

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Chirurgischer Algorithmus der unklaren unteren Gastrointestinalblutung

J. Metzger

Enhanced Recovery after Surgery (ERAS)

A. Weimann

Entwicklungen in der Hepatitis-B-Diagnostik: Quantitatives HBsAg, HBV-Genotypen, Real-Time PCR HBV-DNA

R. Strassl, T. Popow-Kraupp

Erweiterte endoskopische Bildgebung im Früh- stadium gastrointestinaler Tumoren

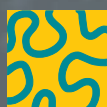
W. Dolak

Aktuelle Bilder

Für Sie gelesen

Aktuelles

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie



www.oeggh.at

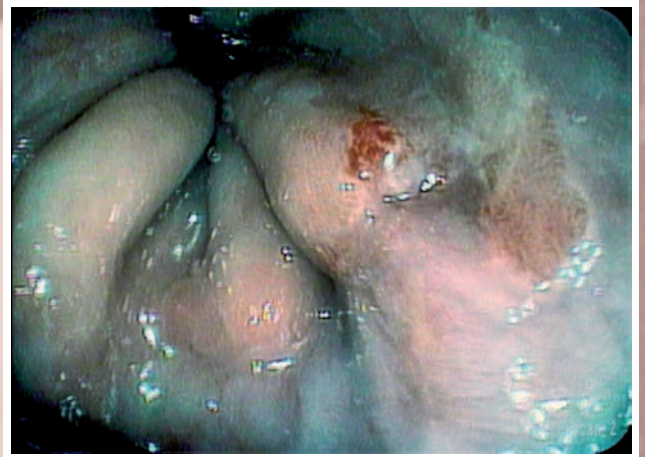
ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology



www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

Member of the



Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Ursofalk®
Ursodesoxycholsäure

Salofalk®
Mesalazin

Mesagran®
Mesalazin

Budo-San®
Budesonid

Endofalk®
Macrogol

Aus dem Bauch heraus die richtige Entscheidung.



MerckSerono und Dr. Falk.
Partnerschaft, die beflügelt.



Fachkurzinformation siehe Seite 46, 47

FAL-12/01-CMC-1-D

MerckSerono

MERCK

Inhalt

Editorial	5
M. Peck-Radosavljevic	
Chirurgischer Algorithmus der unklaren unteren Gastrointestinalblutung	7
J. Metzger	
Enhanced Recovery after Surgery (ERAS)	13
A. Weimann	
Entwicklungen in der Hepatitis-B-Diagnostik: Quantitatives HBsAg, HBV-Genotypen, Real-Time PCR HBV-DNA	19
R. Strassl, T. Popow-Kraupp	
Erweiterte endoskopische Bildgebung im Frühstadium gastrointestinaler Tumoren	26
W. Dolak	
Aktuelle Bilder	
CT-Akutdiagnostik eines Ileus durch ein Zökumkarzinom	32
W. Schima	
Für Sie gelesen	35
Aktuelles	36
Pharma-News	39
Hinweise für Autoren	12
Impressum	34

Titelbild: Ora serrata mit Barrett-Zunge und frühem Barrett-Adenokarzinom auf 4 Uhr unter i-Scan-Modus. Aus: W. Dolak, *Erweiterte endoskopische Bildgebung im Frühstadium gastrointestinaler Tumoren*, S. 28, Abb. 2b.

Fachkurzinformation zu Seite 4:

Nexavar 200 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 200 mg Sorafenib (als Tosilat). **Liste der der sonstigen Bestandteile:** Kern: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Überzug: Hypromellose, Macrogol (3350), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Protein-Kinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE05. **Anwendungsgebiete:** Leberzellkarzinom: Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms. Nierenzellkarzinom: Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Schering Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Dezember 2011

Fachkurzinformation zu Seite 6:

Colidimin 200 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält: Rifaximin 200 mg. **Hilfsstoffe:** Carboxymethylstärke-Natrium, Glycerol(mono/di/tri)(palmitat/stearat), hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Titandioxid (E171), Natriumedetat, Propylenglycol, Eisenoxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** → Kausale Behandlung von Erkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die durch Rifaximin-sensitive Bakterien im Gastrointestinaltrakt verursacht, bzw. mitverursacht werden, wie: – unkomplizierte Divertikelerkrankungen – hepatische Enzephalopathie – pseudomembranöse Kolitis durch Clostridium difficile – bakterielles Überwucherungs-Syndrom – Reisediarrhoe verursacht durch nicht-invasive enteropathogene Bakterien, → Präoperative Darmdekontamination. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. **Gegenanzeigen:** Colidimin 200 mg-Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden: Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Rifaximin und andere Rifamycin-Derivate sowie einen der sonstigen Bestandteile des Präparates. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Intestinale Antibiotika, Antibiotika (Rifaximin). ATC-Code: A07AA11. **Packungsgrößen:** 12 Stück, 36 Stück. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Kassenstatus:** 12 Stück: Green Box, OP II verschreibbar, 36 Stück: Green Box. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** Oktober 2010
Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.



Bayer HealthCare



Nexavar®

beim Hepatozellulären
Karzinom ...
... nimmt den Tumor
in die Zange:

- Kontinuierliche und gezielte Tumorkontrolle¹
- Signifikant verlängertes Überleben¹

Zulassung: Hepatozelluläres Karzinom
Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-Alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind.

Referenz: 1. Llovet J.M. et al. JCO 2007; Vol 25; No. 18S, LBA1

Fachkurzinformation siehe Seite 3

Das wirksame Prinzip bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom
und Hepatozellulärem Karzinom



 **Nexavar®**
Sorafenib Filmtabletten

Editorial

Sehr geehrte Damen und Herren!

In Händen halten Sie die erste Ausgabe des Jahres 2012, welche diesmal einen chirurgischen Schwerpunkt aufweist. Einerseits wird Ihnen die chirurgische Sicht der Abklärung einer unklaren unteren gastrointestinalen Blutung dargestellt, andererseits gibt es einen sehr interessanten Beitrag über die beschleunigte Rekonvaleszenz nach chirurgischen Eingriffen, welche nicht nur klare Vorteile für den Krankenhausverwalter, sondern insbesondere auch für den betroffenen Patienten hat.

Darüber hinaus gibt es eine sehr interessante Darstellung der virologischen Diagnostik der chronischen Hepatitis B. Hier ist es in den vergangenen Jahren zu einer Abkehr von erhöhten Transaminasen als wichtige Entscheidungshilfe für die Therapiesteuerung hin zu einer sehr stark virologisch orientierten Vorgehensweise gekommen. Weiterhin sind einige Fragen, vor allen Dingen hinsichtlich des Einsatzes der quantitativen HBs-Antigen-Bestimmung, nicht völlig geklärt; sie bekommen hier jedoch einen sehr schönen Einblick in die aktuelle Entwicklung.

Ein weiterer Beitrag befasst sich mit der erweiterten endoskopischen Bildgebung in der Diagnostik der Frühstadien gastrointestinaler Tumoren. Die technische Entwicklung in diesem Bereich ist rasch und teilweise auch kurzlebig, sodass Ihnen hier ein guter Überblick über die aktuelle Situation geboten werden kann.

Ich hoffe, Sie finden auch diese Ausgabe wieder interessante Beiträge für Ihren Bedarf.

Mit vorzüglicher kollegialer Hochachtung,

Ao. Univ.-Prof. Dr. Markus Peck Radosavljevic



Herausgeber: Markus Peck-Radosavljevic, Wien

Redaktion:

Arnulf Ferlitsch, Wien
(Editorial Associate)

Schriftleitung:

Heinz Hammer, Graz
Johann Hammer, Wien
Hubert Hauser, Graz
Gabriele Moser, Wien
Christian Müller, Wien
Georg Oberhuber, Überlingen

Andreas Püspök, Wien
Walter Reinisch, Wien
Wolfgang Schima, Wien
Florian Schreiber, Graz
Herbert Tilg, Hall

Michael Trauner, Wien
Peter Waldenberger, Linz
Peter Weiss, Wien
Johannes Zacherl, Wien
Christian Zauner, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

G. Berlakovich, Wien
Ch. Datz, Oberndorf
P. Ferenci, Wien
A. Gangl, Wien
M. Gnant, Wien
I. Graziadei, Innsbruck
Th. Grünberger, Wien
M. Gschwantler, Wien

F. Herbst, Wien
A. Königsrainer, Tübingen
G. Krejs, Graz
F. Längle, Wiener Neustadt
K. Mach, Oberpullendorf
Ch. Madl, Wien
A. Maieron, Linz
P. Munda, Wien

E. Penner, Wien
W. Petritsch, Graz
J. Pfeifer, Graz
J. Pidlich, Baden
H. Resch, Wien
Th. Sautner, Wien
W. Scheithauer, Wien
R. Schiessel, Wien

R. Schöfl, Linz
F. Siebert, St. Veit/Glan
R. Stauber, Graz
W. Vogel, Innsbruck
H. Vogelsang, Wien
W. Weiss, Wien
E. Wenzl, Feldkirch



Colidimin® wird nicht resorbiert*, ist daher besonders gut verträglich und wirkt ausgezeichnet bei unkomplizierten Divertikel-Erkrankungen.

Divertikel

Colidimin® 200 mg-Filmtabletten
12 und 36 Stück GREENBOX



Fachkurzinformation siehe Seite 3

* < 0,4 % (lt. Colidimin-Fachinformation)

 Gebro Pharma

Chirurgischer Algorithmus der unklaren unteren Gastrointestinalblutung

J. Metzger

Kurzfassung: Der Diagnose- und Behandlungsalgorithmus bei der unklaren mittleren und unteren Gastrointestinalblutung ist nach wie vor sehr anspruchsvoll. Der erste diagnostische Schritt ist die Durchführung einer oberen und unteren Endoskopie. Weitere diagnostische Hilfsmittel in der Akutsituation sind die Szintigraphie, die superselektive Angiographie und das CT-Angiogramm. Beim jüngeren Patienten muss häufiger an eine Blutungsursache aus dem mittleren Gastrointestinaltrakt gedacht werden. Die Laparoskopie ist hier häufig wegweisend in der weiteren Diagnostik und Therapie. Die intraoperative Enteroskopie zusammen mit der abdominalen Revision hat eine hohe Trefferquote. Bei

der persistierenden unteren Gastrointestinalblutung ist die totale Kolektomie wegen der geringeren Rezidivblutungsrisiken einer „blinden“ Segmentresektion vorzuziehen.

Schlüsselwörter: mittlere gastrointestinale Blutung, untere gastrointestinale Blutung, intraoperative Enteroskopie, totale Kolektomie

Abstract: Surgical Algorithm of Acute Obscure Lower Gastrointestinal Bleeding. The diagnosis and treatment of acute obscure mid and lower GI bleeding are still challenging. The first diagnostic approach is to perform an oesophagogastroduodenoscopy and a colonoscopy.

Further diagnostic tools include scintigraphy, selective angiography, and CT-angiography.

In younger patients, unknown bleedings localize mostly in the mid gastrointestinal tract. In these cases, laparoscopy helps to identify the source of bleeding. Laparotomy with an intraoperative enteroscopy provides the highest hit rate. In case of an obscure lower gastrointestinal bleeding, total colectomy is superior to a limited colonic resection. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (1): 7–11.**

Key words: mid gastrointestinal bleeding, lower gastrointestinal bleeding, intraoperative enteroscopy, total colectomy

■ Einleitung

Die untere gastrointestinale (GI) Blutung tritt deutlich seltener auf als Blutungen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt. Gemäß den traditionellen Klassifikationen unterscheidet man die obere von der unteren GI-Blutung, wobei die Wasserscheide am Treitz'schen Ligament verläuft. Die neueren Klassifikationen vergleichen 3 verschiedene Darmabschnitte miteinander [1, 2]: Der eigentliche obere GI-Trakt reicht vom Ösophagus bis zum Duodenum Pars II (Begrenzung durch Papilla Vateri). Von der mittleren gastrointestinalen Blutung spricht man, wenn die Quelle zwischen Papilla Vateri (Duodenum Pars II) und dem terminalen Ileum liegt. Die eigentliche untere GI-Blutung beschränkt sich auf das Kolon und das Rektum. Gesamthaft machen die unteren gastrointestinalen Blutungen zusammen mit den mittleren GI-Blutungen etwa 20 % aller gastrointestinalen Blutungen aus. Allerdings stellen sie größere diagnostische Herausforderungen an den Kliniker als die endoskopisch häufig einfacher zu diagnostizierenden oberen Blutungen. Von einer unklaren GI-Blutung („obscure gastrointestinal bleeding“) spricht man, wenn eine evidente Blutung vorliegt, rezidiert und in den initialen endoskopischen Untersuchungen nicht lokalisiert werden kann. Der folgende Beitrag fokussiert auf die Diagnostik und das chirurgische Management der unklaren akuten mittleren und unteren GI-Blutungen.

