuschlüsseln versuchte. Das Mikrobiom steht derzeit im Zentrum der For-

schung, da es ein „zentraler Trigger von Entzündungen, metabolischen und möglicherweise auch neurologischen Erkrankungen sei, erklärte der Referent. Wie genau das Mikrobiom auf den Verlauf der entzündlichen Darmerkrankungen einwirkt oder diese gar auslöst, ist derzeit allerdings noch nicht im Detail geklärt. Ein spezielles pathogenes Bakterium jedenfalls gebe es nach derzeitigem Kenntnisstand nicht, betonte Wehkamp.

Defensine) die Abwehr zu stören und das Mikrobiom zu verändern. „Die Zusammensetzung unseres Mikrobioms ist kein Zufall, sie wird vom Körper reguliert und ist essentiell für unser Überleben“, betonte Wehkamp. Im Anschluss stellte Heiner Krammer (Magen-Darm Praxis Mannheim) Diagnostik und Therapie beim Reizdarm vor. Das fäkale Mikrobiom unterscheidet sich grundsätzlich von dem an der Schleimhaut des Darmes, betonte der Referent zu Beginn. Daher besäßen die mittlerweile von vielen Patienten gewünschten Mikrobiomanalysen – die ausschließlich an Stuhlproben durchgeführt werden – keine Relevanz bei der Diagnostik des Reizdarmsyndroms und seien auch nicht Bestandteil der Leitlinien. Als medikamentöse Behandlung bei Reizdarm vom Diarrhö-Typ ist in den USA seit 2015 das Antibiotikum Rifaximin, ein halbsynthetisches Derivat von Rifamycin, zugelassen (550 mg dreimal täglich über 14 Tage) – nicht jedoch in Deutschland! Obwohl es das Mikrobiom nicht dauerhaft verändert, hat es offenbar eine positive Wirkung unklarer Genese und könne in „extremen Ausnahmefällen“ als Selbstzahlerleistung eingesetzt werden, so Krammer.



Bildlegende
Bildlegende

Defekte bei der Bildung körpereigener Peptidantibiotika scheinen die Abwehr zu stören und das Mikrobiom zu verändern

Vielmehr scheine bei CED grundsätzlich eine defekte mukosale Barriere gegenüber kommensalen Bakterien vorhanden zu sein. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass beim Gesunden die Mukusschicht steril ist, zwischen Epithel und Mikrobiom befindet sich eine schützende „Pufferschicht“. Bei Colitis ulcerosa dagegen sei die Mukusschicht viel dünner, bei Crohn-Patienten reichen die Bakterien sogar bis direkt ans Epithel heran, so der Referent. Daneben scheinen unterschiedliche Defekte bei der Bildung körpereigener Peptidantibiotika (v. a.



Jan Wehkamp

Völlig unklar ist, ob bei einem fäkalen Mikrobiomtransfer andere Erkrankungen mit übertragen werden können

Verschiedene Präbiotika, die Lactobazillen, Bifidobakterien oder E. coli Stamm Nissle enthalten, haben sich in einer Reihe von Studien unterschiedlicher Qualität ebenfalls als wirksam und sicher erwiesen. „Vor allem Symptome wie Schmerzen und Blähbauch lassen sich darüber hinaus mit einer FODMAP-armen Ernährung gut behandeln“, sagte der Referent. Bei dieser vergleichsweise komplizierten, strikten Diät verzichtet man auf fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide sowie Polyole; sie sollte indessen nur bei therapierefraktären Patienten eingesetzt werden. Ähnlich gut wirke auch eine unspezifische – und deutlich einfacher umsetzbare – Ernährungsberatung zum Reizdarmsyndrom. Der fäkale Mikrobiomtransfer werde zwar von Patienten häufig gewünscht, sei jedoch aufgrund der unklaren gesetzlichen Situation (keine Zulassung, nicht kontrollierte Aufbereitung) insbesondere bei einer benignen Erkrankung abzulehnen. Völlig unklar sei zudem,

