

## Inhalt – Themenheft Gastroenterologie

- |                   |                                                                                                                                                    |                    |                                                                                                                                                       |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Seite 2/3</b>  | Stufendiagnostik bei Verdacht auf bakterielle Durchfallerreger: Die PCR geht Hand in Hand mit der kulturellen Differenzierung und Resistenztestung | <b>Seite 11/12</b> | Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) während der Therapie mit Biologicals bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)                         |
| <b>Seite 3</b>    | Steckbrief: Clostridioides difficile                                                                                                               | <b>Seite 13</b>    | Das Darmmikrobiom: ein berechtigter Hype und seine Chancen                                                                                            |
| <b>Seite 4</b>    | Steckbrief: Helicobacter pylori                                                                                                                    | <b>Seite 14</b>    | Mikrobiom- und Metabolom-Analysen in der Reizdarm-Diagnostik                                                                                          |
| <b>Seite 5/6</b>  | Nachweis von Dientamoeba fragilis oder Blastocystis – Immer eine Therapieindikation?                                                               | <b>Seite 15</b>    | Darmkrebs-Vorsorge: Auch an das erbliche Risiko denken                                                                                                |
| <b>Seite 7</b>    | Gastrointestinale Parasiten                                                                                                                        | <b>Seite 15/16</b> | 7 Jahre Darmkrebsscreening im Labor: Eine Zwischenbilanz vor dem Hintergrund des aktuellen Evaluationsberichtes Darmkrebs für die Jahre 2021 und 2022 |
| <b>Seite 8</b>    | Nahrungsmittelunverträglichkeiten, -intoleranzen und -allergien – ein kurzer Überblick                                                             |                    |                                                                                                                                                       |
| <b>Seite 9/10</b> | Diagnostik bei Zöliakie                                                                                                                            |                    |                                                                                                                                                       |

Sehr geehrte Frau Kollegin,  
sehr geehrter Herr Kollege,

Beschwerden des Magen-Darm-Traktes gehören zu den häufigsten Gründen, eine Abklärung im Labor zu veranlassen.

Naturgemäß bilden deshalb infektiöse Gastroenteritiden einen Schwerpunkt dieses Newsletters. Die Einführung von Panel-PCRs zum Nachweis von Bakterien, Parasiten und Viren hat die Diagnostik nachhaltig verbessert. Zum einen liegen die meisten Ergebnisse innerhalb von 24 h vor, zum anderen sind sie z. B. mit Blick auf pathogene E. coli wesentlich aussagekräftiger als bisher. Ein unerwarteter Nebeneffekt ist der vergleichsweise häufige Nachweis fakultativ pathogener Erreger wie Blastocystis hominis oder Dientamoeba fragilis, die sich der bisherigen Diagnostik weitestgehend entzogen haben. Nicht selten beendet aber ein solcher Befund die lange Suche nach Ursachen für unklare chronische Beschwerden.

Der inhaltliche Bogen spannt sich weiter von Nahrungsmittelallergien über die Autoimmunerkrankung Zöliakie bis zum Reizdarmsyndrom. Dass letzteres das Ergebnis komplexer Störungen im

Ökosystem Darm darstellt, ist eine Erkenntnis, die sich erst in den letzten Jahren durch Untersuchungen des Mikrobioms durchgesetzt hat.

Abgerundet wird der Newsletter durch einen Beitrag zu erblichen gastrointestinalen Tumoren und einer Zusammenfassung zum Darmkrebsscreening, das seit mittlerweile 7 Jahren mittels iFOBT praktiziert wird.



Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Dr. med. Oliver Harzer  
Geschäftsführer  
Bioscientia – Institut für Med. Diagnostik GmbH

# Die hohe Wiederfindungsrate und Präzision, die Schnelligkeit sowie der schonende Umgang mit Ressourcen machen den Zugewinn der PCR im Rahmen der Stufendiagnostik bei gastrointestinalen Infektionserkrankungen deutlich.

Dr. rer. nat. Claudia Gerlich und Dr. med. Daniela Jacobsen

## Stufendiagnostik bei Verdacht auf bakterielle Durchfallerreger: Die PCR geht Hand in Hand mit der kulturellen Differenzierung und Resistenztestung

Gastrointestinale Infektionen können neben Viren und Parasiten durch bakterielle Erreger wie *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis*, *Shigella spp.* sowie pathogene *E. coli* (EIEC, EHEC, EPEC) ausgelöst werden. Der Erregernachweis erfolgte lange Zeit kulturell und/oder serologisch. Mit Einführung der Multiplex-PCRs in die kassenärztliche Versorgung stehen nun auch GKV-Patienten die modernen, sensitiven und hochspezifischen molekularbiologischen Verfahren zur Verfügung.

Erst seit kurzer Zeit stehen verschiedene Multiplex-Realtime-PCR (RT-PCR) Panel bereit, die die häufigsten bakteriellen, viralen und parasitären Gastroenteritis-Erreger erfassen. Nach Einführung der Multiplex-Realtime-PCR Panel ist die Nachweisrate bakterieller Gastroenteritis-Erreger deutlich angestiegen (siehe Abbildung 1). Im Falle eines bakteriellen Erregernachweises mittels PCR können im Rahmen einer Stufendiagnostik weitere kulturelle, erregerspezifische Untersuchungen folgen. Hierbei gelingt die Anzucht, Serotypisierung und Resistenztestung aus dem Primärmaterial für

*Salmonella spp.* in aller Regel sehr gut. In einem umschriebenen Testzeitraum konnte der Erreger bei 35 von 40 molekularbiologisch positiven Proben kultiviert werden (87,5%), im Fall von *Yersinia spp.* bei 67%. Bei *Campylobacter spp.* kann aufgrund der relativ stabilen Resistenzlage und zumeist fehlender Indikation einer antibiotischen Therapie auf eine Anzucht zur Resistenzbestimmung verzichtet werden; nur auf expliziten Wunsch des Einsenders wird sie durchgeführt.

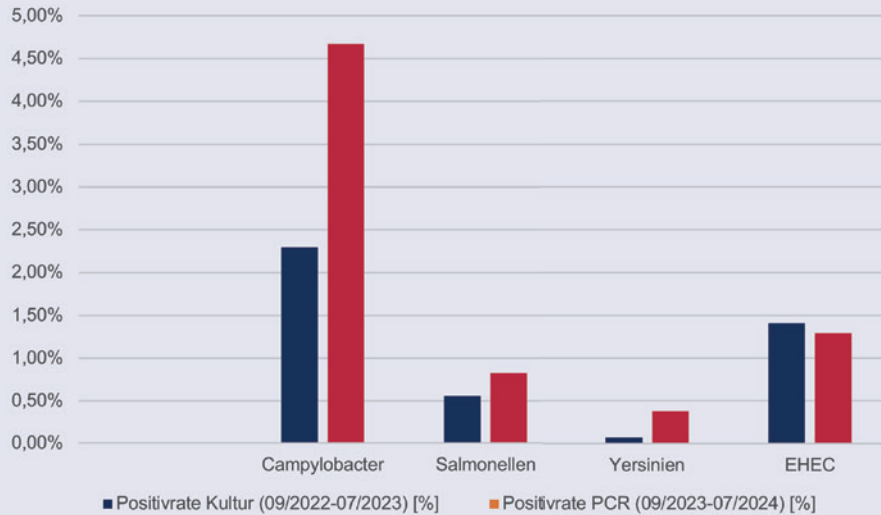
Das Multiplex-PCR-Panel auf enteropathogene *E. coli* umfasst die Gene *eae* (EPEC), *ipaH* (EIEC/*Shigella spp.*) und *stx1* und *2* (EHEC). Die Detektion dieser spezifischen Merkmale erlaubt eine präzise und schnelle Differenzierung enteropathogener *E. coli*. Bei einem Positivbefund kann eine Kultur zur Serotypisierung angelegt werden. Die kulturelle Anzucht von EHEC gelang im Testzeitraum bei molekularbiologischen Nachweis von *stx1/2* in 100%, mit folgender Serotypisierung (am häufigsten sind O26, O91, O103, O145, O146, O157). Eine Unterscheidung von EIEC und *Shigella spp.* ist durch die Multiplex-PCR nicht möglich, da beide Erreger über das Virulenz-

gen *ipaH* (Invasionsplasmid Antigen H) verfügen. Daher kann auch in diesem Fall eine kulturelle Anlage auf Spezialmedien zur weiteren Differenzierung angeschlossen werden. Hierdurch konnte in 2 von 17 *ipaH*-Gen positiven Fällen *Shigella spp.* nachgewiesen werden.

Einige bakterielle Gastroenteriserreger wie z. B. *Aeromonas* oder *Plesiomonas* werden nicht in allen Multiplex-Panels erfasst und müssen ggf. bei entsprechendem anamnestischen Verdacht gesondert angefordert werden.

Die hohe Wiederfindungsrate und Präzision, die Schnelligkeit sowie der schonende Umgang mit Ressourcen machen den Zugewinn der PCR im Rahmen der Stufendiagnostik bei gastrointestinalen Infektionserkrankungen deutlich.

### Nachweisrate bakterieller Gastroenteritis-Erreger



Dr. med. Andreas Wennmann

## Steckbrief: Clostridioides difficile

*Clostridioides difficile* ist ein obligat anaerobes, grampositives, sporenbildendes Stäbchenbakterium, das bei bis zu 80 % der Kleinkinder und bei  $\leq 5\%$  der gesunden Erwachsenen im Darm vorkommt. Normalerweise verhindert das physiologische Mikrobiom durch den Metabolismus von primären zu sekundären Gallensäuren die Aussporung von *C. difficile* und dadurch auch die Bildung von Enterotoxin A und Cytotoxin B durch toxische Stämme. Diese Toxine sind Auslöser der sog. „Clostridioides difficile assoziierten Diarrhö“ (CDAD) auf der Basis einer pseudomembranösen Kolitis. Durch Komplikationen wie toxisches Megakolon, Ileus oder Darmperforation weist die Erkrankung eine hohe Morbidität und Mortalität auf. Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer CDAD ist die Einnahme von Antibiotika innerhalb der letzten 3 Monate, wobei Symptome meist innerhalb der ersten 10 Tage nach Antibiotikatherapie auftreten. Im Vordergrund stehen hier Antibiotika mit ausgeprägtem Einfluss auf die Darmflora, vor allem die sog. „4C“: Clindamycin, Fluorchinolone, Cephalosporine und Amoxicillin-Clavulansäure; andere Substanzen können aber ebenfalls eine CDAD auslösen. Hospitalisierung, hohes Lebensalter > 65 Jahre oder

chronisch entzündliche Darmerkrankungen stellen weitere Risikofaktoren für eine CDAD dar.