■ Blutungen aus dem mittleren Gastrointestinaltrakt

Zehn Prozent aller okkulten Blutungen treten im mittleren Gastrointestinaltrakt auf. Diese Lokalisation bereitet dem Gas-

troenterologen die größten diagnostischen Probleme, da dieser Darmabschnitt endoskopisch kaum zu evaluieren ist. Kapselendoskopie und Doppelballon-Enteroskopie bieten heute die Möglichkeit, auch den mittleren Gastrointestinaltrakt visuell zu beurteilen, haben aber einen geringen Stellenwert in der Akutsituation. Ätiologisch handelt es sich bei der unklaren mittleren GI-Blutung hauptsächlich um Divertikel (Jejunaldivertikel, Meckel-Divertikel), verschiedene Tumoren (Polypen und Karzinome, GIST-Tumoren), vaskuläre Malformationen wie die Angiodysplasien und entzündliche Darmerkrankungen. Für die differenzialdiagnostischen Überlegungen spielt das Alter der Patienten eine sehr große Rolle: In der Altersgruppe der < 40-Jährigen sind die wichtigsten Pathologien das Meckel-Divertikel, der Morbus Crohn und Polypen. Bei den > 40-jährigen Patientengruppen stehen mehr die Neoplasien und Angiodysplasien im Vordergrund. Die Prädispositionsstellen für Dünndarmdivertikel sind das proximale Jejunum, wo diese Divertikel häufig multipel auftreten (Abb. 1), das Meckel-Di-



Abbildung 1: Multiple Divertikel im proximalen Jejunum

Eingelangt am 1. Februar 2011; angenommen am 27. Februar 2011; Pre-Publishing Online am 5. April 2011

Aus der Abteilung Viszeralchirurgie, Luzerner Kantonsspital, Luzern, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Jürg Metzger, Abteilung für Viszeralchirurgie, Luzerner Kantonsspital; CH-6000 Luzern 16; E-Mail: juerg.metzger@ksl.ch

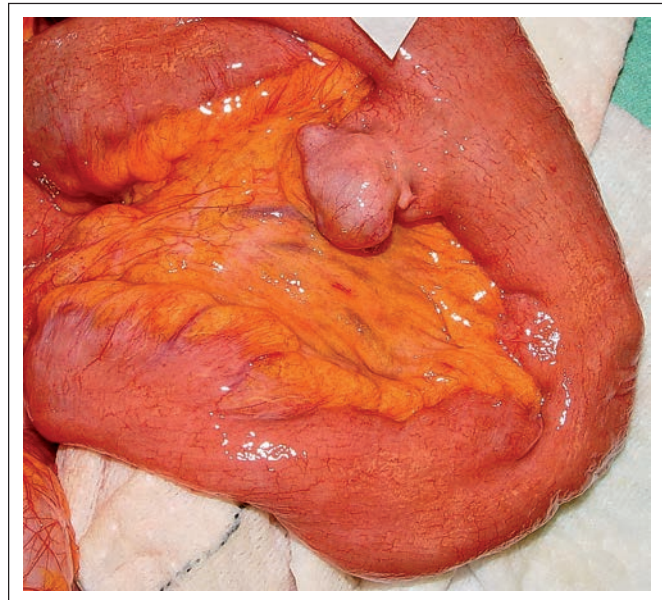


Abbildung 2: Meckel-Divertikel an typischer Lokalisation, 60 cm vor der Ileozökalklappe

vertikal findet sich in der Regel 60–100 cm oralwärts der Bauhin'schen Klappe (Abb. 2). Beim Meckel-Divertikel handelt es sich um eine kongenitale Anomalie des Gastrointestinaltrakts, dieses Divertikel ist ein Überbleibsel des Ductus omphalomesentericus und enthält häufig heterotope Magenschleimhaut, die ulzeriert und zu bluten beginnt. Wegen der hohen Affinität des Technetium-Per technetat-Tracers zur Magenschleimhaut hat die Szintigraphie einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik der Meckel-Blutung mit einer beim Kind sehr hohen Sensitivität > 80 %, die beim Erwachsenen etwas tiefer liegt [3].

Bei hochgradigem Verdacht auf eine okkulte Blutungsquelle im mittleren GI-Trakt – bei wiederholt unauffälliger Gastroskopie und Kolonoskopie – ist heute sicherlich die diagnostische Laparoskopie eine gute Option, um den mittleren Gastrointestinaltrakt bei der akuten Blutung rasch zu evaluieren. Divertikel, große Polypen oder Neoplasien können rasch identifiziert und laparoskopisch assistiert reseziert werden. Angiodysplasien am Dünndarm als Quelle einer okkulten Blutung

sind laparoskopisch häufig sehr viel schwieriger zu diagnostizieren. In diesen Fällen muss häufig laparotomiert und die Blutungsquelle mittels intraoperativer Enteroskopie lokalisiert werden. Diese Technik wird im Abschnitt zu kolorektalen Blutungen vorgestellt.

■ Unklare untere GI-Blutungen

Blutungen aus dem Kolon und Rektum treten etwa 9× häufiger auf als Blutungen aus dem mittleren GI-Trakt. Die Mortalität der unteren Gastrointestinalblutung beträgt vor allem beim älteren Patienten auch heute noch 4–5 % [4, 5]. Die häufigsten Gründe für unklare untere Gastrointestinalblutungen sind Kolondivertikel und Angiodysplasien. Bei den Divertikelblutungen zeigt sich in etwa 70–80 % ein selbstlimitierender Verlauf, ohne dass in der Akutsituation chirurgisch eingegriffen werden muss [6]. Allerdings zeigt sich im Spontanverlauf der Divertikelblutungen, dass diese in 9–33 % zu Rezidivblutungen führen [7]. Angiodysplasien sind arteriovenöse Malformationen oder vaskuläre Ektasien und treten besonders beim älteren Patienten auf. Sie lokalisieren sich zu 54 % ins rechte Kolon und führen in etwa 15 % zu schweren Blutungen [8].

Diagnostik bei der unklaren unteren GI-Blutung

Der Goldstandard bei der akuten unklaren GI-Blutung ist die Gastroskopie, gefolgt von einer Kolonoskopie, falls erstere unauffällig ist (Abb. 3). Sind beide Untersuchungen unauffällig und ist der Patient hämodynamisch stabil, sollen diese beiden Untersuchungen großzügig wiederholt werden, da kleine Be-

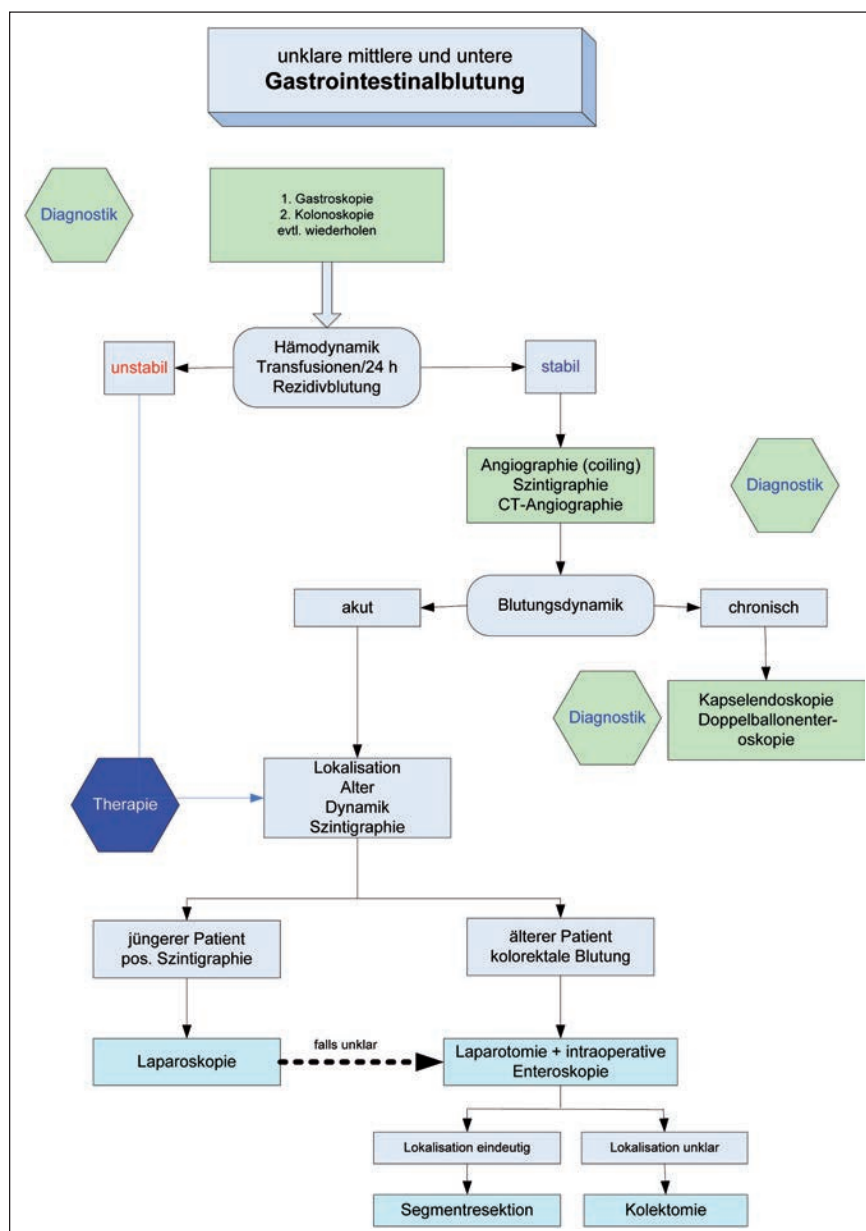


Abbildung 3: Diagnose- und Behandlungsalgorithmus

funde bei der ersten Untersuchung häufig übersehen werden. Wichtig bleibt auch die Rektoskopie, da gelegentlich rektale Ulzerationen, Analfissuren oder Hämorrhoiden die Ursache für eine relevante GI-Blutung sein können. Das Armamentarium der weiteren diagnostischen Hilfsmittel umfasst die konventionelle Angiographie, die CT-Angiographie, Szintigraphie, Kapsel-Endoskopie, „Push“-Enteroskopie und die Doppelballon-Enteroskopie.

Bei der Kolonoskopie wird auch heute teilweise noch diskutiert, ob diese ohne vorhergehende Kolonlavage sinnvoll ist. Neuere Studien zeigen, dass auch beim nicht vorbereiteten Darm die diagnostische Treffsicherheit bei etwa 75–86 % liegt [9].

Bei der akuten unteren GI-Blutung, die endoskopisch nicht lokalisiert werden kann, kommen heute immer noch die Szintigraphie und die Angiographie zum Zuge. Die letztere Methode hat natürlich auch ihren Stellenwert zur Therapie der Blutung (Coiling). Bei der Szintigraphie, die entweder mit Technetium-99-Kolloid-Injektion oder mit Tc-99-Per technetium-markierten Erythrozyten durchgeführt wird, braucht es in der Regel einen Fluss von etwa 0,05–0,1 ml/Min., damit eine Blutungsquelle dargestellt werden kann. Die Szintigraphie eignet sich wenig zur genauen Lokalisationsdiagnostik, kann aber als Screening-Test wertvolle Hinweise geben, ob eventuell eine selektivere therapeutische Angiographie durchgeführt werden soll [10]. Hingegen ist die Szintigraphie bei der Lokalisationsdiagnostik zur Suche eines blutenden Meckel-Divertikels als alleinige Untersuchung häufig diagnostisch wegweisend. Im Gegensatz zur CT-Angiographie ist die selektive mesenteriale Angiographie natürlich invasiver, bietet aber die Option der therapeutischen Interventionsmöglichkeit. Mit der Einführung der superselektiven Mikroembolisation hat sich auch die Rate der Risiken, vor allem der Darmischämie, deutlich gesenkt und ist heute zu einer Therapieoption geworden. In einer Serie aus Singapur mit superselektiver Embolisation von 32 Patienten bei unterer Gastrointestinalblutung betrug die Ischämierate 3 % [11]. Die Angiographie scheint nach wie vor bei frühpositiven Szintigrammen und negativer Kolonoskopie sinnvoll zu sein. Die superselektive Embolisation ist eine alternative therapeutische Option in ausgewählten Fällen [3].

Das helikale CT-Angiogramm hat heute vielfach die konventionelle Angiographie abgelöst. Es gibt Studien, die darauf hinweisen, dass das CT-Angiogramm sensitiver als das konventionelle Angiogramm ist [12].



Abbildung 4: Intraoperative Enteroskopie (Operationssaal: Chirurg/Gastroenterologe)

Der diagnostische Algorithmus bei der unklaren unteren Gastrointestinalblutung ist in Abbildung 3 zusammengefasst.

Persistiert die akute Blutung und kann mit keinem der oben erwähnten diagnostischen Hilfsmittel lokalisiert werden, ist die *Ultima Ratio* häufig die Laparotomie in Kombination mit einer intraoperativen Enteroskopie. In etwa 10 % aller Fälle, in denen wegen einer gastrointestinalen Blutung laparotomiert werden muss, ist die Blutungsquelle bei Operationsbeginn unbekannt. Klare Indikationen sind der hämodynamisch instabile Patient, der hohe Transfusionsbedarf (> 4–6 Ec-Beutel/24 h) und vor allem die massiven Rezidivblutungen.

Die intraoperative Enteroskopie ist ein Teamwork zwischen Chirurgen und Gastroenterologen (Abb. 4). Der Gastroenterologe steht neben dem Operationstisch in der unsterilen Zone und bedient das Video-Endoskop. Beim nicht appendektomierten Patienten wird das Kolonoskop nach Vorlegen einer Tabaksbeutelnaht und Appendektomie über diese Öffnung in das Kolon respektive das terminale Ileum eingeführt. Zur Sicherstellung der Sterilität wird das Kolonoskop über einen sterilen Kamerasack geführt, der an die Ränder der Zöcotomie genäht wird (Abb. 5, 6). Zur Revision des Dünndarms wird durch den



Abbildung 5: Kolonoskop im sterilen Kamerabeutel

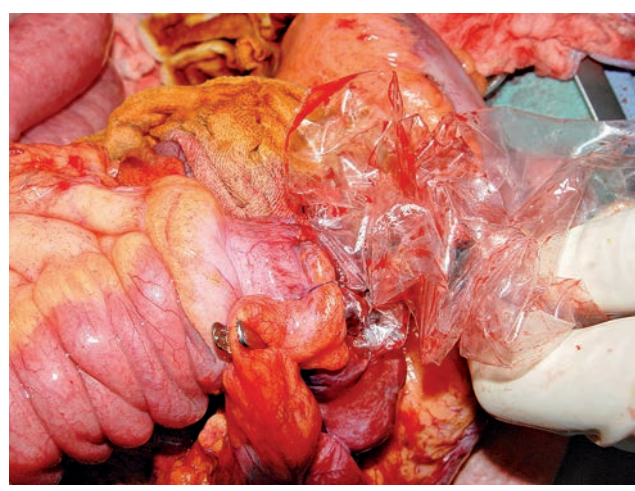


Abbildung 6: Kamerabeutel an das Zökum fixiert

Chirurgen nach Einführen des Kolonoskops über die Ileozökalklappe der gesamte Dünndarm bis zum Treitz'schen Band aufgefädelt (Abb. 7). Beim geführten Rückzug des Instruments wird der gesamte Dünndarm akribisch untersucht, wobei auch kleinere Blutungsursachen wie Angiodysplasien unter Diaphanoskopie problemlos erkannt werden können (Abb. 8). Im Anschluss an die Dünndarmevaluation wird eine intraoperative Koloskopie durchgeführt. In der Literatur finden sich verschiedene Erfolgsraten von 50–100 %, wenn zur unklaren unteren GI-Blutungssuche die explorative Laparotomie mit der intraoperativen Enteroskopie kombiniert wird [3, 12].