ob bei einem fäkalen Mikrobiomtransfer andere Erkrankungen mit übertragen werden könnten, gab der Vorsitzende Matthias Ebert (Universitätsklinik Mannheim) zu bedenken: So seien etwa bei Adipositas, Schizophrenie, Allergien, Diabetes mellitus und Autismus veränderte Mikrobiom-Zusammensetzungen nachgewiesen. Ein hochinteressanter experimenteller Ansatz sei hier die Übertragung eines sterilen Fäkalfiltrates, das jüngst erfolgreich in einer Studie bei immundefizienten Patienten mit schwerer, rezidivierender Clostridieninfektion erprobt wurde.

Das individuelle Mikrobiom ist durch die spezifische Umgebung, Ernährung, Medikamente, Stress und Lebensalter beeinflusst

Auch bei der Karzinogenese bestehen zahlreiche komplexe Wechselwirkungen von Mikrobiom, individuellen Anlagen und Umwelt, wie Thomas Seufferlein (Universitätsklinikum Ulm) am Beispiel des Kolorektalkarzinoms ausführte. Trotz einer relativ großen Variationsbreite – das individuelle Mikrobiom sei beispielsweise durch die spezifische Umgebung, die Ernährung, Medikamente, Stress und das Lebensalter beeinflusst – zeigen Vergleiche von Stuhl- und Mukosaproben Gesunder und Patienten mit Kolorektalkarzinom deutliche Unterschiede: Bei gesunden Patienten dominieren Firmicuten und Bacteroidetes, während bei den Karzinompatienten beispielsweise ein Übergewicht von Fusobakterien zu beobachten ist. Zwar seien die verschiedenen Wege, auf denen das Mikrobiom die Karzinogenese beeinflusst, noch nicht vollständig verstanden, experimen-

telle Daten hätten jedoch bereits gezeigt, dass toxische Metabolite bestimmter Keime sowie invasive Bakterien das Epithel schädigen und damit die Entstehung von Karzinomen befördern.

Veränderungen des Mikrobioms bei Kolorektalkarzinom-Patienten sind prinzipiell als Mittel zur Früherkennung geeignet

Die bis dato bekannten Veränderungen des Mikrobioms bei Kolorektalkarzinom-Patienten hätten durchaus prognostische Bedeutung und seien sogar prinzipiell als Mittel zur Früherkennung geeignet, betonte Seufferlein. „Die Sensitivität des Mikrobiom-Stuhltests ist mit dem Guajak-Test vergleichbar“, so der Referent. Kombiniert man die Mikrobiomanalyse mit dem guajakbasierten Stuhlbluttest, steige die Sensitivität nochmals um 45 Prozent. Gleichzeitig sei das Mikrobiom ein „extrem interessantes Ziel“ für therapeutische Ansätze – und könne bei entsprechender Modifikation zukünftig selbst zum Therapeutikum werden. Auf welchem Weg eine solche Modifikation stattfinden könnte, ist derzeit indes noch unklar. Denkbar – aber bislang wenig untersucht – ist der Einfluss von Bewegung, Ernährung (Pro-/Präbiotika, grüner Tee etc.) und der Stuhltransplantation. Nachgewiesen ist bereits, dass das Mikrobiom sich durch Strahlen- und Chemotherapie sowie unter Gabe bestimmter Medikamente verändert; gleichzeitig beeinflusst das Mikrobiom die Wirkung mancher Arzneimittel und das Ansprechen auf die Therapie, etwa beim malignen Melanom. Möglicherweise sei im Hinblick auf die finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen zukünftig durch Mikrobiom-



Kongresspräsident Helmut Messmann

analysen auch eine Selektion von Risikopopulationen für koloskopische Untersuchungen möglich, regte Kongresspräsident Helmut Messmann (Klinikum Augsburg) an. Auch das Ansprechen einer adjuvanten Chemotherapie könnte sich unter Umständen anhand einer Mikrobiomanalyse prognostizieren lassen.