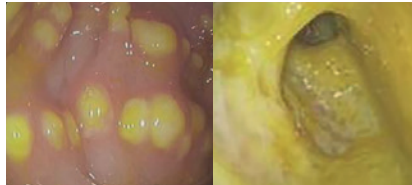


ABB. 1 Links: Klassisches endoskopisches Bild der Darmschleimhaut bei CDAD

ABB. 2 Rechts: Pseudomembranöse Kolitis: schwerst ausgeprägte CDAD mit geschlossenem Belag

Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Frank Hörning, KH Meiningen

### Labordiagnostik

Aktueller Goldstandard der Diagnostik ist der kombinierte Nachweis der Glutamatdehydrogenase (GDH) von *C. difficile* und der Toxine A und B in einer Stuhlprobe. Stuhlproben mit diskordanten Ergebnissen (GDH+/Toxin- oder seltener GDH-/Toxin+) können mit Hilfe einer PCR auf das Vorhandensein der für die Toxine kodierenden Gene analysiert werden. Da ein positives Ergebnis der PCR lediglich die Präsenz der Toxingene, nicht jedoch deren Expression belegt, kann in Zweifelsfällen zusätzlich eine kulturelle An-

zucht mit anschließendem Nachweis des Toxins in der Kultur erfolgen.

### Therapie

Die spezifische Primärtherapie soll mit Fidaxomicin 2 x 200 mg/Tag p. o. oder Vancomycin 4 x 125 mg/Tag p. o. über 10 Tage erfolgen. Bei nicht schwerem Krankheitsbild kann weiterhin, wie früher üblich, eine antibiotische Therapie mit Metronidazol 3 x 400 mg/Tag p. o. über 10 Tage durchgeführt werden. In Rezidivfällen sollte, wenn initial mit Vancomycin oder Metronidazol behandelt wurde, nun Fidaxomicin (2 x 200 mg/Tag p. o. über 10 Tage) eingesetzt werden. Erfolgte bereits die Primärtherapie mit Fidaxomicin, kann zusätzlich zu Fidaxomicin mit Bezlotoxumab (einmalig 10 mg/kg KG i. v.) – einem monoklonalen Antikörper gegen das Toxin B – behandelt werden. Für komplizierte Fälle mit multiplen Rezidiven besteht in einigen Zentren die Möglichkeit eines fäkalen Mikrobiomtransfers im Anschluss an eine Standardtherapie.

### Literatur:

1. Lübbert C et al.: Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 723-31. doi: 10.3238/arztebl.2014.0723
2. Manthey, CF et al.: Z Gastroenterol. 2024 Jul;62(7):1090-1149. doi: 10.1055/a-2240-1428.

Dr. med. Andreas Wennmann

## Steckbrief: *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* ist ein gramnegatives, mikroaerophiles Stäbchenbakterium, das eine chronische Infektion/Besiedlung der Magenschleimhaut verursacht. In Deutschland ist ca. jede dritte Person mit *H. pylori* besiedelt, die Mehrheit davon zeigt jedoch keine klinischen Symptome. Mit einer Infektion assoziierte Krankheitsbilder sind die Typ B-Gastritis, Magen- und Duodenal-Ulcera sowie – seltener – ein MALT (Mucosa associated lymphatic tissue)-Lymphom oder Magenkarzinom.

Infektionen können sich durch typische Symptome einer Gastritis sowie bei Ulcera durch Blutungen und den dadurch verursachten Eisenmangel bemerkbar machen.

Kontrolle nach Eradikationstherapie. Eine Kontrolle sollte frühestens 4 Wochen nach Therapieende erfolgen.

### <sup>13</sup>C-Atemtest

Nach dem Trinken einer Lösung von <sup>13</sup>C-markiertem Harnstoff (nicht-radioaktiv) wird dieser durch die von *H. pylori* produzierte Urease im Magen des Patienten in Ammoniak und Kohlendioxid gespalten. Das <sup>13</sup>C-markierte Kohlendioxid wird in der Ausatemluft nachgewiesen. Der Atemtest kann ebenfalls zur Erstdiagnose und zur Therapiekontrolle eingesetzt werden.

nachweisbar, bei IgG-Ak beträgt diese Rate nur ca. 50 %. Deshalb ist die Serologie zur Eradikationskontrolle nicht geeignet.

Zusätzlich können im *Helicobacter pylori* IgG-Westernblot Antikörper gegen das Onkogen CagA nachgewiesen werden. Die Infektion mit CagA-positiven *H. pylori*-Stämmen birgt ein höheres Risiko für die Entwicklung von Ulcera und Magenkarzinomen.

### Anzucht mit Resistenztestung

Idealerweise sollten je 2 Biopsien aus Antrum und Korpus entnommen und in einem speziellen Transportmedium (Portagerm Pylori) zur Erregeranzucht ins Labor geschickt werden. Isolate aus der Kultur werden auf Resistenz gegen Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin, Levofloxacin, Tetracyclin und Rifampicin getestet.

Die Anzucht ist die Methode der Wahl, wenn eine klinische Indikation zur Endoskopie besteht. Nach einmaligem Therapieversagen sollte eine Resistenztestung erfolgen, nach zweimaligem Therapieversagen ist sie obligat.

### Therapie

Erstlinientherapie ist die bismuthaltige Quadrupeltherapie für mindestens 10 Tage bestehend aus einem Protonenpumpenhemmer, Bismut, Tetracyclin und Metronidazol. Versagt die kalkulierte Initialtherapie, wird eine Resistenztestung empfohlen. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Resistenztestung sollte sich eine Zweitlinientherapie mit einer Standard-Tripeltherapie oder einer fluorochinolonhaltigen Tripeltherapie über 14 Tage anschließen.

Reinfektionen mit *H. pylori* sind selten, in Deutschland beträgt die Rate ca. 1,4 %.

### Literatur:

1. Fischbach, W et al.: Z Gastroenterol. 2023 May;61(5):544-606. doi: 10.1055/a-1975-0414.



### Labordiagnostik

Zur Diagnostik von *Helicobacter pylori* stehen verschiedene direkte Methoden (Anzucht bzw. Nachweis von Erregerbestandteilen) und der indirekte serologische Nachweis von spezifischen Antikörpern zur Verfügung.

### Antigennachweis im Stuhl

Der Nachweis des *H. pylori*-Antigens aus einer Stuhlprobe eignet sich sowohl für eine Erstdiagnose als auch zur Erfolgs-

### *Helicobacter* IgG- und IgA-Antikörper

Der Nachweis von Antikörpern im Serum kann prinzipiell zur Primärdiagnostik nicht vorbehandelter Patienten genutzt werden und zeigt in diesen Fällen eine mit Antigen- oder Atemtest vergleichbare diagnostische Sensitivität und Spezifität. Nach erfolgreicher Therapie fallen die Titer langsam ab, aber nicht in jedem Fall unter die Nachweisgrenze: IgA-Ak sind bei ca. 90 % der Patienten nach 12 Monaten nicht mehr



Prof. Dr. med. Ralf Ignatius

## Nachweis von *Dientamoeba fragilis* oder *Blastocystis* - Immer eine Therapieindikation?

Für ganz eilige Leserinnen und Leser, die allein die Antwort auf die Frage aus der Überschrift wissen möchten: **Nein.**

Für alle anderen im Folgenden etwas Hintergrundinformation. Beide Darmparasiten kennen wir schon lange, aber leider noch immer nicht wirklich gut. Sie kommen weltweit vor und sind fakultativ pathogen, d. h., sie werden sowohl bei Gesunden als auch bei Kranken gefunden. Für beide Infektionen fehlen leider aussagekräftige Therapiestudien; dennoch kann man aus den bisherigen Publikationen Empfehlungen ableiten. Und in Multiplex-PCR-Assays findet man sie (nicht selten auch gemeinsam) in Deutschland deutlich häufiger als die typischen pathogenen Darmprotozoen (Tabelle 1).

ERREGER	POSITIVE PROBEN (%)
Blastocystis spp.	179/909 (19,7)
Dientamoeba fragilis	131/909 (14,4)
Entamoeba histolytica	2/938 (0,2)
Giardia duodenalis	20/1039 (1,9)
Kryptosporidien	6/918 (0,6)

TAB. 1 Nachweis gastrointestinaler Parasiten mittels Multiplex-PCR im Labor 28, Berlin, im Juni/Juli 2017<sup>1</sup>.

Aber der Reihe nach...

Schon der Name *Dientamoeba fragilis* irritiert, da der Erreger nicht zu den Amöben, sondern zu den begeißelten Parasiten gehört (in dieselbe Ordnung wie Trichomonas). Noch immer wenig verstanden ist auch seine Übertragung. Auch wenn eine Zystenform erst 2013, etwa 100 Jahre nach Erstbeschreibung des Erregers, dokumentiert werden konnte, diese Zysten jedoch nur sehr selten in Proben nachweisbar sind, muss von einer fäkal-oralen Übertragung ausgegangen werden. Daneben wurde jedoch lange als weiterer Weg die vektorielle Übertragung

mittels der Eier von *Enterobius vermicularis* postuliert, und tatsächlich gelang 2013 zwei Forschergruppen unabhängig voneinander der Nachweis *D. fragilis*-spezifischer DNA in Madenwurmeiern<sup>2,3</sup>.

Da der Erreger mittels direkter Lichtmikroskopie nicht sicher nachgewiesen werden kann, war *D. fragilis* vor Etablierung molekularer Nachweismethoden nur wenig bekannt. Das änderte sich jedoch mit Entwicklung der PCR, und epidemiologische Studien hiermit zeigten hohe Prävalenzen (> 20 %; häufig bei Kindern höher als bei Erwachsenen) für Länder in Europa, dem Mittleren Osten sowie in Südamerika<sup>4</sup>. Auch wenn die Infektion mit abdominellen Beschwerden, chronischer Diarrhö, Appetit- und Gewichtsverlust sowie Reizdarmsymptomen assoziiert ist, sind die Daten hinsichtlich der Pathogenität des Erregers widersprüchlich. Erfolgreichen Behandlungsstudien stehen hier Fall-Kontroll-Studien mit einer höheren Erregerprävalenz in der Kontroll- als in der Gruppe mit gastrointestinalen Symptomen gegenüber<sup>5</sup>. Zur Behandlung werden v. a. Metronidazol oder Paromomycin eingesetzt (Tabelle 2), wobei in einer kürzlich publizierten Studie (außer bei Kindern < 6 Jahre) Paromomycin die Parasiten effektiver beseitigte als Metronidazol<sup>6</sup>.