In Tabelle 1 sind die diagnostische Trefferrate und auch das Rezidivrisiko sowie die Mortalitätsraten zusammengefasst [13–20].

■ Chirurgische Taktik bei der unklaren unteren GI-Blutung

Kann eine mittlere GI-Blutung durch blanden intraoperativen Befund (makroskopisch kein Blut im Dünndarm, unauffällige intraoperative Enteroskopie) ausgeschlossen werden, stellt sich die Frage nach dem weiteren taktischen Vorgehen bei vermutterter kolorektaler Blutung ohne eindeutige Lokalisation. Ist in diesen Fällen eine totale Kolektomie gerechtfertigt oder soll eine limitierte Resektion im Bereich der größten Blutansammlung durchgeführt werden?



Abbildung 7: Auffädeln des gesamten Dünndarms auf das Kolonoskop



Abbildung 8: Inspektion des Dünndarms unter Diaphanoskopie

Tabelle 1: Studienlage intraoperative Enteroskopien: Resultate

Autoren, Jahr [Referenz]	Patienten (n)	Richtige Diagnose (%)	Rezidivblutung (%)	Mortalität (%)
Desa et al., 1991 [13]	12	83	30	17
Ress et al., 1992 [14]	44	70	60	11
Lopez et al., 1996 [15]	16	88	12,5	0
Zaman et al., 1999 [16]	12	58	43	0
Douard et al., 2000 [17]	25	81	38	4
Kendrick et al., 2001 [18]	70	74	48	6
Hartmann et al., 2005 [19]	47	72	–	2

Die Datenlage zeigt, dass die limitierte Kolonresektion im Vergleich zur totalen Kolonresektion ein deutlich erhöhtes Rezidivblutungsrisiko zeigt. In älteren Arbeiten wurde die totale Kolektomie wegen der damals erhöhten Morbidität und Mortalität bei älteren Patienten zurückhaltend durchgeführt. Neuere Studien zeigen bezüglich Morbidität und Mortalitätsrisiko vergleichbare Zahlen in beiden Gruppen [20, 21]. Bei der totalen Kolektomie liegt das Rezidivblutungsrisiko zwischen 0 % und 4 %, während sich die Raten nach „blinder“ Segmentresektion zwischen 7 % und 42 % bewegen [21–23].

Die Anlage einer doppeläufigen Stomie ohne blinde Resektion bei einer persistierenden unklaren Blutung ist eine alternative Möglichkeit. Damit kann vor allem bei hochgradigem Verdacht auf eine nicht lokalisierbare mittlere GI-Blutung die Enteroskopie des Dünndarms einfach wiederholt werden. Der diagnostische und therapeutische Behandlungspfad bei der unklaren mittleren und unteren GI-Blutung ist in Abbildung 3 darge-

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Die mittlere und untere Gastrointestinalblutung ist manchmal schwierig zu identifizieren. Führen nach blander Gastro- und Kolonoskopie die weiteren diagnostischen Hilfsmittel (Szintigraphie, selektive Angiographie und CT-Angio) nicht zum Ziel, ist eine Laparotomie mit intraoperativer Enteroskopie indiziert. Kann auch damit eine Blutungsquelle aus dem unteren Gastrointestinaltrakt nicht identifiziert werden, ist die totale Kolektomie einer „blinden“ Segmentresektion überlegen.

1. Welches diagnostische Hilfsmittel hat die höchste Sensitivität zur Diagnose des blutenden Meckel-Divertikels?

- a) CT-Angio
- b) Kolonoskopie
- c) Selektive Angiographie
- d) Szintigraphie

2. Kann eine Blutung aus dem unteren Gastrointestinaltrakt auch mit einer intraoperativen Enteroskopie nicht lokalisiert werden, ist die beste therapeutische Option:

- a) Anlage einer doppeläufigen Ileostomie
- b) Kolonsegmentresektion
- c) Totale Kolektomie
- d) Geplante „Second-look“-Laparotomie

Lösung:
siehe Impressum

stellt. Kann die Blutungsquelle mit Gastroskopie und Koloskopie, die eventuell wiederholt werden, Szintigraphie oder Angiographie nicht lokalisiert werden, wird der Patient bei einer akuten Blutungsdynamik oder bei relevanten Rezidivblutungen operiert. Vor allem beim jüngeren Patienten empfiehlt sich häufig der laparoskopische Zugang. Ist die Blutungsquelle laparoskopisch nicht eruierbar, wird der Patient laparotomiert und intraoperativ enteroskopiert. Kann die Blutung nun eindeutig lokalisiert werden, erfolgt in der Regel eine Segmentresektion. Bei der nicht identifizierbaren Blutungsquelle, die aber sicher aus dem Kolon kommt, empfiehlt sich heute die Durchführung einer totalen Kolektomie.

■ Interessenkonflikt

Der Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma oder zu einem Produkt bestehen.

Literatur:

1. Raju GS, Gerson L, Das A, et al.; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association (AGA) Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1694–6.
2. Raju GS, Gerson L, Das A, et al.; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1697–717.
3. Lin S, Rockey DC. Obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 679–98.
4. Ríos A, Montoya MJ, Rodríguez JM, et al. Severe acute lower gastrointestinal bleeding: risk factors for morbidity and mortality. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 165–71.
5. Chait MM. Lower gastrointestinal bleeding in the elderly. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2: 147–54.
6. Adams JB, Margolin DA. Management of diverticular hemorrhage. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 181–5.
7. Green BT, Rockey DC, Portwood G, et al. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2395–402.
8. Hoedema RE, Luchtefeld MA. The management of lower gastrointestinal hemorrhage. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2010–24.
9. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, et al. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 78–82.
10. Gunderman R, Leef J, Ong K, et al. Scintigraphic screening prior to visceral arteriography in acute lower gastrointestinal bleeding. *J Nucl Med* 1998; 39: 1081–3.
11. Tan KK, Wong D, Sim R. Superselective embolization for lower gastrointestinal hemorrhage: an institutional review over 7 years. *World J Surg* 2008; 32: 2707–15.
12. Ettore GC, Francioso G, Garriba AP, et al. Helical CT angiography in gastrointestinal bleeding of obscure origin. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 727–31.
13. Desa LA, Ohri SK, Hutton KA, et al. Role of intraoperative enteroscopy in obscure gastrointestinal bleeding of small bowel origin. *Br J Surg* 1991; 78: 192–5.
14. Ress AM, Benacci JC, Sarr MG. Efficacy of intraoperative enteroscopy in diagnosis and prevention of recurrent, occult gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 1992; 163: 94–8.
15. Lopez MJ, Cooley JS, Petros JG, et al. Complete intraoperative small-bowel endoscopy in the evaluation of occult gastrointestinal bleeding using the sonde enteroscope. *Arch Surg* 1996; 131: 272–7.
16. Zaman A, Sheppard B, Katon RM. Total peroral intraoperative enteroscopy for obscure GI bleeding using a dedicated push enteroscope: diagnostic yield and patient outcome. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 506–10.
17. Douard R, Wind P, Panis Y, et al. Intraoperative enteroscopy for diagnosis and management of unexplained gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 2000; 180: 181–4.
18. Kendrick ML, Buttar NS, Anderson MA, et al. Contribution of intraoperative enteroscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 162–7.
19. Hartmann D, Schmidt H, Bolz G, et al. A prospective two-center study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 826–32.
20. Schuetz A, Jauch KW. Lower gastrointestinal bleeding: therapeutic strategies, surgical techniques and results. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 17–25.
21. Farner R, Lichliter W, Kuhn J, et al. Total colectomy versus limited colonic resection for acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 1999; 178: 587–91.
22. Parkes BM, Obeid FN, Sorensen VJ, et al. The management of massive lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg* 1993; 59: 676–8.
23. Renzulli P, Maurer CA, Netzer P, et al. Subtotal colectomy with primary ileorectostomy is effective for unlocalized, diverticular hemorrhage. *Langenbecks Arch Surg* 2002; 387: 67–71.

Prof. Dr. med. Jürg Metzger

Geboren 1963. Medizinstudium an der Universität Zürich, 1990 Promotion. 1991–1993 Chirurgische Klinik, Spital Uster, 1993–1995 Universitätsklinikum Basel, 1995–1996 Frimley Park Hospital, Großbritannien, 1996–2002 Universitätsklinikum Basel, 2002–2003 Leitender Arzt, Viszeralchirurgie Kantonsspital Luzern, seit 2003 Chefarzt der Viszeralchirurgie am Kantonsspital Luzern.

Wissenschaftlicher und klinischer Schwerpunkt: Versorgung der Leistenhernie, Magen-ersatz, kolorektale Chirurgie.



Smartphone: Immer informiert über den Inhalt der aktuellen Ausgabe!

Schneller und einfacher Zugriff auf alle relevanten Inhalte über den direkten Link:

<http://www.kup.at/gastroenterologie/mobile/>

Die mobile Version bietet den einfachen Zugriff auf Volltext, Summary, Praxisrelevanz und alle Abbildungen. Es muss keine App oder ein zusätzliches Programm heruntergeladen werden!



Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR GASTROENTEROLOGISCHE UND HEPATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen interdisziplinären Bereichen, die Erkrankungen des Verdauungstraktes betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts oder Vortrags bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**.
- **Deutsche Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.
- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrags zusammengefasst werden sowie 1–3 Fragen zum Verständnis des Texts gestellt werden.

Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!

- **Fragen zum Text:** Im Anschluss an den Artikel sollen 3–5 praxisrelevante Fragen formuliert werden, deren Lösung durch das Studium des Texts gegeben ist. Fragen und Antworten sind online über einen direkten Link abrufbar.
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Ferenci P. Hepatitis B und Schwangerschaft. J Gastroenterol Hepatol Erkr 2009; 7 (4): 26–9.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (Hrsg). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pacherneegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
Beispiele:
Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig / erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- Tabellen und Abbildungen: Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- Abbildungen mit Filmsequenzen: Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweisfeilen gekennzeichnet sein.

4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; zusätzlich ist eine Einreichung per E-Mail erforderlich. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

5. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

**Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. +43(0)2231/61 258-0
Fax +43(0)2231/61 258-10**

**Homepage:
www.kup.at/gastroenterologie**

Enhanced Recovery after Surgery (ERAS)

A. Weimann

Kurzfassung: Mit dem Ziel, die postoperative Erholung des chirurgischen Patienten zu verbessern, hat das so genannte ERAS- oder „Fast-track“-Konzept als multimodale Behandlungsstrategie eine metabolische Revolution in der Chirurgie eingeleitet. Oberstes Prinzip ist die Verminderung von perioperativem Stress einerseits, rasche Mobilisierung und Kostaufbau mit dem Ziel der frühestmöglichen Rehabilitation andererseits. Dies erfordert auch eine hohe Motivation der Patienten selbst. In einer aktuellen Metaanalyse der verfügbaren Daten sind die klaren Vorteile für die postoperative Komplikations-

rate und die Krankenhausverweildauer gezeigt worden.

Schlüsselwörter: „Fast-track“-Chirurgie, postoperative Darmatonie, postoperativer oraler/enteraler Kostaufbau

Abstract: Enhanced Recovery after Surgery. Focusing on enhanced postoperative recovery and rehabilitation, so-called ERAS or fast-track protocols as a treatment bundle have induced a revolution in surgery. Basic principle is the mini-

mization of perioperative stress with fast mobilization and early oral feeding in order to achieve rehabilitation as early as possible. Successful ERAS is also related to a highly motivated patient. A recent metaanalysis of the available data has clearly shown significant advantages with regard to postoperative complication rate and length of hospital stay. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (1): 13–7.**

Key words: enhanced recovery after surgery, fast-track surgery, postoperative ileus, early enteral nutrition

■ Pathophysiologie des perioperativen Stoffwechsels

Der chirurgische Eingriff ist ein Trauma für den Organismus, das durch Ausschüttung von Stresshormonen, Mediatoren und Zytokinen eine Entzündungsreaktion nach sich zieht. Diese wird als systemische Inflamationsantwort (SIRS) bezeichnet. Die veränderten Hormonspiegel und Mediatoren bewirken eine Umstellung des Körpermetabolismus, den so genannten „Postaggressionsstoffwechsel“. Ziel ist die Energiebereitstellung für die Inflammation und Immunabwehr, sowie die Wundheilung. So bedeutet die Katabolie den Abbau der Glykogenspeicher, der Fettdepots und der Muskulatur mit den Folgen einer Freisetzung von Glukose, freien Fettsäuren und Aminosäuren. Zur Verhinderung einer Glukoseaufnahme und -speicherung in die peripheren Gewebe induzieren die Stresshormone eine Insulinresistenz, sodass eine zusätzliche Energiezufuhr mit Glukose mit einer Hyperglykämie einhergeht. Aktuell ist gezeigt worden, dass auch das subkutane und omentale Fettgewebe an der Entzündungsreaktion und der nachfolgenden Insulinresistenz beteiligt sind [1]. Parallel kommt es zu vermehrter Lipolyse und β -Oxidation von Fettsäuren mit dem Ziel der Energiebereitstellung im Rahmen des Krebszyklus. Die vermehrte Fettutilisation hat vor allem auch das Ziel, zunächst eine übermäßige Eiweißkatabolie zu vermeiden. Die entstehenden Ketonkörper dienen dem Gehirn als Substrat.

Die Bedeutung einer Hyperglykämie für die postoperative Morbidität und Letalität ist lange unterschätzt worden [2]. So erhielt die Regulation des Glukosestoffwechsels mit postoperativer Behandlung der Hyperglykämie durch Insulin in den vergangenen Jahren vermehrte Aufmerksamkeit.

Dies hat Auswirkungen auf das ernährungsmedizinische Regime und die Insulingabe, da Patienten mit Insulinresistenz auf die Substratzufuhr mit einer Hyperglykämie reagieren werden.

Das Ausmaß der Insulinresistenz ist abhängig von der Größe des Eingriffs. Diese kann bereits nach mittelschwerer unkomplizierter Chirurgie 2–3 Wochen anhalten und bei Komplikationen, insbesondere der Ausbildung einer Sepsis, erheblich zunehmen. Verschiedene Maßnahmen können die Insulinresistenz vermindern. Diese sind eine ausreichende Schmerztherapie mit kontinuierlicher Periduralanalgesie unter Vermeidung von Opiaten sowie die präoperative Konditionierung mit Glukose, das so genannte „carbohydrate loading“. Hierdurch können die Insulinresistenz und die Katabolie, gemessen im Stickstoffverlust, signifikant gemindert werden [3, 4]. Insgesamt können durch perioperative Stressvermeidung hierbei besonders auch durch atraumatische, gegebenenfalls minimalinvasive Operationstechnik der Katabolismus reduziert, die postoperative Anabolie angeregt und damit der Heilungsprozess und die Rehabilitation gefördert werden.