Die Hinweise verdichten sich, dass Anastomoseninsuffizienzen eine primär mikrobielle Ursache haben

Der als „chirurgisches Highlight der Sitzung“ angekündigte Vortrag von Hans Martin Schardey (Krankenhaus Agatharied) belegte nachvollziehbar anhand von Studiendaten und experimentellen Untersuchungen, von denen die ersten bereits Mitte der 1950er Jahre durchgeführt wurden, dass Anastomoseninsuffizienzen eine primär mikrobielle Ursache haben. Offenbar scheint das chirurgisch induzierte Operationstrauma geno- und phänotypische Veränderungen der kommensalen Darmbakterien zu verursachen, die sich negativ auf den Heilungsverlauf auswirken – was von John Alverdy (Chicago, USA) und seinem Team in den



Hans Martin Schardey

letzten Jahren auf molekularer Ebene näher erforscht wurde. Alverdy ist Inhaber des Sarah and Harold Lincoln Thompson Lehrstuhls für Chirurgie an der Universität von Chicago und wurde im April 2016 für seine Forschungen zum Ehrenmitglied der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie ernannt.

Eine präoperativ begonnene und in die erste Phase der Wundheilung hinein fortgesetzte, lokale antimikrobielle Prophylaxe mit nicht resorbierbaren Antibiotika (Tobramycin, Polymyxin, Vancomycin und Amphotericin B) könne Anastomoseninsuffizienzen wirksam verhindern und die Behandlungskosten deutlich senken, erklärte Schardey. Zukünftig könnten möglicherweise nicht-mikrobizide Anti-Virulenz-Medikamente pathogene Mikroor-

ganismen bekämpfen, so dass der Einsatz von Antibiotika im Sinne eines *Antibiotic Stewardship* reduziert werden kann. Eine ausführliche Darstellung der hochinteressanten Ausführungen des Referenten findet sich in Ausgabe 2/2017 der CHAZ.

High-Risk-HPV-Typen können kanzerogene Veränderungen an der Zervix, im Analbereich, an Vagina, Vulva und Penis sowie im Mund- und Rachenraum auslösen

Die interdisziplinäre Hauptsitzung am Samstag war dem Thema „Anale intraepitheliale Neoplasien (AIN)“ gewidmet und startete unter regem Interesse des Auditoriums mit einem Vortrag des Dermatologen Michael Flaig (Ludwig-Maximilians-Universität München) zur „Klassifizierung peri- und intraanaler HPV-assoziiertes Läsionen“. Die mehr als 100 bekannten humanen Papillomaviren (HPV) – unbehüllte, doppelsträngige DNA-Viren – infizieren Epithelzellen der Haut und verschiedener Schleimhäute und können bei den infizierten Zellen ein unkontrolliertes tumorartiges Wachstum hervorrufen. Von besonderer Bedeutung sind hier die sogenannten High-Risk-Typen (etwa HPV 16, 18, 31 und 33), die kanzerogene Veränderungen an der Zervix, im Analbereich, an Vagina, Vulva und

Penis sowie im Mund- und Rachenraum auslösen können. Diese Läsionen entstehen, wenn die Infektion persistiert und sich die Virus-DNA in das Wirtsgenom integriert. Die allermeisten sexuell aktiven Menschen kommen im Lauf ihres Lebens mit HPV in Kontakt; in aller Regel verläuft die Infektion jedoch ohne klinische und morphologische Veränderungen und heilt spontan aus. Allerdings tragen insbesondere Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), HIV-Infizierte und Immunsupprimierte ein im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung von HPV-assoziierten Karzinomen.