Noch kurz zum Einzeller des Jahres 2022 der Deutschen Gesellschaft für Protozoologie, „*Blastocystis* - Ein immer noch rätselhafter Einzeller“ ist deren Flyer betitelt. Das Genus *Blastocystis* gehört in die Gruppe der Stramenopiles und ist daher u. a. mit Netzscheimpilzen sowie Braun-

und Kieselalgen verwandt<sup>8</sup>. *Blastocystis* ernährt sich im Darm des Menschen und unterschiedlichster Tierarten (darunter Säugetiere, Reptilien, Amphibien, Vögel und Insekten) von Bakterien. Zum ersten Mal 1911 erwähnt, wird das Genus *Blastocystis* heute in über 40 Subtypen (ST) unterteilt, von denen ST1-4 beim Menschen am häufigsten gefunden werden und mehr als 90 % der nachgewiesenen Isolate ausmachen. Die Subtypen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Biologie einschließlich Pathogenität und Antibiotikaresistenz; da es sich wahrscheinlich um unterschiedliche Spezies handelt, sind Speziesbezeichnungen gegenwärtig nicht angebracht.

Wie zuvor *D. fragilis* ist auch *Blastocystis* mit chronischen gastrointestinalen Beschwerden assoziiert (u. a. Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen und Reizdarmsymptomatik); Risikofaktoren sind u. a. Immunsuppression und Tierkontakte<sup>9</sup>. Aber auch hier sind die Informationen zur Pathogenität widersprüchlich; *Blastocystis* wird sogar häufiger bei Gesunden als bei Kranken gefunden. In vielen epidemiologischen Studien ist *Blastocystis* der am häufigsten nachgewiesene Parasit mit Prävalenzen nicht selten > 50 %; geschätzt sind mehr als eine Milliarde Menschen besiedelt.

Das legt nahe, dass neben den Erregern weitere Faktoren an der Ausprägung des klinischen Bildes beteiligt sind.

MEDIKAMENT	DOSIERUNG UND THERAPIEDAUER
Paromomycin	25-35 mg/kg in 3 Dosen/d x 7 Tage
Metronidazol	3 x 500-750 mg/d x 10 Tage
Tetracyclin	2 x 500 mg/d x 10 Tage
Doxycyclin	2 x 100 mg/d x 10 Tage

TAB. 2 Therapieoptionen bei Nachweis von *D. fragilis*<sup>7</sup>.

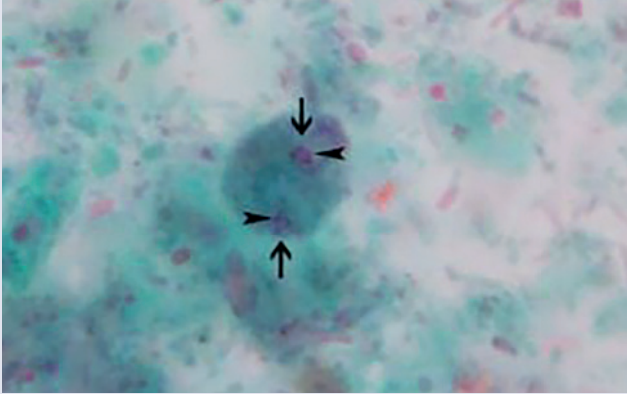


ABB. 1 Trophozoit von *Dientamoeba fragilis* (Trichromfärbung). Zwei kleine Zellkerne (Pfeile) mit fragmentierten Karyosomen (Spitzen)

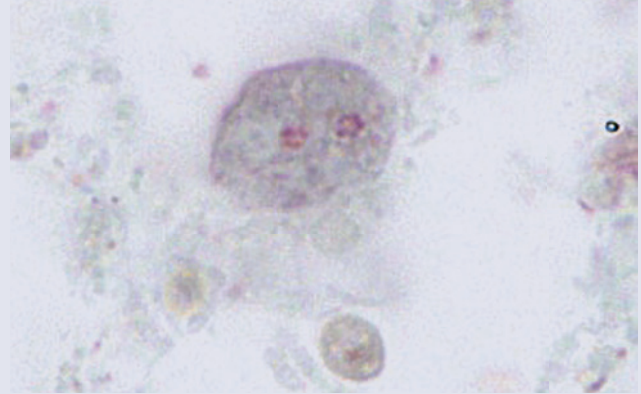


ABB. 2 Zweikerniger Trophozoit von *D. fragilis* (Trichromfärbung)

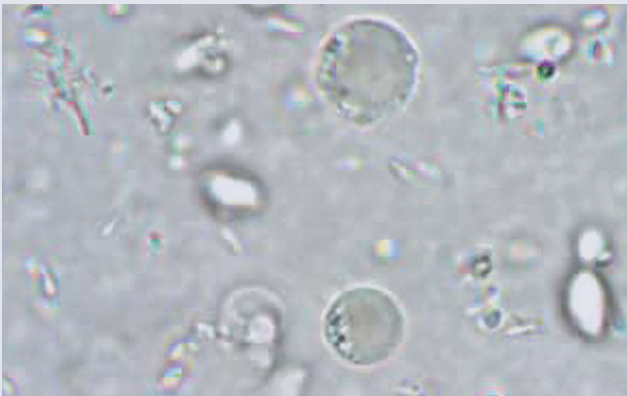


ABB. 3 *Blastocystis* spp. (Nativpräparat)

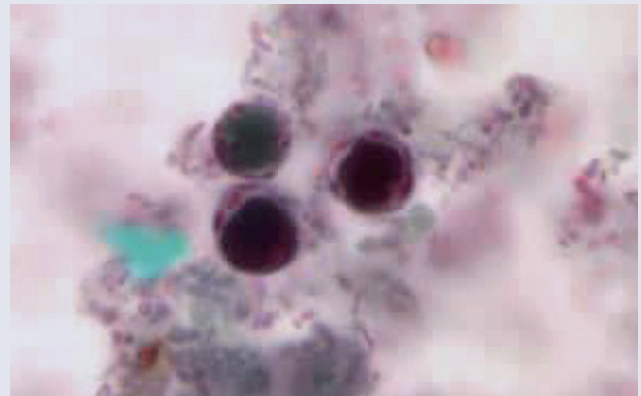


ABB. 4 *Blastocystis* spp. (Trichromfärbung)

Image courtesy of DPDx, Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/dpdx>)

Spannend ist auch, dass *Blastocystis* (mit Ausnahme von ST7) mit einem differenzierten Darmmikrobiom mit einer erhöhten bakteriellen Diversität, also einem eigentlich gesunden Darmmilieu assoziiert ist<sup>10</sup>. Unklar ist bislang, ob dieses Darmmilieu die Ursache oder das Ergebnis der Kolonisierung mit dem Parasiten ist.

Therapeutisch wird v.a. Metronidazol eingesetzt (Tabelle 3); allerdings gibt es Hinweise auf Resistenzen.

### Fazit für die Klinik

Einige Patienten mit chronischen abdominalen Beschwerden profitieren offenbar **nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen** und bei Nachweis von *D. fragilis* oder *Blastocystis* von einer gegen diese Erreger gerichteten Therapie.

MEDIKAMENT	DOSIERUNG UND THERAPIEDAUER
Metronidazol	3 x 250-750 mg/d x 10 Tage
	1 x 1500 mg/d x 10 Tage
Cotrimoxazol	2 x 160 mg TMP + 800 mg SMX x 7 Tage
	1 x 320 mg TMP + 1600 mg SMX x 7 Tage
Nitazoxanid*	Erwachsene: 2 x 500 mg/d x 3 Tage
	Kinder 4-11 Jahre: 2 x 200 mg/d x 3 Tage
	Kinder 1-3 Jahre: 2 x 100 mg/d x 3 Tage

TAB. 3 Therapieoptionen bei Nachweis von *Blastocystis*<sup>11</sup>.

\* in Deutschland nicht zugelassen

### Literatur beim Verfasser

PD Dr. med. habil. Gregor Caspari

## Gastrointestinale Parasiten

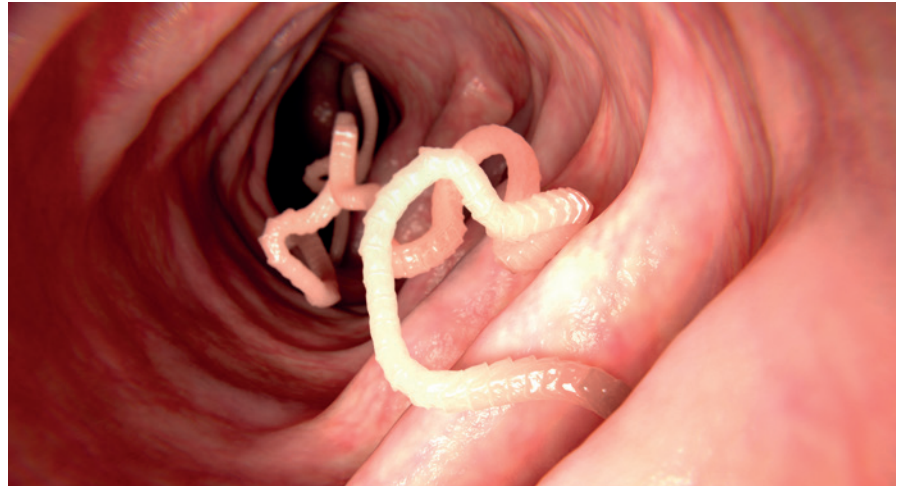
Wenn nach einem Auslandsaufenthalt mit beschränktem Hygienestandard auch nach längerem Zuwarten und symptomatischer Therapie Bauchschmerzen und/oder Durchfall nicht verschwinden, stellt sich die Frage nach einer Infektion des Patienten mit gastrointestinalen Parasiten. Unter diesem Oberbegriff fasst man zahlreiche Helminthen und Einzeller (Protozoen) zusammen, die meist in Ländern mit niedrigerem Hygienestandard erworben werden, insbesondere wenn die klassische Regel zum Umgang mit Lebensmitteln nicht eingehalten wird: „*Cook it, boil it, peel it or forget it!*“

Da nicht alle Parasiten weltweit vorkommen, gilt die erste anamnestische Frage dem Ort des möglichen Parasitenerwerbs, der Aufenthaltsdauer, der Zeit seit der Rückkehr und des Einsetzens der Symptome. Neben der Frage nach dem Besuch von Garküchen ist die Frage nach dem Kontakt mit unbehandeltem bzw. nicht ausreichend behandeltem Wasser interessant (Leitungswasser [Zähneputzen!!], evtl. aus unbekannter Quelle nachgefüllte Wasserflaschen, Schwimmen in Hotelpools und Seen).