■ Das ERAS-Konzept

Das von dem dänischen Chirurgen Hendrik Kehlet entwickelte „Enhanced Recovery after Surgery“- (ERAS-) oder „Fast-track“-Konzept hat deutlich gemacht, dass mit einer multimodalen Behandlungsstrategie eine raschere Rehabilitation nach kolorektalen Eingriffen möglich ist, die auch eine Verkürzung des Krankenhausaufenthalts bedeutet. Eine frühestmögliche postoperative orale und/oder enterale Nahrungszufuhr ist hierbei Voraussetzung für eine rasche Normalisierung der Darmpassage [5].

Wie eine aktuelle Umfrage bei anästhesiologischen und chirurgischen Chefärzten zeigte, ist die Implementierung dieses Konzepts in Deutschland und Österreich offensichtlich noch überraschend gering [6, 7]. Nur von 30 % der angeschriebenen Chefärzte wurde die Umfrage beantwortet. Danach wird in 10 % dieser Kliniken die Magensonde routinemäßig für > 24 Stunden belassen, nur in 51 % werden klare Flüssigkeiten am OP-

Eingelangt am 10. Jänner 2011; angenommen nach Revision am 26. April 2011; Pre-Publishing Online am 21. Oktober 2011

Aus der Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie, Klinikum St. Georg, Leipzig, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Arved Weimann, MA, Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie, Klinikum St. Georg gGmbH, D-04129 Leipzig, Delitzscher Straße 141; E-Mail: Arved.Weimann@sanktgeorg.de

Tabelle 1: Limitierende und fördernde Faktoren des ERAS. Nach [5].

Limitierende Faktoren	Fördernde Faktoren
Übelkeit/Erbrechen Ileus Nahrungskarenz Nasogastrale Sonden Appetitminderung	Multimodal: Antiemetika Opiatsparende Analgesie Periphere Opiatantagonisierung Thorakale epidurale Anästhesie Frühzeitiger oraler Kostaufbau

Tag verabreicht und in 13 % feste Nahrung am 1. postoperativen Tag angeboten. Die Ursachen dürften, neben der tatsächlichen Bereitschaft, eingefahrene und „sichere Standards“ zu ändern, vielfältig sein. Fast Track stellt vor allem bei allgemein begrenzten personellen Ressourcen auch erhöhte Anforderungen an die perioperative Betreuung und Zuwendung.

Oberstes Prinzip und häufig nicht genügend beachtet ist die Verminderung von perioperativem Stress. Dazu zählen auch die psychologische Vorbereitung des Patienten und die Motivation zur aktiven Kooperation bei Mobilisierung und Kostaufbau. Wichtig ist auch die Vermeidung unnötiger, im Klinikalltag häufig großzügig angeordneter, präoperativer Nahrungskarenz, auch wenn sie für viele Untersuchungen bis zur Narkoseeinleitung gewisse Vorteile bietet. Hier ist es ein wichtiger Beitrag der schwedischen Arbeitsgruppe um Olle Ljungqvist, die metabolischen Nachteile der präoperativen Hypoglykämie für den frühen postoperativen Verlauf aufgezeigt zu haben [3]. So fordern die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Metabolismus (ESPEN) [8]:

- Vermeidung längerer Nüchternheitsperioden präoperativ
- Postoperativ frühestmöglich orale Kostzufuhr
- Einbeziehung der Ernährung in das perioperative Therapiekonzept
- Metabolische Kontrolle insbesondere des Blutzuckers
- Reduktion des stressinduzierten Katabolismus mit Einschränkung der gastrointestinalen Funktion
- Frühzeitige Mobilisierung

Wichtige Bausteine im multimodalen ERAS-Programm sind der postoperative Einsatz von Antiemetika sowie eine opiat-sparende Schmerztherapie, idealerweise als Periduralanästhesie. Hierbei gilt es, vor allem die opiatbedingte Inhibition der Darmmotilität zu vermeiden und den Patienten schmerzfrei zu mobilisieren (Tab. 1) [5].

ERAS-Konsensusprotokoll von 2009 [9]

Folgende Bausteine werden von den Experten empfohlen:

Präoperativ

- Ausführliche Informationen über das Programm und die Notwendigkeit einer Kooperation
- Keine Darmspülung zur Darmvorbereitung vor Koloneingriffen
- Thorakale Periduralanästhesie
- Verkürzte Phase der Nüchternheit
- Präoperative Flüssigkeitsgabe (Glukosedrink) bis 2 h vor Operationsbeginn

Intraoperativ

- Vermeidung länger wirkender Opiode
- Keine exzessive Flüssigkeitsgabe bei Blutdruckschwankungen

- Vermeidung der Gabe von Vasopressoren
- Vermeidung von Drainagen

Postoperativ

- Vermeidung von Magensonden
- Fortsetzung der thorakalen epiduralen Analgesie für 2 Tage
- Beendigung der intravenösen Flüssigkeitszufuhr am 1. postoperativen Tag
- Frühe Mobilisierung
- Frühe orale/enterale Ernährung, am Operationstag beginnend unter Einsatz von Trinklösungen, gegebenenfalls mit ambulanter Fortsetzung im Falle einer Mangelerkrankung
- 2× täglich Magnesiumoxid als Laxans

Was ist im Behandlungskonzept des ERAS wirklich evidenzbasiert?

Das ERAS-Konzept ist ein empirisch mit einzelnen Interventionen zusammengestelltes Behandlungskonzept, das nachfolgend prospektiv evaluiert wurde. Eine aktuelle Metaanalyse von 6 Studien mit insgesamt 226 Patienten hat gegenüber dem „traditionellen Vorgehen signifikante Vorteile bezüglich der Länge der Krankenhausverweildauer, der Komplikations- und der Wiederaufnahmerate“ ergeben [10].

Nicht für alle Module des ERAS sind die Vorteile jeweils einzeln durch prospektiv randomisierte Studien belegt. Für einige Bausteine liegen keine Daten aus solchen Studien vor.

Präoperative Nüchternheit

Die verfügbaren Daten zur präoperativen Nüchternheit wurden von Spies et al. [11] schon 2003 zusammengestellt. Es wurde klar gezeigt, dass bei Gabe von klarer Flüssigkeit bis 2 Stunden vor Narkoseeinleitung kein erhöhtes Risiko der Aspiration zu erwarten ist. Auch dies ist bisher in deutschen Kliniken nur sehr unzureichend implementiert worden [7].

Metabolische Konditionierung

Zur Vermeidung einer prä- und intraoperativen Hypoglykämie mit dem Ziel einer metabolischen Konditionierung als so genanntes „carbohydrate loading“ ist die Gabe eines Glukosedrinks (12,6 %) in der Nacht zuvor und 2 Stunden vor Anästhesiebeginn empfohlen [4, 8, 9]. Dies ist wenig aufwendig und kostengünstig. Dass diese Intervention auch zu einer günstigeren postoperativen Immunabwehr führen kann, ist mit einer signifikanten Erhöhung der Expression von HLA-DR auf Monozyten gezeigt worden [12]. In einer prospektiv randomisierten Studie wurde nach laparoskopischer Cholezystektomie eine signifikant niedrigere Rate an Übelkeit und Erbrechen innerhalb der ersten 12–24 Stunden in der Interventionsgruppe gefunden [13]. Nach Kolonresektionen fand sich ein signifikant besserer Erhalt der Muskelmasse, gemessen am Armumfang [14]. Eine signifikant kürzere Zeit bis zum Einsetzen des ersten Flatus und der Krankenhausverweildauer nach Kolonresektionen ist einerseits im Vergleich mit präoperativer Nüchternheit und andererseits mit Gabe von Wasser von Noblett et al. [15] gezeigt worden. In einer sehr umfangreichen, auch auf die metabolischen Parameter zielenden, placebokontrollierten randomisierten Studie sind für den Plasmaglukosespiegel, die Insulinresistenz und die Entzündungsreaktion, gemessen am C-reaktiven Protein im Serum, keine Vorteile gezeigt worden. Lediglich der Plasmakortisolspiegel war als Ausdruck einer

geringeren Stressreaktion am ersten postoperativen Tag signifikant niedriger [16]. Innerhalb des 28-tägigen Beobachtungszeitraums fand sich als Surrogat für die Muskelmasse kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen für die Handgriffstärke und den mittleren Armumfang. So bedarf die metabolische Konditionierung zur evidenzbasierten Bewertung weiterer Daten. Offen ist auch, ob der Drink, immunmodulierend weiter angereichert, in einer zukünftigen Nutrigenomik einen Stellenwert haben wird [17].

Atraumatische Operationstechnik

Bei der Operation sollte eine unnötige Traumatisierung des Darms vermieden werden. Manipulationen am Kolon führen fortgeleitet über endogene Endotoxine zur Entzündungsreaktion des Dünndarms mit der Folge einer Darmatonie [18]. Die Vorteile der minimalinvasiven Chirurgie mit laparoskopischer Technik sind für Sigmaresektionen mit signifikant niedrigerer Intensität des postoperativen Schmerzes, des früheren Eintretens des ersten Flatus und Stuhlgangs, sowie kürzerer Krankenhausverweildauer gezeigt worden [19].

Das „Fast-track“-Programm ist prinzipiell auch bei älteren Menschen anwendbar. So haben aktuelle Daten auch bei 69-Jährigen nach laparoskopischer Sigmaresektion keine Erhöhung der Wiederaufnahmerate innerhalb von 30 Tagen oder sogar der postoperativen Letalität gezeigt [20].

Periduralanästhesie

Eine Periduralanästhesie führt zu einer signifikant schneller einsetzenden Darmpassage, gemessen am ersten Flatus, sowie zu einer signifikanten Verminderung von morphinassoziierter Übelkeit und Erbrechen [21].

Frühzeitiger Kostaufbau

Ein frühzeitiger postoperativer Kostaufbau verhindert das Infektionsrisiko und wirkt sich günstig auf die Rate postoperativer Komplikationen und letztlich die postoperative Krankenhausverweildauer aus [22, 23]. Lassen et al. [24] haben gezeigt, dass ein früher oraler Kostaufbau auch nach großen Oberbauchoperationen wie Gastrektomie und Pankreasresektionen sicher durchgeführt werden kann. Auch nach Gastrektomie ist eine nasojejunale Dekompression der Anastomose nicht erforderlich, sondern führt eher zur Verlängerung der stationären Liegedauer [25]. So vermindert die frühzeitige Nahrungszufuhr die Dauer der postoperativen Darmatonie und beschleunigt die Toleranz gegenüber fester Kost [26]. Dies führt metabolisch auch zu einer Verminderung der Katabolie mit geringeren Stickstoffverlusten. Diese Vorteile gehen nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate oder einer Beeinträchtigung des Wohlbefindens gemessen an der Lebensqualität einher [26]. Im eigenen Vorgehen erfolgt der Kostaufbau unter Berücksichtigung der Patientenakzeptanz und individuellen Toleranz, wobei großzügig orale Supplemente als Trinklösungen angeboten werden.

Laxantien

Aktuell ist gezeigt worden, dass bereits der Einsatz von oralen Supplementen zu einem früher einsetzenden Stuhlgang führt [27]. Diese Phase kann durch Laxantien weiter verkürzt werden. In dieser Studie fand sich jedoch keine Auswirkung auf die funktionelle Rehabilitation, die 30-Tages-Morbidität und -Letalität sowie die Krankenhausverweildauer [27]. Mit diesen

Daten und in der Annahme, dass auch eine forcierte Laxantien-gabe für den Patienten Stress bedeutet, erfolgt im eigenen Vorgehen der Einsatz etwas zurückhaltender. Argument ist, dass die erfolgreiche Durchführung des Konzepts auch ohne Laxantien ein rasches Ingangkommen der Magen-Darm-Passage nach sich zieht.

Für die Behandlung der postoperativen Darmatonie bieten sich als medikamentöse Optionen an:

- Cholinesterasehemmer (Neostigmin, Pyridostigmin)
- Prokinetika (Metoclopramid, Erythromycin)
- Opioid-Rezeptorantagonisten
- Kaugummi [28]

Der früher eingesetzte Serotonin-Rezeptorantagonist Cisaprid ist aufgrund kardialer Nebenwirkungen und das Cholinergikum Ceruletid aufgrund fehlender Zulassung nicht mehr verfügbar. Der routinemäßige Einsatz von Opioid-Rezeptorantagonisten (Alvimopan®) kann sich bisher nicht auf sichere Daten stützen. In einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten Studie wurde nur eine nicht-signifikante Reduktion der Zeit bis zur Toleranz der ersten festen Kost und zum Eintreten von Flatus bzw. Stuhlgang gezeigt. Mögliche Vorteile bestehen für Patienten mit patientenkontrollierter Analgesie im Vergleich zu solchen mit Bolusinjektion der Opiate [29].

Der Einsatz von Kaugummi mit dem Ziel, postoperativ die Darmmotilität zu stimulieren, wurde aufgrund der verfügbaren Daten bislang kontrovers diskutiert. In einer Metaanalyse von 5 randomisierten kontrollierten Studien sind signifikante Vorteile gezeigt worden [30]: raschere Erholung der Darmpassage mit früherem Einsetzen von Flatus und Stuhlgang und kürzere stationäre Verweildauer ohne Erhöhung der Komplikations-, Wiederaufnahme- und Reoperationsrate.

Im praktischen Vorgehen ist bei anhaltender oder unter Umständen sogar wieder auftretender Darmatonie immer auch an eine mögliche intraabdominelle Komplikation mit Indikation zur operativen Revision zu denken. Die abdominelle Distension muss immer auch als ein potenzielles Warnsignal aufgefasst werden. Vorrangig sollte deswegen eine entsprechende bildgebende Diagnostik mit Röntgen-Kontrasteinlauf oder Computertomographie zur Frage einer Anastomoseninsuffizienz erfolgen. Die zum radiologischen Nachweis einer Anastomoseninsuffizienz notwendigen wasserlöslichen Kontrastmittel haben zudem eine laxierende Wirkung. In jedem Fall sollte sich das Augenmerk zunächst auf die Frage einer Darmparalyse als Ausdruck eines intraabdominell gestörten Heilungsverlaufs richten. Selbstverständlich bedürfen gerade diese Patienten einer ganz besonderen Überwachung und Zuwendung. Im eigenen Vorgehen wird in diesen Fällen zumindest kurzfristig eine Magensonde platziert, insbesondere um auch die Qualität des Mageninhalts zur Frage Ileus beurteilen zu können.