Bei grenzwertigen und unklaren Befunden kann die immunhistochemische Bestimmung des Surrogatmarkers p-16 helfen

Zur Einordnung der Neoplasien existieren zahlreiche alte Begriffe – etwa Kondylom, bowenoide Papulose oder Buschke-Löwenstein-Tumor – sowie unterschiedliche Klassifizierungen, die entweder aus der pathologischen Anatomie (Dysplasie, anale/zervikale/vaginale intraepitheliale Neoplasie) oder der Zytologie stammen, erklärte Flaig. Problematisch ist, dass ganz unterschiedliche Bezeichnungen histologisch identisch sind, so etwa das Carcinoma in situ = M. Bowen = M.



Michael Flaig

Queyrat. Eine Übersicht über die unterschiedlichen Bezeichnungen gibt die *American Society of Coloproctology*: Hier wird vorrangig in Low-Grade-Läsionen und High-Grade-Läsionen differenziert, da sich ein zweistufiges System als einfacher im Vergleich zu dreistufigen (CIN I-III) erwiesen habe. Schwierig bleiben, so der Referent die „grenzwertigen und unklaren Befunde“ – hier könne die immunhistochemische Bestimmung des Surrogatmarkers p-16 helfen, der ein Hinweis für eine höhergradige Läsion ist. „Eine anale intraepitheliale Neoplasie per se gibt es nicht, es handelt sich immer um eine Systemerkrankung“, betonte Flaig und leitete damit zum Thema „Prävention und Impfung“ über, das der Biologe und HPV-Experte Andreas Kaufmann (Charité Berlin) vorstellte.



Insgesamt entwickeln etwa zehn von 100 000 Frauen pro Jahr ein Zervixkarzinom, etwa ein bis drei Personen von 100 000 ein Analkarzinom

Papillomaviren sind einfach strukturiert und stabil, sie können vermutlich austrocknen und bleiben dennoch infektiös. „Eine Oberflächenübertragung ist durchaus denkbar“, betonte der Referent. Weltweit ist die Prävalenz von HPV gerade bei jungen Frauen sehr hoch und fällt ab dem Alter von 30 bis 35 Jahren ab. Etwa fünf bis zehn Prozent der Frauen bleiben HPV-positiv, entwickeln also keine immunologische Toleranz gegenüber der persistierenden oder einer Re-Infektion und laufen daher Gefahr, im Lauf der Zeit ein Karzinom zu entwickeln. Bei Männern hingegen liege die Durchseuchung mit HPV durch alle Altersklassen bei rund 60 Prozent – dies habe dem Virus im Verlauf der Evolution den Übergang zwischen den Generationen gesichert, erläuterte Kauffmann. Insgesamt entwickeln etwa zehn von 100 000 Frauen pro Jahr ein Zervixkarzinom, etwa ein bis drei Personen von 100 000 ein Analkarzinom – wie eine Untersuchung bei Frauen mit HPV-bedingten Dysplasien an der Zervix zeigte, sind rund drei Viertel von Ihnen auch anal infiziert.

Die STIKO empfiehlt hierzulande eine zweimalige Impfung der Mädchen im Alter von neun bis 14 Jahren mit den Impfstoffen Cervarix oder Gardasil 9. Leider erreiche man momentan lediglich die Hälfte der jungen Mädchen, sagte Kaufmann und appellierte an die Anwesenden, die HPV-Impfung zum Gesprächsthema zu machen. Derzeit wird die Impfung von Jungen in Deutschland noch nicht von den Kranken-

kassen übernommen, sei aber in jedem Fall sinnvoll, da sie zuverlässig gegen Genitalwarzen und neoplastische Veränderungen wirkt und zudem extrem sicher ist, wie etwa die Daten aus Australien zeigen. Auch nach operativer Sanierung einer Läsion sei die Impfung empfehlenswert, da sie die nicht immuntoleranten Frauen vor einer neuerlichen Infektion beim Partner, von anal nach zervikal oder umgekehrt im Sinne einer Selbst-Infektion schütze. Auch bei HIV-positiven, HPV-infizierten Patienten hat eine Impfung keinen Einfluss auf den Verlauf der Infektion, wie eine amerikanische Studie ergab, verhindere jedoch eine Übertragung der Viren von genital/anal nach oral.