Labordiagnostisch hilft zunächst das klassische Allgemeinlabor, bestehend aus **großem Blutbild, CRP, IgE, GOT, GPT, GGT, CK, Kreatinin, Na** und **K** weiter. Hinweisend auf eine parasitäre Ursache ist besonders eine Eosinophilie.

Der Stuhl sollte auf **pathogene Keime (TPE), Parasiten** und **Wurmeier** untersucht werden.

Bei der weiteren Diagnostik ist zu bedenken, dass es nach der Infektion 1-3 Monate dauern kann, bis Parasiten und Wurmeier nachweisbar sind und ein negatives Ergebnis in der frühen Phase der Symptomatik eine parasitäre Infektion keineswegs ausschließt. Das einzusetzende Material und der Entnahmezitpunkt hängen von der Erregerbiologie (Lokalisation der Infektion, Inkubationszeit, Reproduktionszyklen) und der Reaktion des Immunsystems ab.



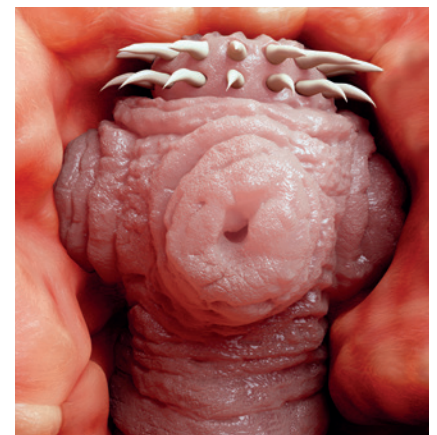
Für den Direktnachweis von Protozoen stehen in den Laboren verschiedene Multiplex-PCRs zur Verfügung, mit denen häufiger, aber bei weitem nicht alle in Frage kommenden Erreger nachgewiesen werden. Ein in vielen Laboratorien etabliertes Panel erfasst Protozoen wie *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Dientamoeba fragilis*, *Cryptosporidium* spp., *Blastocystis hominis* und *Cyclospora cayentanensis*.

Schwierig gestaltet sich oft der Nachweis von Helminthen, so dass die Untersuchung auf Wurmeier ggf. mehrfach wiederholt werden sollte. Einige der im Folgenden genannten Vertreter sind im Labor Raritäten, andere (z.B. Leberegel) zeigen sich nur bei bildgebender oder invasiver Diagnostik.

Bei den Plattwürmern unterscheidet man Trematoden (Saugwürmer) und Cestoden (Bandwürmer). Daneben gibt es die Gruppe der Nematoden (Rundwürmer). Wichtige Vertreter der Trematoden sind die Leberegel (*Fasciola*) mit den nahen Verwandten aus Asien (*Echinostoma* und *Fasciolopsis*) sowie die kleinen Leberegel (*Dicrocoelium*, selten) sowie *Opisthorchis* und *Clonorchis*-Arten, mit denen man sich in Asien und Osteuropa durch Verzehr von rohem Fisch infizieren kann.

Zu den Bandwürmern gehören Rinder- und Schweinefennenbandwurm (*Taenia saginata* und *Taenia solium*), Hunde- und

Fuchsbandwurm (*Echinococcus granulosus* und *multilocularis*) sowie der Fischfennenbandwurm (*Diphyllobotrium latum*) und der Zwergbandwurm (*Hymenolepis nana*).



Spulwurm (*Ascaris lumbricoides*), Peitschenwurm (*Trichuris trichura*) und die Hakenwurmart (*Ancylostoma* und *Necator americanus*) sind die wichtigsten Rundwurmart. Daneben spielen Zwergfadenwürmer (*Strongyloides*) eine Rolle. Wichtig ist der Madenwurm, der sich hauptsächlich durch einen starken analen Juckreiz bemerkbar macht und mit Hilfe eines Klebestreifens diagnostiziert werden kann.

Bei allen genannten Vertretern gilt: daran denken, die Suche nicht aufgeben und ggf. den Rat eines tropenmedizinisch erfahrenen Kollegen in Anspruch nehmen.



PD Dr. med. habil. Gregor Caspari

## Nahrungsmittelunverträglichkeiten, -intoleranzen und -allergien – Ein kurzer Überblick

Patienten präsentieren sich mit einer Vielzahl nicht ausschließlich gastrointestinaler Symptome, die sie mit der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel in Verbindung bringen. Dabei muss der behandelnde Arzt zunächst klären, ob die Beschwerden tatsächlich durch Nahrungsmittel verursacht sind und wenn ja durch welche. Wesentliches Element der Diagnose ist ein sorgfältig geführtes Nahrungsmitteltagebuch.

Ursachen und Pathogenese einer Unverträglichkeitsreaktion können vielfältig sein (siehe Abbildung); für die Diagnostik ist es zwingend, nichtimmunologische Ursachen von immunologischen Ursachen zu unterscheiden.

**Nicht immunologische** Ursachen können metabolisch (enzymatisch), pharmakologisch oder toxisch sein. Wesentliche Gemeinsamkeit der in diese Gruppe fallenden Unverträglichkeiten ist die Dosisabhängigkeit der Symptomatik, d. h. niedrige Dosen werden im Allgemeinen toleriert.

Bei *metabolischen* Ursachen ist der Gastrointestinaltrakt nicht in der Lage, einen Nahrungsbestandteil zu metabolisieren bzw. zu verdauen. Dazu gehören die genetisch bedingte oder erworbene Laktoseintoleranz und andere sogenannte FODMAP (fermentierbare **O**ligosaccharide, **D**isaccharide, **M**onosaccharide und **P**olyole)-Intoleranzen. Die Symptome beschränken sich meist auf den Gastrointestinaltrakt. Häufig diagnostiziert wird die sogenannte *Histaminintoleranz*, die durch Aufnahme von Nahrungsmitteln mit hohem natürlichen Histamingehalt, wie älterem Käse oder bestimmten Rotweinen, entsteht.

*Pharmakologische Probleme* können durch die Wirkung von Koffein, Histamin, Tryptamin, Tyramin, Serotonin und Phenylethylamin verursacht werden. Das „China-Restaurant-Syndrom“ mit Kopf- und Muskelschmerzen, Schweißausbruch und Hitzewallungen kann durch Aufnahme größerer Mengen Glutamat verursacht werden. Als Konservierungsmittel ver-

wendetes Sulfid kann zur Exazerbation von Asthma führen.

*Toxisch* bedingt ist die Lebensmittelvergiftung. Insbesondere spezielle Formen von Fischvergiftung können durch Anreicherung von Histamin zu allergieähnlichen Krankheitsbildern führen.

**Immunologische** Reaktionen auf exogen zugeführte Nahrungsbestandteile können durch IgE-vermittelte und nicht IgE-vermittelte Mechanismen ausgelöst werden. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Intoleranzen können auch kleine Mengen des auslösenden Agens eine klinische Symptomatik hervorrufen. Der klinische Schweregrad hängt in erster Linie von den Eigenschaften des Allergens (v. a. Hitze- und Säurestabilität) ab.

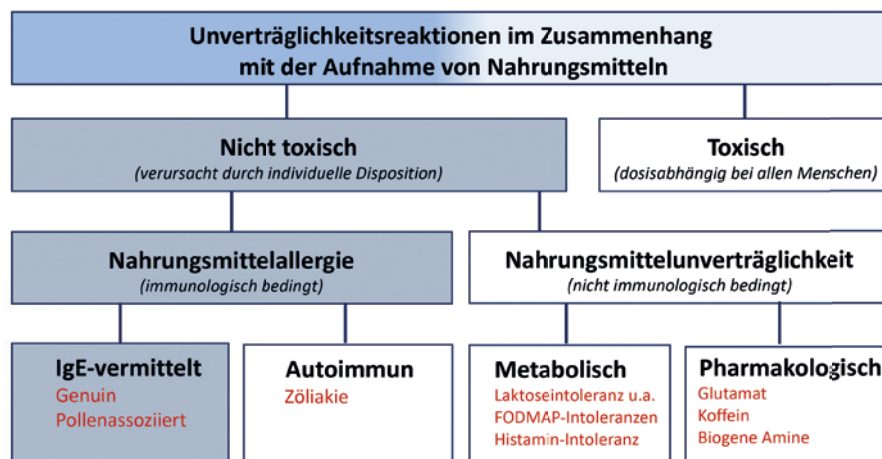
*IgE-vermittelte* Nahrungsmittelallergien (NMA) sind Allergien im eigentlichen Sinne und setzen eine Sensibilisierung voraus. Die Symptome treten plötzlich, Minuten bis maximal Stunden nach Genuss auf. Man unterscheidet zwei Formen der IgE-vermittelten NMA:

*Genuine NMA*: Die verantwortlichen Allergene zeichnen sich durch eine besondere Stabilität gegenüber saurem Milieu und Verdauungsenzymen aus. Aufgrund der

erhöhten Permeabilität des kindlichen Darmes für Nahrungsmittelallergene sowie der Unreife des kindlichen Immunsystems sind vor allem Kleinkinder betroffen. Die meisten Allergien sind gegen Kuhmilch und Hühnerei zu verzeichnen. Häufigste Auslöser anaphylaktischer Reaktionen bei Kindern sind Erdnüsse.

*Pollenassoziierte NMA*: Sie entwickelt sich als Konsequenz einer erworbenen Sensibilisierung auf Inhalationsallergene und findet sich vor allem bei Erwachsenen. Ähnliche Molekülstrukturen in Inhalations- und Nahrungsmittelallergenen lösen die Bildung kreuzreagierender IgE-Antikörper aus. Die häufigsten Nahrungsmittelallergene bei Erwachsenen sind Haselnuss, Apfel, Walnuss, Kiwi, Erdnuss, Pfirsich, Karotte, Sellerie, Tomate, Banane.

Die wichtigste *nicht IgE-vermittelte* Reaktion auf das Klebereiweiß von Weizen, Roggen und Gerste ist die Zöliakie. Diese ist im engeren Sinne eine Autoimmunerkrankung (Zielantigen: Gewebstransglutaminase 2) und geht mit Zerstörung der Dünndarmzotten einher.