Perioperative Flüssigkeitszufuhr

In einer kleinen randomisierten Studie haben Lobo et al. [31] bei Patienten nach Kolonresektionen bei perioperativ restriktiver Flüssigkeits- (< 2 l) und Salzzufuhr (77 mmol Na/d) eine signifikante Verkürzung der postoperativen Darmatonie mit rascher eintretendem Flatus und Stuhlgang sowie schnellerer Entleerung einer Testmahlzeit aus dem Magen gezeigt. Weitere

Studien lieferten teils widersprüchliche Ergebnisse [32]. Eine Metaanalyse von 9 Studien erbrachte eine signifikante Verminderung der postoperativen Morbidität [33]. So sollte in jedem Fall eine ohne Erfordernis zu unkritische Gabe von Kristalloidlösungen vermieden werden.

Hauptgefahr eines falsch verstandenen „fast track“ ist aus metabolischer Sicht die Nicht-Erkennung von ernährungsmedizinischen Problempatienten mit den Folgen einer inadäquaten oder zu spät einsetzenden Nährstoffzufuhr [34, 35]. Hierzu bedarf es eines Risikoscreenings bei der stationären Aufnahme, z. B. mit dem Nutritional Risk Score, sowie der ernährungsmedizinischen Beobachtung und Betreuung des Patienten [36]. Awad et al. haben gezeigt, dass das Wissen hierzu bei chirurgischen Assistenzärzten nicht nur in Deutschland unzureichend ist [37].

Wann immer postoperativ eine eingeschränkte gastrointestinale Toleranz über mehrere Tage anhält, sollte neben der obligatorischen Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr zur Vermeidung eines akkumulierenden Kaloriendefizits die Indikation zur parenteralen Ernährung geprüft werden. Die parenterale normokalorische Zufuhr wird in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin 2009 immer dann empfohlen, wenn die Kalorienzufuhr vorhersehbar über > 10 Tage $< 60\%$ des errechneten Bedarfs beträgt und ein zentralvenöser Zugang zur parenteralen Ernährung bereits vorhanden ist, wobei geriatrische Patienten besonderer Aufmerksamkeit bedürfen [38].

Zusammenfassend ist ERAS ein multimodales, vor allem metabolisch und psychologisch überzeugendes Konzept, das einer besonderen Zuwendung gegenüber dem Patienten bedarf. Die Implementierung muss weiter verbessert werden. Dies kann nur gelingen, wenn alle am Behandlungspfad beteiligten Akteure das Konzept mittragen. Das Programm sollte individuell auf den Patienten abgestimmt werden. Auch wenn einzelne Bausteine nicht umgesetzt werden können, sollte der Patient doch im Sinne von ERAS behandelt werden. Dann ist ERAS auch für Hochbetagte und nicht nur in der kolorektalen Chirurgie anwendbar.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Das ERAS-Konzept ist ein aus Modulen zusammengestelltes interdisziplinäres und -professionelles Programm zur raschen Rekonvaleszenz und Rehabilitation von chirurgischen Patienten.
- Unabdingbar sind die gute Kooperation und psychologische Führung des Patienten.
- Kernelemente sind die Minimierung von perioperativem Stress durch optimale opiat sparende Schmerztherapie, rasche Wiederherstellung der Magen-Darm-Tätigkeit mit oraler Nahrungszufuhr und Mobilisation noch am Operationstag.

1. Chirurgisch zielt das „Enhanced Recovery after Surgery“-Konzept auf

- a) invasive Chirurgie
- b) möglichst atraumatische Chirurgie

- c) Entlastung des Magen-Darm-Trakts durch Magensonde
- d) Platzierung von Drainagen zur frühzeitigen Erkennung einer Anstomosensuffizienz

2. Metabolisch zielt das ERAS perioperativ auf Vermeidung einer

- a) postoperativen Hypoglykämie
- b) postoperativen Hyperglykämie
- c) Insulinresistenz
- d) Insulinsensitivität

3. Ernährungsmedizinisch zielt das ERAS auf orale Nahrungszufuhr

- a) nach Entfernung der Magensonde
- b) nach erstem Flatus
- c) noch am Operationstag
- d) nach erstem Stuhlgang

4. Psychologisch zielt das ERAS auf

- a) Stressminimierung und Angstvermeidung
- b) gute Aufklärung
- c) optimale Schmerztherapie mittels Periduralkatheter
- d) optimale Kooperation des Patienten

Lösung:
siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Witas A, Nordfors L, Schalling M, et al. Expression of inflammatory and insulin signaling genes in adipose tissue in response to elective surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 346–9.
2. Van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–67.
3. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 329–36.
4. Soop M, Nygren J, Thorell A, et al. Pre-operative oral carbohydrate treatment attenuates endogenous glucose release 3 days after surgery. *Br J Surg* 2004; 91: 1138–45.
5. Bisgaard T, Kehlet H. Early oral feeding after elective abdominal surgery – what are the issues? *Nutrition* 2002; 18: 944–8.
6. Hasenberg T, Längle F, Reibenwein B, et al. Current perioperative practice in rectal surgery in Austria and Germany. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 855–63.
7. Breuer JP, Bosse G, Seifert S, et al. Pre-operative fasting: a nationwide survey of German anesthesia departments. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 313–20.
8. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25: 224–44.
9. Lassen K, Soop M, Nygren J, et al.; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009; 144: 961–9.
10. Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, et al. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2010; 29: 434–40.
11. Spies CD, Breuer JP, Gust R, et al. Pre-operative fasting – an update. *Anaesthesist* 2003; 52: 1039–45.
12. Melis GC, van Leeuwen PA, van Blomberg-van der Flier BM, et al. A carbohydrate-rich beverage prior to surgery prevents surgery-induced immunodepression: a randomized, controlled, clinical trial. *JPEN* 2006; 30: 21–6.
13. Hausel J, Nygren J, Thorell A, et al. Randomized clinical trial of the effects of oral preoperative carbohydrates on post-operative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 415–21.
14. Yuill KA, Richardson RA, Davidson HI, et al. The administration of an oral carbohydrate-containing fluid prior to major elective upper gastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperatively – a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2005; 24: 32–7.
15. Noblett SE, Watson DS, Huong H, et al. Pre-operative carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2006; 8: 563–9.
16. Mathur S, Plank LD, McCall JL, et al. Randomized controlled trial of preoperative

oral carbohydrate treatment in major abdominal surgery. *Br J Surg* 2010; 97: 485–94.

17. Bakker GC, van Erk MJ, Pellis L, et al. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1044–59.

18. Türler A, Schnurr C, Nakao A, et al. Endogenous endotoxin participates in causing a panenteric inflammatory ileus after colonic surgery. *Ann Surg* 2007; 245: 734–44.

19. Gervaz P, Inan I, Perneger T, et al. A prospective, randomized, single-blind comparison of laparoscopic versus open sigmoid colectomy for diverticulitis. *Ann Surg* 2010; 252: 3–8.

20. Tsilimparis N, Haase O, Wendling P, et al. Laparoscopic “fast-track” sigmoidectomy for diverticulitis disease in Germany. Results of a prospective quality assurance program. *Dtsch Med Wschr* 2010; 135: 1743–8.

21. Kuo CP, Jo SW, Chen KM, et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 2006; 97: 640–6.

22. Mazaki T, Ebisawa K. Enteral versus parenteral nutrition after gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in the English literature. *Gastrointest Surg* 2008; 12: 739–55.

23. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Surg* 2009; 13: 569–75.

24. Lassen K, Kjaeve J, Fetveit T, et al. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2008; 247: 721–9.

25. Carrère N, Seulin P, Julio CH, et al. Is nasogastric or nasojejunal decompression necessary after gastrectomy? A prospective randomized trial. *World J Surg* 2007; 31: 122–7.

26. Han Geurts IJ, Hop WC, Kok NF, et al. Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery. *Br J Surg* 2007; 94: 555–61.

27. Hendry PO, van Dam RM, Bukkems SF, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Randomized clinical trial of laxatives and oral nutritional supplements within an enhanced recovery after surgery protocol following liver resection. *Br J Surg* 2010; 97: 1198–206.

28. Herbert MK, Holzer P. Standardized concept of the treatment of gastrointestinal dysmotility in critically ill patients – current status and future options. *Clin Nutr* 2008; 27: 25–41.

29. Büchler MW, Seiler CM, Monson JR, et al. Clinical trial: alvimopan for the management of postoperative ileus after abdominal surgery: results of an international randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 312–25.

30. Chan MK, Law WL. Use of chewing gum in reducing postoperative ileus after elective colorectal resection: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2149–57.

31. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, et al. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1812–8.

32. Holte K, Foss NB, Andersen J, et al. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 2007; 99: 500–8.

33. Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, et al. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg* 2009; 96: 331–41.

34. Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, et al. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 92–7.

35. Rittler P, Jauch KW. Mangelernährung in der Chirurgie. In: Weimann A, Schütz T, Lochs H (Hrsg). *Krankheitsbedingte Mangelernährung – eine Herausforderung für unser Gesundheitswesen*. Pabst, Lengerich, 2010; 49–57.

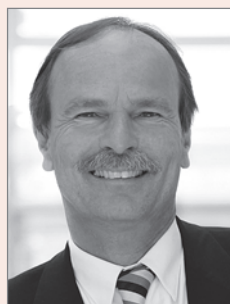
36. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, et al.; EuroOOPS Study Group. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr* 2008; 27: 340–9.

37. Awad S, Herrod PJ, Forbes E, et al. Knowledge and attitudes of surgical trainees towards nutritional support: food for thought. *Clin Nutr* 2010; 29: 243–8.

38. Weimann A, Ebner CH, Holland-Cunz S, et al. Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Surgery and transplantation – Guidelines on parenteral nutrition, Chapter 18. *GMS German Medical Science – an Interdisciplinary Journal* 2009; 7: 1–15. <http://www.egms.de/static/pdf/journals/gms/2009-7/000069.pdf> [gesehen 08.06.2011].

Professor Dr. med. Arved Weimann

Medizinstudium an den Universitäten Antwerpen und Brüssel/Belgien, Heidelberg/Klinikum Mannheim und Northwestern University Medical School Chicago/USA. Chirurgische Ausbildung in der Klinik für Abdominal- und Transplantationschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover. 1997 Habilitation, 2001 apl. Professor. Seit 1999 Chefarzt der Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie mit Abteilung Klinische Ernährung des Klinikums St. Georg in Leipzig. 2010 Master of Arts Medizinethik, Universitätsmedizin Mainz.



Fachkurzinformation siehe Seite 35



Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz

bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen



In guten Händen



z.B.: chronische Pankreatitis, akute Pankreatitis, Mukoviszidose*, nach Pankreasoperation, nach Magenoperation, Pankreaskarzinom

1206022/20062011

* relevante Kinderindikation

Manual der Chirurgischen Krebstherapie

Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
(Austrian Society of Surgical Oncology – ACO-ASSO)

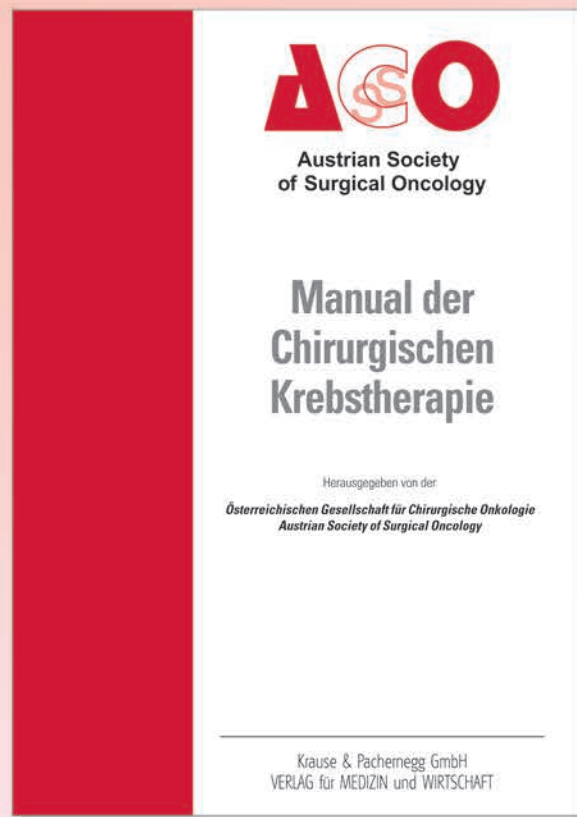
4., vollständig überarbeitete Auflage 2011

ISBN 978-3-901299-60-5

356 Seiten, broschürt, Format A4

95,– EUR (zuzüglich Porto)

Die ACO-ASSO möchte mit dieser 4., inhaltlich komplett überarbeiteten Auflage des Manuals ein attraktives Nachschlagewerk für chirurgisch-onkologische Therapien basierend auf modernstem Wissensstand bereitstellen und auf diese Weise zur bestmöglichen Behandlung von Krebspatienten beitragen. Dem ursprünglichen Gedanken, operative Standards und Wissensstand der chirurgischen Krebstherapie zu vermitteln, wird auch in der neuen Ausgabe des ACO-ASSO-Manuals Rechnung getragen. Das Manual als Druckwerk ist trotz elektronischer Medien außerordentlich beliebt und verbreitet in Österreich und seinen Nachbarländern, sodass wir uns freuen, ein auch vom Layout den modernen Anforderungen entsprechendes Werk vorlegen zu können. Da ein Druckwerk in seiner dauerhaften Aktualität limitiert ist und die konzeptionellen und therapeutischen Entwicklungen bei manchen Entitäten rasant sind werden, um einen hohen Aktualitätsgrad zu gewährleisten, die Beiträge regelmäßig upgedatet und den Mitgliedern der ACO-ASSO in der jeweils neuesten Version auf der Homepage der Gesellschaft (<http://www.aco-asso.at>) zur Verfügung gestellt.