Sinnvoll ist eine individuell angepasste, adaptierte, kombinierte oder sequentielle Behandlung mit unterschiedlichen Verfahren

Über die lokalen und die chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten von HPV-Läsionen sprach Gerhard Weyandt (Klinikum Bayreuth), der noch einmal den systemischen Charakter der HPV-Infektion hervorhob. Zudem könnten Kondylome an unterschiedlichen Stellen verschiedene HPV-Typen – auch High-Risk-Typen – enthalten. „Selbst bei chirurgischer Entfernung einer Läsion, kann mit

keinem der existenten Therapeutika eine Rezidivfreiheit garantiert werden“, sagte Weyandt. Zu empfehlen sei daher eine adaptierte, kombinierte oder sequentielle Behandlung mit unterschiedlichen Verfahren, die an die individuellen Gegebenheiten (Art, Zahl, Größe der Läsionen, Begleiterkrankungen und Präferenzen des Patienten, Erfahrung und Ausstattung des Arztes) angepasst sei. Berücksichtigt und mit den Patienten besprochen werden müsse, dass viele der Therapeutika off-label genutzt werden und teilweise erhebliche Nebenwirkungen haben könnten.

Drei von 100 HIV-Infizierten entwickeln bis zum 60. Lebensjahr ein Analkarzinom

In der Risikopopulation der HIV-Positiven und der Immunsupprimierten komme es bei HPV-Infektion regelmäßig zu einer hohen Viruslast, multiplen Läsionen, einer Vielzahl nachweisbarer Virustypen und bei einem hohen Anteil der Betroffenen zur Persistenz der Infektion, erklärte Stefan Esser (Universitätsklinik Essen). Demzufolge sei das Risiko für HIV-Patienten, anale oder genitale Neoplasien zu entwickeln, 30mal höher als in der Normalbevölkerung. Drei von 100 HIV-Infizierten entwickeln bis zum 60. Lebensjahr ein Analkarzinom – die Progression

zum Karzinom erfolge oftmals sehr schnell, betonte der Referent. Enorm wichtig sei daher ein HPV-Screeningprogramm für HIV-Infizierte – das bis dato noch nicht existiert. „Denn wir wissen, dass ein großer Teil der HIV-Patienten mit AIN oder Analkarzinom zuvor Kondylome hatte und in der Folgezeit nicht mehr nachuntersucht wurde“, sagte Esser. Daher sei die regelmäßige Nachsorge (Inspektion, Palpation, Abstrich, Zytologie) bei dieser Patientengruppe ein absolutes Muss. ■■■

Carola Marx, Heidelberg

Literatur

1. Wehkamp J, Frick JS (2017) Microbiome and chronic inflammatory bowel diseases. *J Mol Med* 95: 21–28
2. Gibson PR, Shepherd SJ (2010) Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. In: *J Gastroenterol Hepatol* 25: 252–258
3. Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, et al (2017) Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with clostridium difficile infection. *Gastroenterology* 152: 799–811
4. Zackular JP, Rogers MA, Ruffin MT 4th, et al (2014) The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer Prev Res* 11: 1112–1121
5. Zeller G (2014) Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol* 28: 766
6. Roy S, Trinchieri G (2017) Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 17: 271–285
7. Schardey HM, et al (1997) The prevention of anastomotic leakage after total gastrectomy with local decontamination. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Ann Surg* 225: 172–80
8. Schardey HM, et al (2017) Endoluminale, nicht resorbierbare Antibiotika zur Prophylaxe kolorektaler Insuffizienzen. *CHAZ* 18: 79–84
9. Kreuter A, et al (2010) Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol* 162: 1269–1277
10. Esser S, et al (2015) German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 13: 1302–1319



44. Deutscher

**Koloproktologenkongress
München**

15. bis 17. März 2018