Prof. Dr. med. Tammo von Schrenck, Prof. Dr. med. Christoph Thorns

## Diagnostik bei Zöliakie

Die Zöliakie, auch glutensensitive Enteropathie genannt, wird zuweilen als „Chamäleon“ bezeichnet, da sie mit einem sehr breiten Spektrum an unterschiedlich ausgeprägten Symptomen einhergehen kann. Es kommt bei Weitem nicht nur zu gastrointestinalen Manifestationen. Oft klagten die Patienten über unspezifische Beschwerden (Abgeschlagenheit, Muskelschwäche etc.). Auch zahlreiche extraintestinale Autoimmunerkrankungen und Endokrinopathien werden mit der Zöliakie in Verbindung gebracht. Die dermatologische Manifestation ist die Dermatitis herpetiformis Duhring.

Autoantikörper und das Gesamt-IgA bestimmt werden. Antikörper (AK) gegen die Transglutaminase (TG) 2 (TG-IgA) und Endomysium (EMA) besitzen die höchste Spezifität in der serologischen Diagnostik. Insbesondere TG-IgA-AK eignen sich auch zum Screening und zur Sicherung der Diagnose. Wichtig ist der Ausschluss eines selektiven IgA-Mangels, der in Westeuropa häufigsten Form einer Immundefizienz. Dieses gelingt mittels der quantitativen Bestimmung von IgA im Serum. Die Bestimmung der TG-IgA-Titer und des Gesamt IgA sollten bei klinischem Verdacht und bei positiver Histologie ein-

Die HLA-Typisierung kann bei nicht eindeutigen serologischen Befunden unterstützen: HLA-DQ2.2-, -DQ2.5- und -DQ8-negative Befunde sprechen gegen eine Zöliakie.

Neben der Serologie hat die histopathologische Aufarbeitung von Dünndarmbiopsien einen hohen Stellenwert in der Diagnostik. Das gilt einerseits für die Diagnosestellung an sich, aber auch für die Quantifizierung der entzündlichen Komponente und der Zottenatrophie. Lediglich bei Kindern und Jugendlichen sowie bei besonderen Risiken (sehr hohes Alter, schwere Gerinnungsstörung) für eine Endoskopie kann nach entsprechender Aufklärung auf die Biopsie verzichtet werden. Die Biopsien (nicht weniger als 6) sollen an mehreren, unterschiedlichen Stellen des Duodenums entnommen werden, da es bei der Zöliakie ein sog. „patchy pattern“ geben kann – dann liegen die Veränderungen fleckförmig vor. Standard in der histopathologischen Diagnostik ist die sog. MARSCH-Klassifikation. Sie beruht auf der Erfassung von drei Parametern: Höhe der Zotten, Hyperplasie der Krypten und Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten (IEL). Die Klassifikation umfasst die Typen 0 (normaler Befund), I (infiltrativer Typ), II (hyperplastischer Typ), III (destruktiver Typ) und IV (hypoplastischer Typ). Insbesondere beim Typ I, also bei normaler Zotten- und Kriptenarchitektur, aber einer Vermehrung der IEL, sollte an infektiöse Ursachen (z. B. Viren, Giardiasis, Helicobakter pylori), Medikamentenschädigung (NSAR, Sartane), Allergien gegen Nahrungsmittel oder Immundefekte gedacht werden und eine weiterführende Diagnostik erfolgen.

In Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung und auch vom Ausmaß der histopathologischen Veränderungen macht es Sinn, die Folgen einer Malnutrition zu quantifizieren. Eisenmangel, die Verminderung von Vitaminen (insbesondere Vitamin D mit dem Risiko einer Osteopenie oder Osteoporose) sind häufige Befunde bei einer nicht oder nicht ausreichend behandelten Zöliakie.



ABB. 1 Normale Duodenalschleimhaut mit hochaufgebauten Zotten (HE-Färbung, Originalvergrößerung 20x)

Für eine zuverlässige Diagnostik ist die Zufuhr von Gluten in der Ernährung wichtig. Vor Beginn einer glutenfreien Ernährung – eine mittlerweile auch ohne die Diagnose einer Zöliakie keinesfalls seltene Diätform – sollten einmal Zöliakie-spezifische

gesetzt werden. Bei einem IgA-Mangel werden die IgG-Antikörper gegen TG und EMA-IgG bestimmt. Falsch negative Konstellationen können infolge von Proteinverlusten (Darm, Niere), bei Immundefekten und unter strikter Einhaltung einer glutenfreien Ernährung auftreten.

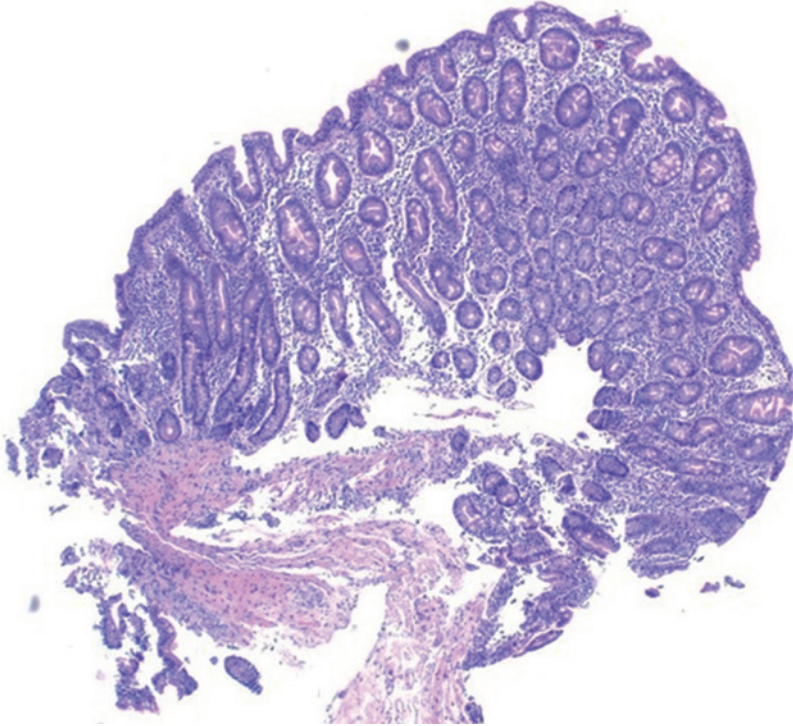


ABB. 2 Duodenalschleimhaut bei Sprue (Typ IIIc) mit vollständiger Zottenatrophie (HE-Färbung, Originalvergrößerung 20x)

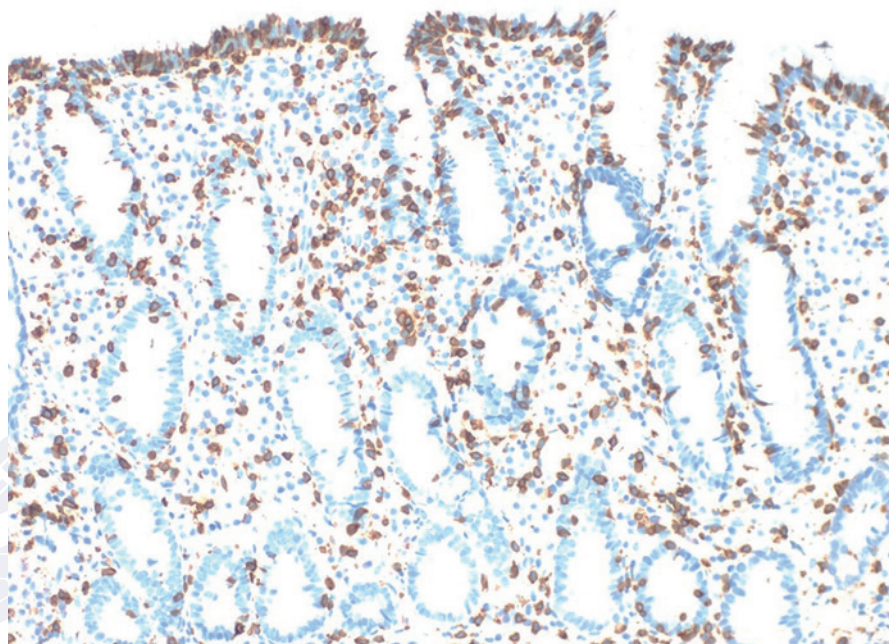


ABB. 3 Duodenalschleimhaut bei Sprue (Typ IIIc) mit hochgradiger Vermehrung intraepithelialer Lymphozyten (CD3, Originalvergrößerung 200x)

Nach wie vor besteht die Therapie der Zöliakie in einer strikt glutenfreien Ernährung. Schon eine geringfügige Kontamination der Nahrung mit Gluten kann die Entzündung aufrechterhalten. Wichtig ist die regelmäßige Kontrolle des Blutbildes, des Ferritinspiegels sowie der Konzentrationen von Vitamin D, Folsäure und Vitamin B12 bzw. Holo-TC. Studien belegen ein erhöhtes Frakturrisiko bei Patienten mit Zöliakie. Zum Ausschluss einer Osteoporose wird ab einem Alter von > 50 Jahren eine Osteodensitometrie empfohlen. Die Bestimmung der Knochenstoffwechselfparameter insbesondere in Hinblick auf einen vermehrten Abbau kann aber auch bereits in jüngeren Jahren sinnvoll sein.

Die Diagnostik und Behandlung der Zöliakie haben nicht nur Relevanz für die Lebensqualität der Betroffenen und die Vermeidung einer Malnutrition. Unbehandelt steigt das Risiko für ein Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL), das einer onkologischen Behandlung bedarf.

Es gibt neue Therapieansätze, die den Patienten mit Zöliakie Hoffnung machen: Der Arbeitsgruppe um Prof. Schuppan (Mainz) gelang die Entwicklung von spezifischen Inhibitoren der intestinalen Transglutaminase, welche das Ziel der entzündlichen Autoimmunreaktion ist. Erste klinische Studien zeigten, dass unter dieser Therapie die Toleranz für geringe Mengen von Gluten in der Ernährung zunimmt. Dieses könnte eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität, aber im besten Fall auch die Vermeidung oder Verminderung der Folgen der Inflammation bedeuten.

Nach wie vor nimmt man eine hohe Dunkelziffer bei der Prävalenz der Zöliakie an. Während man vor ca. 10 Jahren noch von einer Prävalenz von 1:1.000 ausgegangen ist, wird sie heute mit 1:200 bis 1:300 angegeben. Die einfache Verfügbarkeit von guten diagnostischen Markern, das sind insbesondere die AK gegen TG, sollte dazu beitragen, häufiger und vor allem früher die Diagnose einer Zöliakie zu stellen.