Bestellformular

Ja, ich bestelle Stück ACO-ASSO Manual der Chirurgischen Krebstherapie, 4. Aufl., zum Stückpreis von 95,– EUR (zuzüglich 5,– EUR Porto innerhalb Österreichs, bzw. 18,– EUR für EU-Länder)

Name:

Lieferanschrift (Land/PLZ/Ort, Straße/Nummer/Tür):

.....

Telefon: E-Mail:

Rechnungsanschrift (falls von Lieferanschrift abweichend):

.....

.....
(Datum)

.....
(Unterschrift)

 Bitte per Fax senden an ++43/(0)436/501696

Entwicklungen in der Hepatitis-B-Diagnostik: Quantitatives HBsAg, HBV-Genotypen, Real-Time PCR HBV-DNA

R. Strassl, T. Popow-Kraupp

Kurzfassung: Die Hepatitis-B-Virus- (HBV-) Infektion stellt aufgrund des breiten Spektrums an möglichen Verlaufsformen eine diagnostische Herausforderung dar. Der unablässigen Forschung ist es zu verdanken, dass das Wissen um die pathogenetischen und molekularen Mechanismen dieser Infektion stetig zugenommen und zu signifikanten diagnostischen Verbesserungen geführt hat. Speziell die quantitative Bestimmung der HBV-Nukleinsäure mittels PCR bedeutete einen diagnostischen Meilenstein, der heute fest in den international gültigen Guidelines verankert ist. Die Einteilung der klinischen Verlaufsformen der persistierenden HBV-Infektion sowie die Überwachung von Patienten unter antiviraler Therapie basieren auf dieser anerkannten Standardmethode. Im Gegensatz dazu stehen weitere Untersuchungsmethoden, wie die HBV-Genotypisierung oder die HBsAg-Quantifizierung, deren Stellenwert derzeit noch kontroversiell diskutiert wird. Aufgrund der bisher vorliegenden Daten scheinen diese beiden Parameter für die Einschätzung des Ansprechens auf die antivirale Therapie von prognostischem Nutzen zu sein. Hervorzuheben ist hier speziell die HBsAg-Quan-

tifizierung, die sich nicht zuletzt wegen ihrer einfachen Durchführung und ihrer Kosteneffektivität als Routineparameter etablieren könnte. Ziel des vorliegenden Artikels ist es, nicht nur einen Einblick in die aktuell gültige Standarddiagnostik zu geben, sondern auch den derzeitigen Forschungsstand kritisch zu beleuchten. Das Verständnis der molekularen Mechanismen ist hierfür essenziell, weshalb diese auch genauer dargestellt werden.

Schlüsselwörter: Hepatitis B, Hepatitis-B-Infektion, HBV-DNA-Quantifizierung, PCR, HBsAg-Quantifizierung, cccDNA, Hepatitis-B-Genotypisierung

Abstract: Developments in the Field of Hepatitis B Diagnosis: Quantitative HBsAg, HBV Genotyping, Real-Time PCR HBV DNA. Due to the wide spectrum of the clinical expression of hepatitis B virus (HBV) infection, HBV diagnosis remains challenging. Continuous research has led to a substantial increase in the understanding of the pathogenetic mechanisms of this infection, resulting in significant diagnostic improve-

ments. HBV DNA quantification was a diagnostic milestone and is anchored in current international guidelines. Quantitative DNA assays play a dominant role in staging patients in the various phases of chronic HBV infection and in the monitoring of patients undergoing antiviral therapy. In contrast, the importance of other parameters, such as HBV genotyping or HBsAg quantification, is still under discussion. Recent data suggest a prognostic value for both parameters. Due to the simplicity and cost effectiveness of the test procedure, HbsAg quantification is the most promising parameter to be routinely performed. The purpose of this article is not only to highlight up-to-date standard diagnostic procedures but also to review the current state of research. Knowledge of the molecular mechanisms is essential for the understanding of the diagnostic value of the different assays, so this is discussed in more detail. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (1): 19–24.**

Key words: hepatitis B, hepatitis B infection, quantitative HBV DNA measurement, PCR, HBsAg quantification, cccDNA, hepatitis B genotyping

■ Einleitung

Durch den Einsatz ultrasensitiver standardisierter Testmethoden für die Diagnostik der Hepatitis B haben sich die Betreuung und die Prognose von Patienten mit einer persistierenden Hepatitis-B-Virus- (HBV-) Infektion signifikant verbessert. Darüber hinaus ergeben sich durch das wachsende Wissen über die Pathogenese und den Verlauf der HBV-Infektion neue Anwendungsgebiete für den Einsatz schon altbekannter diagnostischer Parameter, wie zum Beispiel die quantitative Bestimmung des HBs-Antigens (HBsAg), deren Stellenwert derzeit Gegenstand intensiver klinischer Forschung ist.

Das Krankheitsbild der Gelbsucht wurde schon in der Antike beschrieben und zieht sich mit teilweise epidemischen Ausbrüchen als gefürchtete Seuche durch die gesamte menschliche Geschichte. Erst in den 1940er-Jahren erkannte man, dass ein Teil dieser Erkrankungen offensichtlich durch Blut von Mensch zu Mensch übertragen wird, und es wurde der Begriff

der „Serumhepatitis“ geprägt. Die zufällige Entdeckung eines bis dahin unbekannten und mit der Erkrankung assoziierten Antigens in Australien im Jahre 1965, das als „Australia Antigen“ bezeichnet wurde, erbrachte den Hinweis auf eine virale Erkrankung [1]. Das stetig zunehmende Wissen über diese Erkrankung und ihren Erreger führte letztlich dazu, dass in den frühen 1970er-Jahren das „Australia Antigen“ in „Hepatitis B Surface Antigen“ umbenannt und der Begriff der Hepatitis Typ B eingeführt wurde. Auch heute hat das Hepatitis-B-Virus trotz wesentlicher Errungenschaften auf dem Gebiet der Forschung und der Prävention nichts von seiner Bedeutung verloren [2]. Aus einer persistierenden HBV-Infektion resultierende Folgeerkrankungen, wie die Leberzirrhose und das hepatozelluläre Karzinom, bewirken, dass die HBV-Infektion derzeit an zehnter Stelle der am häufigsten zum Tode führenden Erkrankungen steht [3].

■ Aktuelle virologische Grundlagen

Das Hepatitis-B-Virus, ein Mitglied der Familie der Hepadnaviren, stellt sich im Elektronenmikroskop als doppelschaliges rundes Partikel mit einem Durchmesser von ca. 42–45 nm dar. Das vollständige Virus wird als Dane-Partikel bezeichnet und besitzt eine äußere Hülle, die das Nukleokapsid, bestehend aus der viralen DNA und dem Core-Protein, umgibt. Die äußere Virushülle (Hepatitis B surface [HBs]) wird aus 3 Proteinen

Eingelangt am 1. Juni 2011; angenommen am 12. Dezember 2011; Pre-Publishing Online am 9. Jänner 2012

Aus dem Department für Virologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Theresia Popow-Kraupp, Department für Virologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Kinderspitalgasse 15; E-Mail: theresia.popow-kraupp@meduniwien.ac.at

gebildet, die als L- (large), M- (middle) oder S- (small) HBs-Protein bezeichnet werden. Neben den Dane-Partikeln finden sich auch noch subvirale Partikelformen, die sich in ihrem Aufbau und ihrer Form grundlegend von den Dane-Partikeln unterscheiden. Diese können entweder in einer filamentösen (17–25 nm) oder in einer sphärischen Form (ca. 20 nm) vorliegen. Die subviralen Partikel tragen kein virales Genom und sind daher auch nicht infektiös. L-, M- oder S-HBs-Proteine bilden auch bei diesen Partikeln die äußere Hülle, wobei diese jedoch, verglichen mit dem vollständigen Virus, hauptsächlich aus SHBs-Proteinen zusammengesetzt ist [4]. Im Vergleich zu den Dane-Partikeln (komplette Viren) werden sie von der infizierten Leberzelle in 1000–10.000-fachem Überschuss produziert und dominieren daher auch im Blut des Infizierten. Alle 3 Formen (Dane-, filamentöse und sphärische subvirale Partikel) werden von den kommerziellen HBsAg-Testsystemen erfasst und kollektiv unter dem Begriff HBsAg zusammengefasst.

Im Inneren des Virus befindet sich das Nukleokapsid, bestehend aus der doppelsträngigen viralen DNA (Genom), der viralen Polymerase und dem Core-Protein. Derzeit werden 10 Genotypen (A–J) des HBV unterschieden, deren Nukleotidsequenzen sich in mindestens 8 % unterscheiden und die eine unterschiedliche geographische Verbreitung aufweisen [5].

Das für Hepadnaviren typische Vorliegen von überlappenden Leserahmen, so genannten „open reading frames“ (ORF), die die doppelte Nutzung einer Nukleotidsequenz erlauben, findet sich auch beim Hepatitis-B-Virus. Vereinfacht dargestellt überlappt der Leserahmen für die virale Polymerase auch die Sequenzen, die für das HBsAg sowie für das HBc-Protein kodieren. Das bedeutet, dass Mutationen im Bereich des Polymerasegens, wie sie zum Beispiel unter Therapie mit Nukleosidanaloga auftreten, auch zu Veränderungen in den epitopen Bereichen des HBsAg führen und damit auch Auswirkungen auf dessen Nachweisbarkeit haben können [4, 6–11].

Obwohl das Virus bereits seit > 40 Jahren bekannt ist, so ist doch weiterhin ungeklärt, über welche Rezeptoren das HBV an Hepatozyten bindet. Bekannt ist, dass nach dem Eintritt in die Zelle die äußere Hülle abgestreift und das Nukleokapsid in das Zytoplasma entlassen wird (Abb. 1). Dieses wird zur Kernmembran transportiert und dort geöffnet. Die nun frei werdende,

offene zirkuläre Form der viralen DNA gelangt in den Zellkern und wird dort kovalent geschlossen. Die daraus resultierende so genannte kovalent geschlossene, zirkuläre DNA („covalently closed circular DNA“ [cccDNA]) liegt fortan als Minichromosom lebenslanglich im Zellkern vor und dient als Matrize für die Transkription der viralen mRNAs [13, 14]. Je nach enthaltenem Startcodon werden die mRNAs unter anderem zu Core-Proteinen, HBs-Proteinen, HBe-Proteinen oder der viralen Polymerase translatiert. Während die HBe-Proteine direkt sezerniert werden und somit nicht mehr am Replikationszyklus des HBV teilnehmen, werden die Core-Proteine und die Polymerase zu reifen Nukleokapsiden zusammengesetzt. Diese Nukleokapside können nun entweder wieder zum Zellkern rücktransportiert werden und somit der Anhäufung von cccDNA im Nukleus dienen [13, 15], oder aber sie werden von HBs-Proteinen umhüllt und bilden vollständige Viruspartikel, die neue Hepatozyten infizieren. Die ständige Anhäufung viraler cccDNA im Kern der infizierten Zellen (bis zu 50 Kopien pro Zelle [16, 17]) ist insofern von besonderer Bedeutung, als die Menge der cccDNA ein Korrelat für die Viruslast der infizierten Zellen ist und somit das Ausmaß der Infektion in der Leber widerspiegelt [12, 18]. Die im Zellkern befindliche genetische Information des HBV kann lediglich durch den Untergang der cccDNA-tragenden Zellen, entweder durch Apoptose oder durch die zytolytische Aktivität der virusspezifischen zytotoxischen T-Zellen, eliminiert werden [13].

Die Bildung der ebenfalls durch mRNAs kodierten HBs-Proteine findet unabhängig von der Virusvermehrung (DNA-Synthese) statt. Sie dienen entweder der Umhüllung der Nukleokapside oder werden als subvirale Partikel (filamentöse oder sphärische Form) direkt und in hohem Überschuss von der infizierten Zelle sezerniert.

■ Pathogenese und Verlaufsformen

Hepatitis B kann sowohl parenteral als auch sexuell oder vertikal übertragen werden, wobei die Infektiosität um das 50–100-Fache höher angegeben wird als die des HI-Virus [19]. Das HBV selbst besitzt keine zytotoxischen Fähigkeiten. Die Zerstörung der infizierten Zellen und die dadurch bedingte klinische Symptomatik erfolgt durch die Abwehrmechanismen des Infizierten. Durch die Interaktion zwischen Virusvermehrung und den auf diese reagierenden individuellen Abwehrmechanismen ergibt sich ein breites Spektrum von klinischen Manifestationen und Infektionsverläufen, wobei das Alter und die Immunkompetenz des Infizierten eine entscheidende Rolle spielen. Das klinische Spektrum reicht von der selbstlimitierten akuten Infektion bei immunkompetenten Jugendlichen und Erwachsenen über die chronische Hepatitis bis zur asymptomatischen, hochvirämisch persistierenden HBV-Infektion bei perinatal infizierten Neugeborenen und stark immunsupprimierten Patienten. Nach dem Zeitpunkt und dem Verlauf der Infektion unterscheidet man eine akute und eine persistierende Verlaufsform.

Akute HBV-Infektion

Diese ist definiert als eine vor Kurzem erworbene Infektion mit fakultativ erhöhten Transaminasen und Leberfunktionsstörungen. Immunkompetenten Jugendlichen und Erwachsenen



Abbildung 1: Replikationszyklus. Mod nach [12].

gelingt es in 90 %, die akute HBV-Infektion zu überwinden und das Virus zu eliminieren beziehungsweise die Virusvermehrung effizient zu unterdrücken. Nach abgelaufener Infektion finden sich bei diesen die serologischen Befunde einer durchgemachten HBV-Infektion (HBsAg negativ, HBcAk und HBsAk positiv). Beobachtungen, dass es viele Jahre nach der durchgemachten Infektion unter immunsuppressiver Therapie zu einer Reaktivierung der HBV-Infektion kommen kann, sprechen für eine anhaltende latente Persistenz der cccDNA [20].

Persistierende HBV-Infektion

Diese ist definiert als eine Infektion, bei der über einen Zeitraum von > 6 Monaten HBsAg nachgewiesen werden kann. Als Ursache für die persistierende Infektion wird ein unzureichendes Einsetzen virusspezifischer zellulärer Abwehrmechanismen im Rahmen der akuten Infektion angesehen. Weltweit leiden ca. 350–400 Millionen Menschen an einer persistierenden HBV-Infektion [3, 21–23].

Für die Einteilung der individuell unterschiedlichen, komplexen klinischen Verlaufsformen der persistierenden HBV-Infektion wird neben der entzündlichen Aktivität in der Leber vorwiegend das Ausmaß der Virämie herangezogen. Dementsprechend werden folgende Verlaufsformen unterschieden [24]:

1. Chronische Hepatitis B: Persistierende HBV-Infektion, die mit einer histologisch und/oder biochemisch nachweisbaren Leberzellschädigung einhergeht.
2. Hochvirämischer HBsAg-Trägerstatus: Hochreplikative ($> 10^4$ Kopien/ml, $> 2 \times 10^3$ IU/ml) chronische HBV-Infektion mit hochpositivem HBeAg und ohne Zeichen einer Leberzellschädigung. Diese Verlaufsform findet sich meist nach einer vertikalen Übertragung oder bei einer Infektion im Kleinkindalter sowie bei Immundefizienz.
3. Niedrigvirämischer HBsAg-Trägerstatus: Niedrigreplikative ($< 10^4$ Kopien/ml, $< 2 \times 10^3$ IU/ml), HBeAg-negative persistierende HBV-Infektion ohne Zeichen einer Leberzellschädigung. Bei dieser kann es, vor allem unter Immunsuppression, zu einem Anstieg der Virämie und zur Reaktivierung der entzündlichen Aktivität kommen.

Für die diagnostische Abklärung der verschiedenen Verlaufsformen einer persistierenden HBV-Infektion und für die Überwachung der antiviralen Therapie ist eine differenzierte virologische Labordiagnostik notwendig. Für diese sind die Bestimmung der Viruslast und zunehmend auch die Quantifizierung des HBsAg und die Genotypisierung von Bedeutung.

■ Stellenwert der quantitativen Bestimmung der HBV-DNA (= Viruslast)

Die Möglichkeit der quantitativen Bestimmung viraler HBV-DNA war ein Meilenstein für die HBV-Diagnostik. Ergebnisse klinischer Studien zeigten, dass die Menge der im Blut vorliegenden HBV-DNA einen direkten Marker für die virale Replikation darstellt und die Menge der infektiösen Viruspartikel widerspiegelt. Neben der Beurteilung der Infektiosität erlaubt die Bestimmung der Viruslast auch eine Beurteilung des Infektionsverlaufs und ermöglicht damit eine Hilfestellung für das weitere therapeutische Vorgehen. Die aktuelle Einteilung der unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen der persistie-

renden HBV-Infektion nach dem Ausmaß der Virämie (siehe oben) unterstreicht den Stellenwert der quantitativen Bestimmung der HBV-DNA. Weiters ist die DNA-Quantifizierung derzeit die Standardmethode für die Überwachung der antiviralen Therapie [25]. So ermöglicht ein rascher Abfall der HBV-Viruslast zu definierten Zeitpunkten nach Therapiebeginn die frühzeitige Aussage über das Ansprechen auf die Therapie und ihren anhaltenden Erfolg [11]. Sollte es im Rahmen der Therapie zur Ausbildung von Resistenzmutationen kommen, so können diese durch einen neuerlichen Anstieg der Viruslast sehr frühzeitig erfasst und anschließend mittels Sequenzanalyse genau definiert werden [14, 26]. Dementsprechend kann eine Umstellung der Therapie vorgenommen werden.

Auch aus technischer Sicht machte die Entwicklung der Testsysteme für die quantitative Bestimmung der HBV-DNA im Laufe der Zeit große Fortschritte. Während frühere Testmethoden ein relativ hohes Detektionslimit aufwiesen, können mit den aktuell gebräuchlichen ultrasensitiven Methoden sehr geringe Viruslasten verlässlich nachgewiesen werden. Erst durch diese Methoden war es möglich, Sonderfälle persistierender HBV-Infektionen, die mit einer extrem geringen Virusvermehrung einhergehen, wie z. B. die okkulte HBV-Infektion oder den „Anti-HBc-only“-Status, zu erfassen [27]. Darüber hinaus haben die ultrasensitiven Testsysteme vor allem die frühzeitige Erfassung von therapieresistenten Virusmutanten und die Beurteilung eines nachhaltigen Therapieerfolgs verbessert [11]. Real-time-PCR-basierte Methoden stellen in den westlichen Ländern die inzwischen am häufigsten dafür verwendeten Nachweissysteme dar. Diese werden so entworfen, dass möglichst hochkonservierte Abschnitte des HBV-Genoms amplifiziert werden, wodurch eine verlässliche Quantifizierung aller HBV-Genotypen möglich ist. Auch der Einfluss von auftretenden Mutationen in der HBV-DNA auf die quantitative Bestimmung kann dadurch weitestgehend ausgeschlossen werden [28]. Während die fortschreitende Automatisierung dieser Systeme eine hohe Standardisierung gewährleistet, wurde die laborübergreifende Vergleichbarkeit der quantitativen Werte durch die Entwicklung eines internationalen quantitativen WHO-HBV-DNA-Standards sichergestellt.

■ Stellenwert der quantitativen Bestimmung des HBsAg

Seit der Entdeckung des „Australia Antigen“ und der Identifizierung des HBV dient die qualitative Bestimmung des HBsAg als Serummarker für eine HBV-Infektion. Obwohl die quantitative Bestimmung des HBsAg bereits in den 1970er-Jahren technisch durchführbar war und schon 1977 erste Daten über ihre Aussagekraft im Rahmen einer akuten HBV-Infektion vorlagen [29], fristete dieser Serummarker jedoch, nicht zuletzt bedingt durch die zunehmende Verfügbarkeit PCR-basierter Methoden für die quantitative Bestimmung der viralen DNA, in den vergangenen Jahrzehnten ein Nischendasein. Die fortschreitenden Entwicklungen bei der Therapie der persistierenden HBV-Infektion und die Ergebnisse rezenter Studien haben dazu geführt, dass die klinische Brauchbarkeit der quantitativen Bestimmung des HBsAg wieder ins Licht des Interesses rückte und neu evaluiert wird [2]. Im Vergleich zu den PCR-basierten Methoden für die Quantifizierung der DNA ist die

quantitative Bestimmung des HBsAg kostengünstig und relativ einfach durchführbar. Hinzu kommt, dass durch die Verfügbarkeit eines quantitativen WHO-HBsAg-Standards die Ergebnisse verschiedener Laboratorien und Testplattformen vergleichbar sind – eine wichtige Voraussetzung für den Einsatz dieser Methode in klinischen Studien. Ergebnisse dieser Studien zeigten sehr bald, dass die Bestimmung der HBsAg-Konzentration im peripheren Blut Rückschlüsse auf die Größe und die Expressionsaktivität des intrahepatischen cccDNA-Pools erlaubt [30]. Untersuchungen, in denen die cccDNA aus Leberbiopsieproben quantitativ bestimmt wurde, zeigten, dass die Menge der intrahepatischen cccDNA direkt den Anteil der infizierten Leberzellen widerspiegelt und ihre Konzentration in Abhängigkeit von der Immunantwort des Infizierten variiert [31]. Geringe Konzentrationen viraler cccDNA sprechen für eine effiziente Kontrolle der persistierenden HBV-Infektion durch das Immunsystem des Infizierten und somit langfristig für ein besseres Outcome des Patienten. Die im Zellkern befindliche cccDNA schafft die Voraussetzung für die Etablierung einer persistierenden HBV-Infektion, da von ihr ausgehend die virale Replikation sowie – von dieser unabhängig – die Transkription und Translation des HBsAg initiiert wird. Untersuchungen zeigen eine hohe Übereinstimmung zwischen dem Ausmaß der HBsAg-Expression und der intrahepatischen cccDNA-Konzentration, wodurch die quantitative Bestimmung des HBsAg im peripheren Blut einen wertvollen Surrogatmarker für die intrahepatische cccDNA darstellt, die auf diese Weise ohne invasive Maßnahmen relativ einfach bestimmt werden kann [30, 32]. Mittlerweile liegen Ergebnisse von zahlreichen, meist retrospektiven Studien über die klinische Brauchbarkeit der HBsAg-Quantifizierung und über den Zusammenhang zwischen der Konzentration des HBsAg und jener der viralen DNA vor [33–42]. Bedingt durch unterschiedliche Patientenkollektive erbrachten diese Studien zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Eine positive Korrelation zwischen HBsAg und DNA-Konzentration konnte in mehreren Studien für die frühe Phase der HBV-Infektion, jedoch nicht zweifelsfrei für die persistierende Infektion gezeigt werden [36, 38, 40].

Klinische Studien über den Stellenwert der quantitativen Bestimmung des HBsAg bei Patienten unter antiviraler Therapie erbrachten sehr wichtige Erkenntnisse für die Einschätzung des Therapieerfolges und für eine mögliche Optimierung der Therapieerfolge.

1. Die Bestimmung der HBsAg-Konzentration vor Therapiebeginn ermöglicht eine bessere Vorhersage über eine HBsAg-Serokonversion – und damit über einen anhaltenden Therapieerfolg – als die Bestimmung der HBV-DNA-Konzentration [35, 43].
2. Ein früher Abfall der HBsAg-Konzentration unter Therapie besitzt einen hohen prädiktiven Wert für einen langfristigen Therapieerfolg [41].
3. Eine geringe HBsAg-Konzentration zu Therapieende geht mit einem langfristig besseren Therapieerfolg einher [35].

So vielversprechend diese Ergebnisse auch im Hinblick auf die Therapie der persistierenden HBV-Infektion sind, so müssen doch auch die Schwächen der quantitativen Bestimmung des HBsAg in Erwägung gezogen werden. Der zunehmende Einsatz von Nukleosid- und Nukleotidanaloga für die Therapie der persistierenden HBV-Infektion, die die virale Polymerase

und somit die Virusreplikation hemmen, bedingt, dass sich durch den Selektionsdruck Mutationen in diesem Genomabschnitt bilden können, die eine unmittelbare Auswirkung auf die antigenen Struktur des HBsAg haben. Die Konsequenz daraus kann eine reduzierte oder fehlende Nachweisbarkeit des HBsAg durch die vorhandenen Testsysteme sein, die natürlich mit einer Unterquantifizierung oder einer nicht durchführbaren Bestimmung der HBsAg-Konzentration einhergeht [4, 8].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das quantitative HBsAg aktuell als ein sehr vielversprechender Parameter gilt, der relativ früh eine verlässliche Aussage über einen Therapieerfolg zu ermöglichen scheint. Der genaue Stellenwert dieses neuen alten Parameters für die diagnostische Abklärung und das therapeutische Vorgehen bei den verschiedenen Verlaufsformen der persistierenden HBV-Infektion ist aber noch nicht vollkommen geklärt. Es bedarf somit noch weiterer, sorgfältig durchgeführter klinischer Studien, damit die quantitative Bestimmung des HBsAg auch in die Guidelines der Fachgesellschaften aufgenommen werden kann.

■ Klinische Relevanz der Bestimmung von HBV-Genotypen

Derzeit werden aufgrund von Unterschieden in der Sequenz des viralen Genoms 10 Genotypen (A–J) sowie weitere Subgenotypen (z. B. A1–A5) des Hepatitis-B-Virus unterschieden, denen auch eine unterschiedliche ethnische und geographische Verbreitung entspricht [5]. So findet man etwa den Genotyp A mit den Subtypen A1–A3 vorwiegend in Afrika und Nordeuropa, während B und C vorwiegend in Asien zirkulieren [44–46].

Die Differenzierung von Genotypen erfolgt mittels Sequenzanalyse. Während für die Bestimmung altbekannter HBV-Genotypen bereits alternative und weniger aufwendige Nachweismethoden (z. B. DNA-Hybridisierungstechniken) zur Verfügung stehen, erfordert die Identifizierung neuerer Genotypen nach wie vor die Anwendung von Sequenzierungstechniken. Bisher wird die Durchführung einer Genotypisierung für die Prognose des Krankheitsverlaufs und für die Therapieentscheidung sehr kontroversiell diskutiert und nicht einheitlich von allen Fachgesellschaften empfohlen [5, 11]. Es gilt jedoch als gesichert, dass der Genotyp des HBV Einfluss auf den natürlichen Verlauf der Infektion hat. So weisen akute HBV-Infektionen mit den Genotypen A und D eine höhere Chronifizierungsrate auf als etwa akute Infektionen mit den Genotypen B oder C [47], wobei jedoch ethnische Faktoren keine unerhebliche Rolle spielen dürften. Weiters konnte gezeigt werden, dass Infektionen mit Genotyp C signifikant häufiger mit Mutationen und einer höheren Viruslast einhergehen [48]. Genotypenspezifische Unterschiede im Ansprechen auf eine Therapie wurden bei Patienten unter IFN- α -Therapie festgestellt [49]. Es zeigte sich, dass Patienten, die mit dem Genotyp A oder B infiziert waren, besser auf die Therapie ansprachen und somit eine bessere Chance auf einen prolongierten Therapieerfolg hatten, als jene, die mit Genotyp C oder D infiziert waren [46]. Das unterschiedlich gute Ansprechen der verschiedenen Genotypen auf die IFN-Therapie fand auch in der unterschiedlichen Kinetik des HBsAg-Abfalls unter Therapie seine Entsprechung (stärkster

Abfall bei Genotyp A, intermediär bei Genotyp B und D, geringster Abfall bei Genotyp C und E) [50, 51]. Im Gegensatz dazu konnte jedoch bis jetzt kein genotypenspezifischer Unterschied beim Ansprechen auf die Therapie mit Nukleos(t)idanaloga festgestellt werden [52]. Aufgrund der bisher vorliegenden Studienergebnisse erscheint daher die Bestimmung des Genotyps vor einer geplanten Therapie mit IFN- α sinnvoll, da das Wissen über den Genotyp dann in die Entscheidung für das therapeutische Vorgehen einbezogen werden kann. Auf jeden Fall werden noch weitere Studien benötigt, die auch den Einfluss von weniger verbreiteten Genotypen des HBV auf den natürlichen Infektionsverlauf und das Ansprechen auf die Therapie kritisch untersuchen.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Die Infektiosität des Hepatitis-B-Virus ist um das 50–100-Fache höher als die des HI-Virus.
- Die quantitative Bestimmung der HBV-DNA mittels PCR (= Viruslastbestimmung) erlaubt die Beurteilung der Infektiosität des Patienten und ist weiters die Standardmethode zur Überwachung einer antiviralen Therapie.
- Resistenzmutationen können sich bei therapierten Patienten in einem erneuten Anstieg der HBV-Viruslast äußern. Weiterführende Untersuchungen zur Erfassung von Resistenzmutationen (z. B. Sequenzierung) sollten durchgeführt werden.
- Eine scheinbar durchgemachte Hepatitis-B-Virusinfektion kann unter einer immunsuppressiven Therapie reaktivieren. Bereits vor der Einleitung einer immunsuppressiven Therapie sollte daher die Hepatitis-B-Serologie bekannt sein und bei Bedarf unter Therapie regelmäßig kontrolliert werden.