Dr. med. Aleksandar Grigorov

## Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) während der Therapie mit Biologicals bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)

Die Therapie mit monoklonalen Antikörpern (Biologicals) wurde in den 90er Jahren erstmals in der Routine eingesetzt und stellt heute einen Grundpfeiler der entzündungshemmenden Therapie bei mittelschweren und schweren Verläufen von CED (M. Crohn, Colitis ulcerosa) dar.

Die wichtigsten Vertreter dieser Medikamentengruppe sind TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Infliximab, Golimumab, Adalimumab), Inhibitoren von Adhäsionsmolekülen (Anti-Integrin Vedolizumab) und der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab. Die Wirkung dieser Substanzen besteht in der selektiven Hemmung der oben genannten pathogenetisch wichtigen entzündungsfördernden Mediatoren.

Die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern hat sich bei CED als generell effektiv erwiesen. Jedoch sprechen bis

zu 30 % der Patienten mit Morbus Crohn (CD) und Colitis ulcerosa (UC) primär nicht auf die Therapien mit Biologicals an. Bei bis zu 50 % der Patienten wird die Therapie nach einem ersten klinischen Ansprechen aufgrund eines sekundären Wirkungsverlustes oder einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion abgebrochen. Die Ursache dafür ist sehr oft die Entwicklung von sogenannten Anti-Drug-Antikörpern (ADA). Diese beeinflussen den Therapieeffekt entweder durch einen beschleunigten Medikamentenabbau und/oder durch die Blockade der Bindung der Biologicals an die Zielstrukturen. Die Immunogenität der Biologicals ist unterschiedlich und wird von 25 % (10-61 %) bei Infliximab und bis < 5 % bei Vedolizumab und Ustekinumab angegeben. Der Nachweis von ADA ist sehr oft mit einem verminderten Medikamenten-

spiegel verbunden und führt entweder zu einer Dosisanpassung oder zu einem Wechsel des Therapeutikums.

Besonders bei klinischen Zeichen einer Krankheitsprogression bzw. eines mangelnden Ansprechens ist die Bestimmung des Medikamentenspiegels und der ADA relevant. Der Medikamentenspiegel wird als sog. Talspiegel untersucht, d. h. die Blutentnahme sollte unmittelbar vor der nächsten Medikamentengabe erfolgen. Die gleichzeitige Bestimmung von ADA kann eine Erklärung für ein Therapieversagen (LOR – loss of response) liefern. Diese Untersuchungen sind etwa 4 bis 6 Wochen nach dem Therapiebeginn sinnvoll.

Auch wenn keine allgemeingültigen, präzisen therapeutischen Bereiche für Talspiegel von Biologika festgelegt sind,

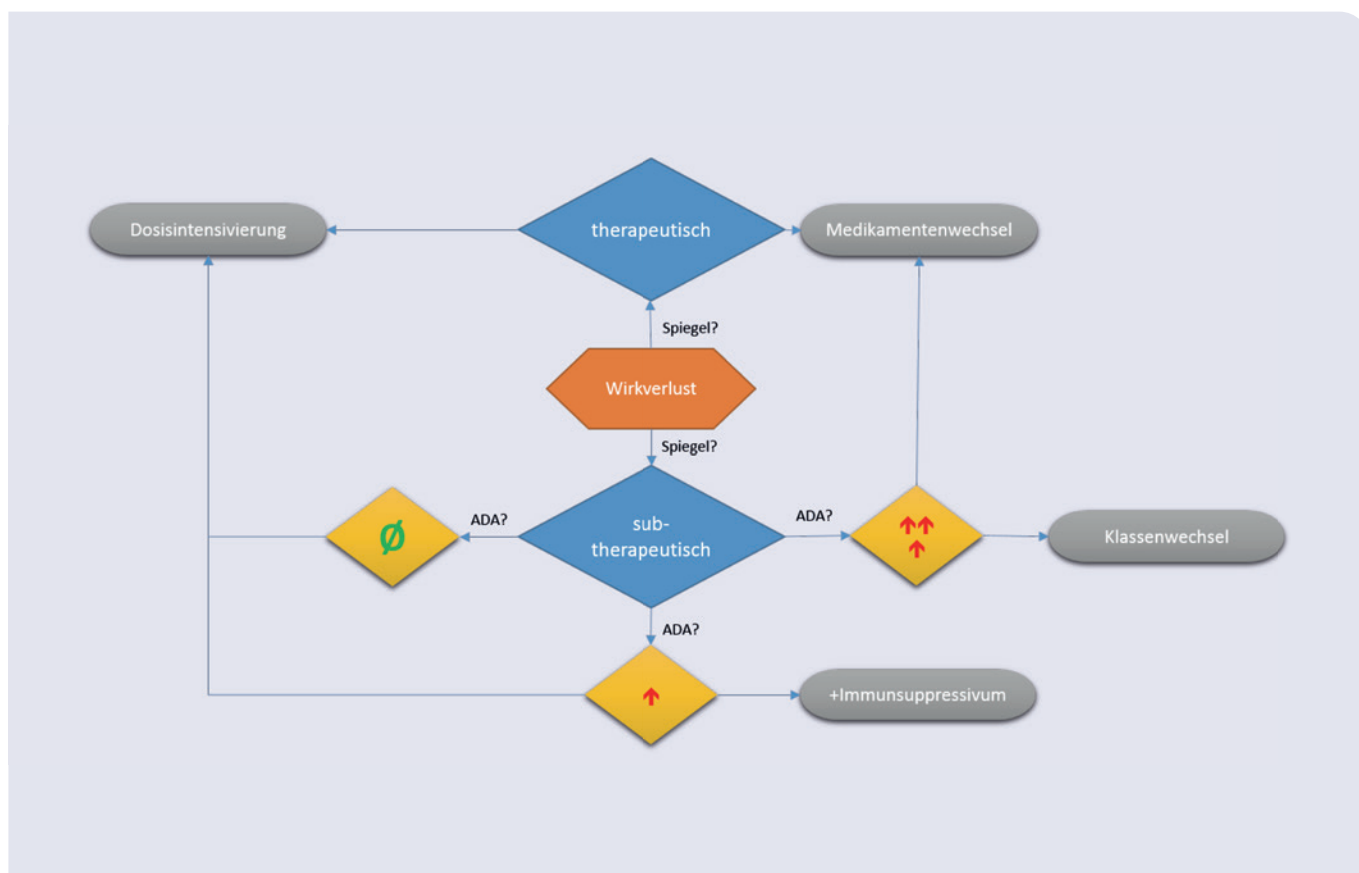


ABB. 1 Reaktives TDM

sind die Konzentrationen bzw. die Schwellenwerte relevant, und zwar in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, dem Behandlungsstadium und dem Therapieziel.

Beispielsweise werden für Infliximab bei Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa  $\geq 20 \mu\text{g/ml}$  für Remission/klinisches Ansprechen oder  $\geq 25 \mu\text{g/ml}$  für die mukosale Heilung angestrebt. In Woche 6 werden Spiegel  $\geq 10 \mu\text{g/ml}$  für Remission/klinisches Ansprechen empfohlen. In Woche 14 werden Spiegel  $\geq 3 \mu\text{g/ml}$  für die Remission oder klinisches Ansprechen oder  $\geq 7 \mu\text{g/ml}$  für mukosale Heilung empfohlen. In der Erhaltungstherapie werden Spiegel  $\geq 3 \mu\text{g/ml}$  für Remission/klinisches Ansprechen und  $\geq 7 \mu\text{g/ml}$  für mukosale Heilung angestrebt.

In unserem Labor werden die Spiegel von Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab und Ustekinumab sowie die entsprechenden Anti-Drug-Antikörper durch eine immunologische Methode (ECLIA) in der täglichen Routine bestimmt. Das Monitoring kann sowohl reaktiv als auch proaktiv eingesetzt werden. Das reaktive TDM wird erst bei einem Therapieversagen eingesetzt. Bei klinischen Zeichen einer Krankheitsprogression werden die Medikamentenspiegel und ADA bestimmt, um das weitere Therapiemanagement zu steuern. Das proaktive TDM hat zum Ziel, frühzeitig Medikamentenspiegel und ADA in bestimmten Intervallen zu messen, um dann Dosisanpassungen vorzunehmen und ein Therapieversagen zu vermeiden. Im Falle einer Infliximab-Therapie können die

Talspiegel und ADA vor der vierten und dann bei jeder zweiten Infusion gemessen werden. Besonders bei pädiatrischen Patienten führt das proaktive TDM im Vergleich zum reaktiven TDM zu signifikant häufigeren Remissionen, zu weniger operativen Eingriffen und einer verbesserten Heilung der Mukosa.

Wie immer TDM unter einer Therapie mit Biologicals eingesetzt wird, es ermöglicht eine in vielen Fällen entscheidende Verbesserungen der Therapie und des Outcome der Erkrankung.

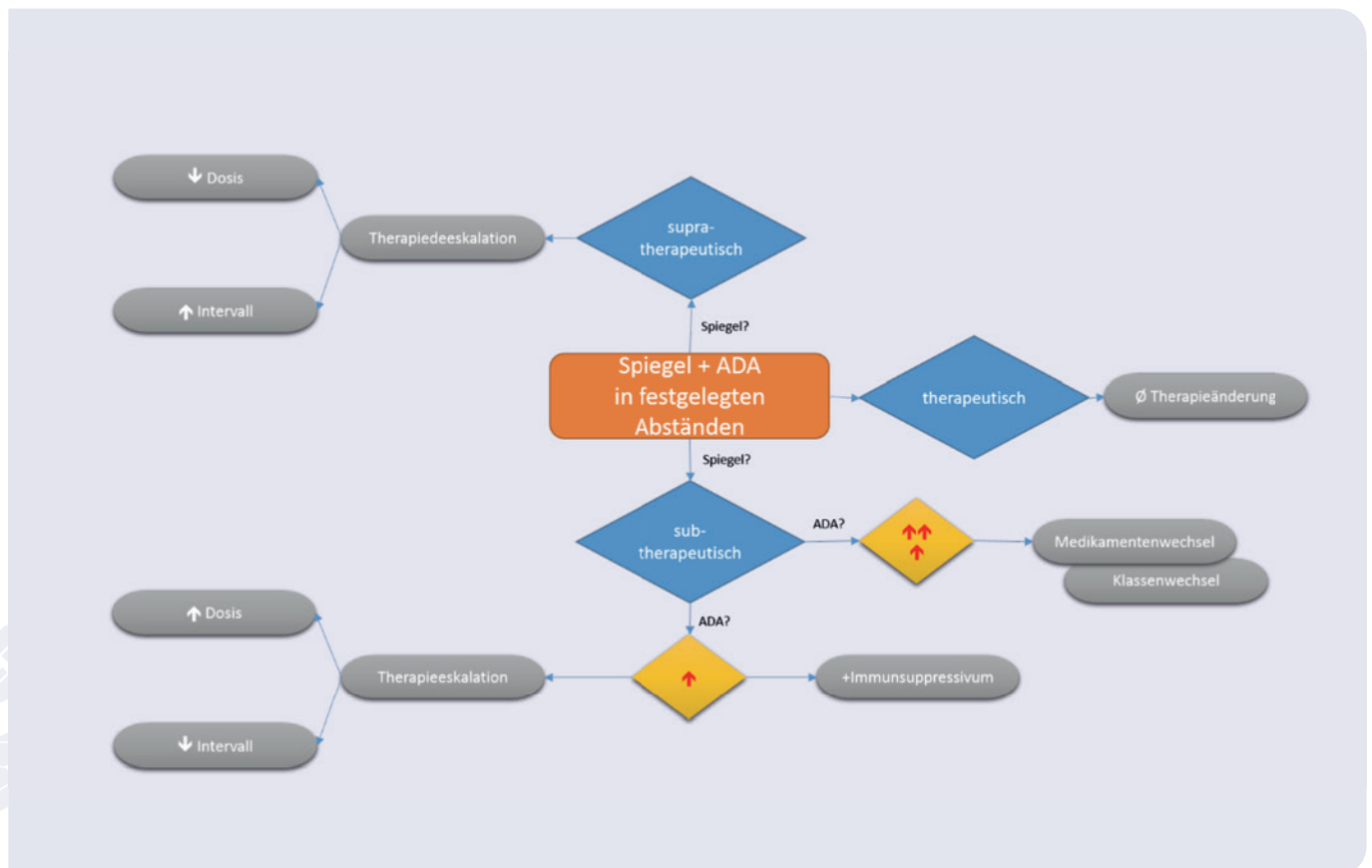


ABB. 2 Proaktives TDM



Bernd Harder

## Das Darmmikrobiom: ein berechtigter Hype und seine Chancen

Wussten Sie, dass es einen „Microbiota Vault“<sup>1</sup> gibt, ähnlich dem Saatgut-Tresor auf Spitzbergen? Die Tiefkühlschränke voller Stuhlproben befinden sich in einem Forschungslabor auf dem Campus der Universität Zürich. Mit dieser „Kotbibliothek“ wollen Wissenschaftler die Vielfalt des Darmmikrobioms konservieren. „Wir haben festgestellt, dass die Biodiversität im Darm zurückgeht“, erklärt<sup>2</sup> der Mikrobiologe Adrian Egli: „Unser Mikrobiom verarmt.“ Gründe dafür seien Lebensstil, Ernährung und Medikamente.

Mit fatalen Folgen, denn die Forscher vermuten<sup>3</sup>, dass ein verarmtes oder entgleistes Mikrobiom bei der Entstehung etlicher Krankheiten eine Rolle spielt, etwa bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Adipositas, Diabetes und rheumatischen sowie psychischen Erkrankungen.

### Darmerkrankungen - und darüber hinaus

Und nicht nur die Züricher Forscher. Auch Wissenschaftler der Uni Kiel und des Helmholtz-Instituts für One Health Greifswald gehen davon aus, dass es Zusammenhänge zwischen dem Mikrobiom und der Entstehung von Krankheiten gibt<sup>4</sup>. Speziell chronisch-entzündliche Darmerkrankungen seien offenbar eng mit der Zusammensetzung und Störung des Mikrobioms verknüpft. Aktuelle Studien zeigen beispielsweise, dass

- Butyrat-produzierende Bakterien in der Darmflora vor Infektionen der Atemwege, Lunge, Harnwege etc. schützen (*The Lancet Microbe*<sup>5</sup>)
- bestimmte Darmbakterien bei Vorhofflimmern vermehrt vorkommen. Dieses Studienergebnis mache einen Zusammenhang zwischen dem Darmmikrobiom und Vorhofflimmern sehr wahrscheinlich (*eBioMedici*<sup>6</sup>)
- Darmbakterien die Ansiedlung von Erregern verhindern, die Menschen krank machen (*Science*<sup>7</sup>)



### Mikrobiomforschung - die neue Genetik

Natürlich sind „weitere Studien notwendig“, wie es in einem neuen Review<sup>8</sup> eines österreichisch-australischen Forschungsteams heißt. Möglicherweise verursacht eine mikrobielle Dysbiose im Darm Entzündungsvorgänge im ganzen Körper. Wurden in den Anfangsjahren der Mikrobiomforschung hauptsächlich Assoziationsstudien durchgeführt, so gibt es inzwischen immer mehr Längsschnitt- und Interventionsstudien, die dabei helfen, die funktionellen Prozesse im Mikrobiom aufzudecken. Das Ziel ist<sup>9</sup>, prophylaktisch oder therapeutisch in Mikrobiom-assoziierte Erkrankungen eingreifen zu können. Experten der Universität Tübingen<sup>10</sup> vergleichen die Situation mit den Kenntnissen über das Genom in den 1990er Jahren. Heute ist das Mikrobiom<sup>11</sup> ein „explodierendes Forschungsfeld, das alle Bereiche der Medizin betrifft“.

### Mikrobiomanalyse mit konkretem Nutzen

Dem trägt die Bioscientia mit ihrer DNA-basierten Analyse<sup>12</sup> des Darmmikrobioms Rechnung. High-Tech-Anwendungen und eine Auswertungstechnik mit modernsten bioinformatischen Verfahren generieren schon jetzt ganz konkreten Nutzen für den Patienten. Falls sich beim Mikrobiom-Test beispielsweise ein verringerter Anteil Butyrat-bildender Bakterien zeigt (Stich-

wort: Infektionen), lassen diese sich durch bestimmte Ballaststoffe wie resistente Stärke gezielt fördern. Ein intaktes Darm-ökosystem hilft bei der Prävention vieler chronischer Erkrankungen, aber auch von Infektionserkrankungen – und reduziert sogar übermäßigen Antibiotikagebrauch.

### Literatur:

1. <https://www.microbiotavault.org/>
2. <https://www.spektrum.de/news/mikrobiom-ein-tresor-fuer-menschlichen-kot/2203060>
3. <https://www.nzz.ch/wissenschaft/mikrobiom-kot-bunkern-fuer-die-zukunft-ld.1754654>
4. <https://www.helmholtz-hzi.de/media-center/newsroom/news-detailseite/was-macht-unser-mikrobiom-menschlich-und-gesund>
5. [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(24\)00079-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(24)00079-X/fulltext)
6. [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(23\)00148-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(23)00148-2/fulltext)
7. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.adj3502>
8. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.00133-23>
9. <https://www.uni-kiel.de/de/detailansicht/news/003-ruehleemann-natcomms>
10. <https://www.mezizin.uni-tuebingen.de/de/medizinische-fakultaet/forschung/forschungsschwerpunkt-i/mikrobiom>
11. <https://www.br.de/radio/bayern2/mikrobiom-mikrokosmos-im-darm-100.html>
12. <https://mikrobiom.bioscientia.de/>

Prof. Dr. med. Burkhard Schütz und David Emmert, M. Sc

## Mikrobiom- und Metabolom-Analysen in der Reizdarm-Diagnostik

Das Reizdarmsyndrom (engl.: *Irritable Bowel Syndrome; IBS*) ist eine der häufigsten gastroenterologischen Erkrankungen und kennzeichnet sich durch wiederkehrende Schmerzen im Abdominalbereich im Zusammenhang mit Veränderungen der Stuhlkonsistenz und -frequenz. Die globale Prävalenz beträgt 10-15%; abhängig von der Art der Beschwerden werden drei verschiedene Untertypen des Reizdarmsyndroms definiert:

- IBS-D: Reizdarmsyndrom mit prädominanter Diarrhö
- IBS-C: Reizdarmsyndrom mit prädominanter Obstipation (engl.: *Constipation*)
- IBS-M: Reizdarmsyndrom mit gemischten Symptomen (engl.: *Mixed*)

Für die Krankheitsentstehung werden derzeit unter anderem genetische Ursachen, Ernährungsfaktoren sowie die Darmbesiedlung verantwortlich gemacht. Auch Verschiebungen der Metabolite, die durch das Darm-Mikrobiom gebildet werden, werden als Gründe diskutiert.

Da die mikrobielle Besiedlung bei Reizdarmpatienten oftmals verändert ist, ist die molekulargenetische Stuhlanalyse integraler Bestandteil der Reizdarm-Diagnostik bei biovis. Bei einem Teil der Reizdarmpatienten liegt beispielsweise eine erhöhte Anzahl an Vertretern des Phylums *Firmicutes* vor, während die Vertreter des Stamms *Bacteroidetes* in ihrer Keimzahl vermindert sind, woraus eine erhöhte *Firmicutes/Bacteroidetes*-Ratio resultiert. Auch (potenziell) pathogene Keime der Familie *Enterobacteriaceae*, wie z. B. *Escherichia coli*, scheinen sich beim Reizdarmsyndrom vermehrt im Darm der Patienten anzusiedeln. Des Weiteren wurde festgestellt, dass *Roseburia* und *Faecalibacterium* – beides Gattungen, deren Vertreter aufgrund ihrer Butyrat-Produktion als besonders gesundheitsförderlich gelten – bei IBS-Patienten vermindert vorkommen.



Neben der mikrobiellen Besiedlung untersuchen wir beim Reizdarmsyndrom auch die von Darmbakterien gebildeten Metaboliten. Hier zeigen sich bei Reizdarmpatienten mit Schmerzsymptomatik vor allem verminderte Konzentrationen an Serotonin und Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Auch hinsichtlich der Stoffwechslung bzw. der fäkalen Konzentration von Gallensäuren unterscheiden sich Gesunde und Reizdarmpatienten. So zeigen aktuelle Daten, dass bei bis zu 35,3% der IBS-D-Patienten eine Gallensäuremalabsorption vorliegt. Die Gallensäure-Spiegel sind darüber hinaus auch möglicherweise mit der Kolon-Transitzeit und viszeralem Schmerzen assoziiert. Bei

IBS-Patienten, bei denen Verstopfung als Leitsymptom vorliegt, zeigt sich – aufgrund der langen Transitzeit des Stuhls – eine vermehrte Bildung sekundärer Gallensäuren, wie z. B. Desoxycholsäure.

### Literatur:

1. Xiao L, Liu Q, Luo M, Xiong L. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Irritable Bowel Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Sep 23;11:729346. doi: 10.3389/fcimb.2021.729346. PMID: 34631603; PMCID: PMC8495119.
2. Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, Simrén M. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut.* 2012 Jul;61(7):997-1006. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301501. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22180058.

Bernd Harder

## Darmkrebs-Vorsorge: Auch an das erbliche Risiko denken

Das IQWiG prüft derzeit den Nutzen einer Darmkrebs-Früherkennung für Personen mit familiär erhöhtem Risiko<sup>1</sup>. Ergebnisse sollen im November 2024 vorliegen.

Experten schätzen, dass 30 % der jährlich rund 61.000 Neuerkrankungen in Deutschland ein familiäres Risiko zugrunde liegt. Bei rund einem Drittel dieser Fälle kann die ursächliche genetische Variante identifiziert und das Erkrankungsrisiko genau eingeschätzt werden.

Seit Einführung der Vorsorgekoloskopie im Jahr 2002 ist die Zahl der Neuerkrankungen in der Altersgruppe der 50- bis 74-jährigen um 17 % zurückgegangen. Die Anzahl der Neuerkrankungen bei den 25- bis 49-jährigen stieg dagegen im selben Zeitraum um 11 % an. Neben Lebensstilfaktoren spielt das familiäre und erbliche Risiko eine wichtige Rolle<sup>2</sup>. Darauf weisen jüngste Studien hin, die z.B. im *Lancet*<sup>3</sup> und *BMJ Oncology*<sup>4</sup> erschienen sind.

### Patienten gezielt ansprechen

Patienten können etwa beim Gesundheits-Check-up gezielt darauf angesprochen werden, ob Familienmitglieder Darmkrebs haben oder hatten und die Betroffenen zum Beispiel

- mehrfach an Darmkrebs erkrankten
- jünger als 50 Jahre alt waren
- seltene Tumore hatten

Besteht der Verdacht auf ein erhöhtes Risiko, kann dem Patienten eine genetische Diagnostik (mit vorheriger genetischer Beratung) angeboten werden. Informationen dazu finden Sie auf der Bioscientia-Webseite<sup>5</sup>. Der Gentest dient dem sicheren Nachweis oder dem Ausschluss einer erblichen Tumorneigung. Bei einem positiven Ergebnis sollte ein individualisiertes Krebsvorsorge- und Früherkennungsprogramm festgelegt werden.

### Top-Technologie: Long-read Sequenzierung

Als eines der wenigen Labore in Europa hat die Bioscientia das sogenannte Third-Generation-Sequencing etabliert. Diese modernste Sequenzertechnologie ermöglicht eine schnelle und genaue DNA-Diagnostik, die auch in schwierigen Fällen, bei denen andere Methoden scheitern, die Lösung bringen kann – und das in immer mehr Anwendungsbereichen, bei denen DNA-Fragmente auf epigenetische Veränderungen untersucht werden.

### Literatur:

1. <https://www.g-ba.de/beschluesse/6463/>
2. <https://www.journalonko.de/news/lesen/aktuell-daten-darmkrebs-vorsorge-deutschland>
3. [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(24\)00156-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(24)00156-7/fulltext)
4. <https://bmjoncology.bmj.com/content/2/1/e000049>
5. <https://genetik.bioscientia.de/indikationen/tumore/>

PD Dr. med. habil. Felix Stelter

## 7 Jahre Darmkrebscreening im Labor: Eine Zwischenbilanz vor dem Hintergrund des aktuellen Evaluationsberichtes Darmkrebs für die Jahre 2021 und 2022

Seit dem 1.4.2017 können GKV-Versicherte im Alter von 50 bis 54 Jahren 1x jährlich den iFOBT (immunological Faecal Occult Blood Test) als Vorsorgeleistung in Anspruch nehmen. Für Männer ab 50 und Frauen ab 55 Jahren besteht Anspruch auf eine Früherkennungskoloskopie (und eine weitere nach 10 Jahren). Versicherte ab 55 Jahren, die sich gegen eine Darmspiegelung entscheiden, können alle 2 Jahre einen iFOBT durchführen lassen.

Im Labor führen wir den iFOBT als Früherkennungsmaßnahme seit dem 2. Quartal 2017 durch. In der Abbildung ist die Fluktuation der Anforderungszahlen über einen Zeitraum von 7 Jahren (Q3/2017 bis Q2/2024) dargestellt. Die Daten stammen aus der Labor Augsburg MVZ GmbH und den kooperierenden Partnerlaboren in Bochum, Hamburg, Hannover, Mainz

und Ritschenhausen. Die Quartale Q3/2017 bis Q2/2018 bilden jeweils das Referenzquartal (100 %) für die entsprechenden Quartale der Folgejahre.

Das Quartal 2/2017 (Implementierungsphase) wurde in der Darstellung nicht berücksichtigt. Bezogen auf die ersten 4 Quartale (Q3/2017 bis Q2/2018) war zunächst ein leichter Anstieg der iFOBT-Anforderungszahlen in den 3 Folgequartalen (Q3/2018 bis Q1/2019) zu verzeichnen.

Im weiteren Verlauf des Jahres 2019 fielen die Anforderungen dann aber um etwa 25 % deutlich ab. Sehr gut wird der Effekt der mit Beginn der Coronapandemie verminderten Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen in den ersten beiden Quartalen des Jahres 2020 sichtbar. Besonders im

2. Quartal betrug die Anforderungszahlen nur noch 47,3 % bezogen auf Q2/2018. Nach einem leichten Wiederanstieg im 2. Halbjahr 2020 blieben die Anforderungszahlen dann bis 2024 in etwa konstant auf einem Niveau von durchschnittlich 65 % der Ausgangsquartale.

### Fazit

Das iFOBT-Screening wurde initial stärker in Anspruch genommen, als in den Folgejahren. Nachholeffekte und eine gewisse Euphorie nach Implementierung des Screeningprogramms mögen hier eine Rolle gespielt haben. Ein deutlicher Einfluss der Coronapandemie spiegelt sich nur in den ersten beiden Quartalen des Jahres 2020 wider, die bis heute stagnierende



Zahl der Anforderungszahlen hat vermutlich nichts mit der Pandemie zu tun.

Es lohnt sich, vor diesem Hintergrund den Evaluationsbericht Darmkrebsscreening der oKFE-Auswertungsstelle für die Jahre 2021 und 2022 zur Kenntnis zu nehmen<sup>1</sup>. Die Teilnehmerate am iFOBT bezogen auf anspruchsberechtigte Versicherte wurde für Männer auf 3,43 % (2021) bzw. 3,47 % (2022) und für Frauen auf 5,50 % (2021) bzw. 5,67 % (2022) geschätzt. Die Teilnehmeraten an der Früherkennungskoloskopie waren noch niedriger und betragen nur 1,60 % und 1,75 % (2021 und 2022, Männer) bzw. 1,26 % und 1,45 % (2021 und 2022, Frauen).

Auch unter Berücksichtigung, dass ca. 20% der durchgeführten Früherkennungsmaßnahmen nicht an die oKFE-Auswertungsstelle übermittelt wurden, sind diese Teilnehmeraten insgesamt als zu niedrig einzuschätzen. Basierend auf unseren Labordaten kann auf eine höhere initiale Inanspruchnahme geschlossen werden, aber zu keinem Zeitpunkt seit Implementierung in Q2/2017 war diese auch nur annähernd zufriedenstellend. Der Evaluationsbericht offenbart noch eine weitere, in gewisser Weise schockierende Zahl: Von den

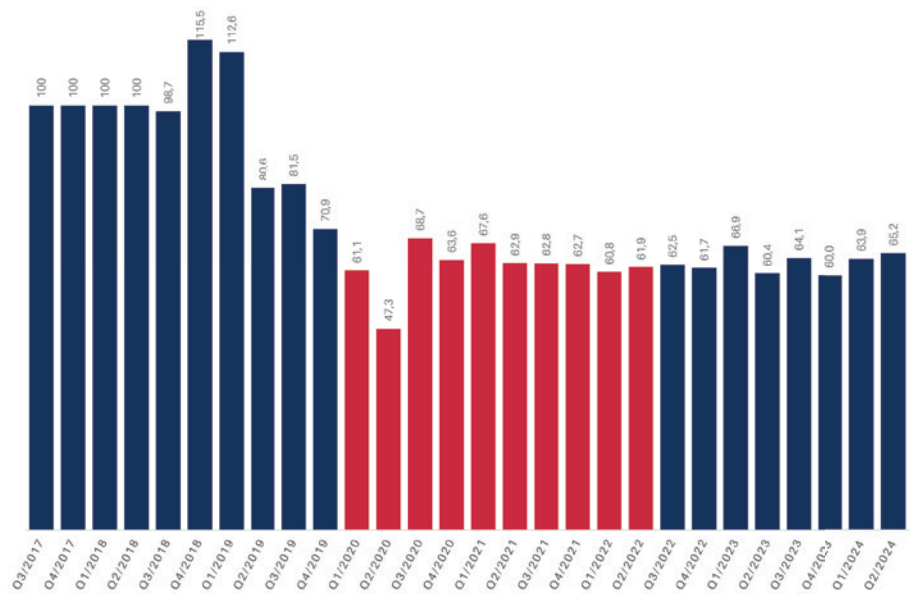


ABB. 1 Entwicklung der Anforderungszahlen für den iFOBT von Q3/2017 bis Q2/2024 in Prozent. Die ersten 4 Quartale bilden jeweils das Bezugsquartal (100%) für die entsprechenden Quartale der Folgejahre. Blau: Quartale ohne Coronamaßnahmen, Rot: Quartale mit Coronamaßnahmen

ausgewerteten iFOBT-Ergebnissen waren 9,7 % positiv – das entspricht in etwa auch der Positivenrate in unseren Laboren und den Erwartungen an das iFOBT-Screening. Bei jedem Betroffenen sollte eine Abklärungskoloskopie erfolgen. Für das Jahr 2021 ist eine solche jedoch nur für lediglich 11 % der Fälle dokumentiert!

#### Literatur:

1. Gesundheitsforen Leipzig GmbH: Evaluationsbericht Darmkrebs. [https://okfe-auswertungsstelle.de/wp-content/uploads/2024/05/20230930\\_GFL\\_oKFE-AS\\_Evaluationsbericht-DK\\_V1.3.pdf](https://okfe-auswertungsstelle.de/wp-content/uploads/2024/05/20230930_GFL_oKFE-AS_Evaluationsbericht-DK_V1.3.pdf)