1. Was dient dem Hepatitis-B-Virus als Matrize für die Transkription viraler mRNAs?

- a) Das virale Nukleokapsid
- b) Die HBV-DNA
- c) Die cccDNA („covalently closed circular DNA“)
- d) Das SHBs- („small HBs“-) Protein

2. Was wird beim Nachweis des HBsAg erfasst?

- a) Die HBV-Polymerase
- b) Die HBV-DNA
- c) Das virale Nukleokapsid
- d) Dane-Partikel sowie subvirale Partikel

3. Welche der folgenden Aussagen ist nicht richtig?

- a) Das Hepatitis-B-Virus kann vertikal übertragen werden.
- b) Die subvirale Partikelformen sind nicht infektiös.
- c) HBe-Proteine dienen zur Bildung des Nukleokapsids.
- d) Die cccDNA kann im Zellkern der infizierten Hepatozyten akkumulieren.

Lösung:
siehe Impressum

Literatur:

1. Winkle S. Geißeln der Menschheit: Die Kulturgeschichte der Seuchen. 3. Aufl. Verlag Artemis & Winkler, Mannheim, 2005.
2. Hadziyannis SJ. Milestones and perspectives in viral hepatitis B. *Liver Int* 2011; 31 (Suppl 1): 129–34.
3. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97–107.
4. Lee JM, Ahn SH. Quantification of HBsAg: Basic virology for clinical practice. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 283–9.
5. Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (Suppl 1): 123–30.
6. Scheiblaue H, El-Nageh M, Diaz S, et al. Performance evaluation of 70 hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) assays from around the world by a geographically diverse panel with an array of HBV genotypes and HBsAg subtypes. *Vox Sang* 2010; 98: 403–14.
7. Gerlich WH. Diagnostic problems caused by HBsAg mutants – a consensus report of an expert meeting. *Intervirology* 2004; 47: 310–3.
8. Beale MA, Ijaz S, Tedder RS. The genetic backbone modulates the phenotype of hepatitis B surface antigen mutants. *J Gen Virol* 2009; 91: 68–73.
9. Scheiblaue H, Soboll H, Nick S. Evaluation of 17 CE-marked HBsAg assays with respect to clinical sensitivity, analytical sensitivity, and hepatitis B virus mutant detection. *J Med Virol* 2006; 78 (Suppl 1): S66–S70.
10. Wu C, Zhang X, Tian Y, et al. Biological significance of amino acid substitutions in hepatitis B surface antigen (HBsAg) for glycosylation, secretion, antigenicity and immunogenicity of HBsAg and hepatitis B virus replication. *J Gen Virol* 2009; 91: 483–92.
11. Vivekanandan P, Singh OV. Molecular methods in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10: 921–35.
12. Nguyen T, Desmond P, Locarnini S. The role of quantitative hepatitis B serology in the natural history and management of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009; 3 (Suppl 1): S5–S15.
13. Levrero M, Pollicino T, Petersen J, et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009; 51: 581–92.
14. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (Suppl 1): 3–10.
15. Bourne EJ, Dienstag JL, Lopez VA, et al. Quantitative analysis of HBV cccDNA from clinical specimens: correlation with clinical and virological response during antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2007; 14: 55–63.
16. Newbold JE, Xin H, Tencza M, et al. The covalently closed duplex form of the hepadnavirus genome exists in situ as a heterogeneous population of viral minichromosomes. *J Virol* 1995; 69: 3350–7.
17. Wong DK, Yuen MF, Yuan H, et al. Quantitation of covalently closed circular hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2004; 40: 727–37.
18. Sung JJ, Wong ML, Bowden S, et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1890–7.
19. WHO. Hepatitis B Fact sheet N°204 Revised August 2008. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> [gesehen 06.05.2011].
20. Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998; 66: 616–9.
21. Schiff ER. Prevention of mortality from hepatitis B and hepatitis C. *Lancet* 2006; 368: 896–7.
22. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25 (Suppl 1): 3–8.
23. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, et al. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 112–25.
24. Peck-Radosavljevic M, Deutsch J, Ferenci P, et al. [4. Austrian consensus statement for diagnosis and therapy of hepatitis B 2009]. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 280–302.
25. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263–83.
26. Locarnini S. Molecular virology and the development of resistant mutants: implications for therapy. *Semin Liver Dis* 2005; 25 (Suppl 1): 9–19.
27. Said ZN. An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1927–38.
28. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, et al. Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1716–23.
29. Gerlich W, Stamm B, Thomssen R. [Prognostic significance of quantitative HBsAg determination in acute hepatitis B. Partial report of a cooperative clinical study of the DFG-focus of “virus hepatitis”]. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1977; 83: 554–7.
30. Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 675–84.
31. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004; 126: 1750–8.
32. Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1462–8.
33. Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology* 2010; 51: 1933–44.
34. Thompson A, Locarnini S, Visvanathan K. The natural history and the staging of chronic hepatitis B: time for reevaluation of the virus-host relationship based on molecular virology and immunopathogenesis considerations? *Gastroenterology* 2007; 133: 1031–5.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

35. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 1141–50.
36. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010; 139: 483–90.
37. Gish RG, Chang TT, Lai CL, et al. Loss of HBeAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009; 17: 16–22.
38. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010; 52: 514–22.
39. Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol* 2010; 52: 508–13.
40. Lin LY, Wong VW, Zhou HJ, et al. Relationship between serum hepatitis B virus DNA and surface antigen with covalently closed circular DNA in HBeAg-negative patients. *J Med Virol* 2010; 82: 1494–500.
41. Mouchari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009; 49: 1151–7.
42. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010; 52: 454–61.
43. Lee JM, Ahn SH, Kim HS, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir. *Hepatology* 2011; 53: 1486–93.
44. Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003; 46: 329–38.
45. Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver Int* 2005; 25: 1097–107.
46. Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 643–50.
47. Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, et al. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 2005; 76: 33–9.
48. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009; 3: 334–42.
49. Chen CH, Lee CM, Hung CH, et al. Hepatitis B virus genotype B results in better immediate, late and sustained responses to peginterferon-alfa in hepatitis B-e-antigen-positive patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 461–8.
50. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123–9.
51. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009; 136: 2169–2179.e1–e4.
52. Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008; 13: 211–20.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Theresia Popow-Kraupp

Geboren 1953. 1977 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde an der Universität Wien. 1989 Lehrbefugnis als Universitätsdozentin und Fachärztin für Hygiene und Mikrobiologie sowie Virologie. 1994 Ao. Univ.-Prof. 2000 Leitung des nationalen Referenzlabors der WHO für Influenza; 2004 Leitung des nationalen Referenzlabors für Respiratory Syncytial Virus. 2002–2007 Qualitätsbeauftragte des Klinischen Instituts für Virologie der Medizinischen Universität Wien. Seit 2007 Leitung der Klinischen Abteilung für Virologie des Klinischen Instituts für Labormedizin der Medizinischen Universität Wien.



Fachkurzinformation zu Seite 25:

Pegasys® 135 bzw. 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze; Pegasys® 135 bzw. 180 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Fertigspritze/ein Fertigpen enthält Peginterferon alfa-2a* 135 bzw. 180 Mikrogramm. Jede Fertigspritze/jeder Fertigpen mit 0,5 ml Lösung enthält 135 bzw. 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a*. Die Stärke bezieht sich auf die Menge des Interferon alfa-2a Anteils von Peginterferon alfa-2a ohne Berücksichtigung der Pegylierung. *Der arzneilich wirksame Bestandteil, Peginterferon alfa-2a, ist ein kovalentes Konjugat des Proteins Interferon alfa-2a, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* mit bis-[Monomethoxy-Polyethylenglykol] hergestellt wird. Die Wirksamkeit dieses Arzneimittels sollte nicht mit der Wirksamkeit anderer pegylierter oder nicht pegylierter Proteine derselben therapeutischen Klasse verglichen werden. Für weitere Informationen siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. Sonstiger Bestandteil: Benzylalkohol (10 mg/1 ml). **Anwendungsgebiete:** Chronische Hepatitis B: Pegasys ist indiziert zur Behandlung der HBeAg-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten GPT-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Chronische Hepatitis C: Pegasys ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C, deren Serum HCV-RNA-positiv ist, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Pegasys wird bei Patienten mit chronischer Hepatitis C am besten in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Kombination von Pegasys und Ribavirin ist indiziert bei unvorbehandelten Patienten und bei Patienten, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) alleine oder in der Kombinationstherapie mit Ribavirin versagt hat. Die Monotherapie ist hauptsächlich bei einer Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin indiziert. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, alfa-Interferone oder einen der sonstigen Bestandteile. – Hepatitis als Autoimmunerkrankung. – Schwere Dysfunktion der Leber oder dekompensierte Leberzirrhose. – Neugeborene und Kleinkinder bis zu 3 Jahren, da das Arzneimittel Benzylalkohol enthält (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ zu Benzylalkohol). – Schwere vorbestehende Herzerkrankung in der Anamnese, einschließlich instabiler oder unkontrollierter Herzerkrankung in den vergangenen sechs Monaten (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Die Anwendung von Pegasys ist bei HIV-HCV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert ≥ 6 kontraindiziert, es sei denn, dies beruht ausschließlich auf einer indirekten Hyperbilirubinämie, die durch Arzneimittel wie Atazanavir und Indinavir verursacht wurde. – Anwendung von Pegasys in Kombination mit Telbivudin (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Wenn Pegasys in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll, beachten Sie bezüglich der Kontraindikationen zu Ribavirin auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Ribavirin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol (10 mg/1 ml), Natriumacetat, Essigsäure, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunstimulanz/Cytokin, ATC-Code: L03AB11. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

BEI CHRONISCHER HEPATITIS

DAS FUNDAMENT IHRES THERAPIEERFOLGES



PEGASYS®

peginterferon alfa-2a (40KD)

WHAT IT TAKES TO SUCCEED

Erweiterte endoskopische Bildgebung im Frühstadium gastrointestinaler Tumoren

W. Dolak

Kurzfassung: Im Rahmen diagnostischer und therapeutischer Endoskopien steht heute eine Vielzahl unterstützender Technologien zur Verfügung, um frühe gastrointestinale Tumoren aufzufinden und näher charakterisieren zu können. Dies reicht von Verbesserungen der endoskopischen Optik, wie der hochauflösenden Zoom-Endoskopie, über chromoendoskopische Methoden, also der Verwendung von Farbstoffen, bis hin zum „Narrow Band Imaging“. Neuere Technologien wie konfokale Laser-Endomikroskopie, Endozytoskopie, Autofluoreszenz-Endoskopie oder optische Kohärenztomographie ermöglichen die In-vivo-Beurteilung histologischer Charakteristika und sind daher potenziell zur endoskopischen Diagnosestellung früher maligner Veränderungen geeignet, was das weitere diagnostische, aber auch therapeutische Vorgehen wesentlich

unterstützen kann. In diesem Übersichtsartikel werden die wichtigsten endoskopischen Neuerungen in ihrer Funktionsweise erklärt und ihr Nutzen im Hinblick auf bisher dokumentierte Anwendungen diskutiert.

Schlüsselwörter: endoskopische Bildgebung, frühe gastrointestinale Tumoren, Chromoendoskopie, „Narrow Band Imaging“, konfokale Laser-Endomikroskopie

Abstract: Advanced Endoscopic Imaging for Early Stages of Gastrointestinal Tumors.

Many new technologies have contributed to the diagnostic spectrum of endoscopic procedures for the detection and characterization of early gastrointestinal tumors. Among them are improvements of endoscopic optics such as high-

definition or magnification endoscopy as well as chromoendoscopic methods such as conventional dye spraying, or filter-based systems known as narrow-band imaging. New technologies like confocal laser endomicroscopy, endocytoscopy, autofluorescence endoscopy, or optical coherence tomography provide histological characteristics in vivo and are therefore essential amending tools for further diagnostic and therapeutic decisions. This article deals with the most important endoscopic novelties and discusses their utility in the context of documented applications. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (1): 26–30.**

Key words: endoscopic imaging, early gastrointestinal tumors, chromoendoscopy, narrow band imaging, confocal laser endomicroscopy

■ Einleitung

Wie in vielen anderen medizinischen Bereichen gab es im Feld der gastrointestinalen Endoskopieverfahren zuletzt eine Vielzahl technischer Neuerungen. Dieser Fortschritt ermöglicht eine kontinuierliche Weiterentwicklung der endoskopischen Diagnostik und, mit zunehmenden interventionellen Möglichkeiten, auch der endoskopischen Therapie. Damit einhergehend wächst auch der Stellenwert der Endoskopie auf dem Gebiet der gastrointestinalen Tumoren stetig, da vermehrt Frühformen maligner Erkrankungen endoskopisch identifiziert und vielfach auch gleich endoskopisch therapiert werden können.

Im Folgenden werden ausgewählte technische Neuerungen einzeln vorgestellt und hinsichtlich ihrer bisherigen Verwendung diskutiert. Die hier präsentierten Studien sind dabei lediglich als Auszug einer großen Menge an Literatur zum Thema anzusehen, wobei deren Auswahl vor allem das endoskopische Management früher gastrointestinaler Tumoren in den Vordergrund stellen soll.

■ Vom Standard-Weißlichtbild zur hochauflösenden Zoom-Endoskopie

Wie bei der analogen Fotografie ermöglicht die Verwendung von optischen Vergrößerungslinsen im Endoskop die vergrößerte Darstellung einzelner Bildabschnitte. Diese Funktion wird meist direkt am Endoskop aktiviert, wobei man auf Knopfdruck

zwischen Normalbild und Vergrößerungen von 1,5–150-fach umschalten kann. Bei einer Vielzahl moderner Endoskope basiert die Zoomfunktion nicht mehr auf einer analogen Optik sondern auf einer digitalen Vergrößerung, also auf einer vergrößerten Darstellung einer gewissen Menge an Bildpunkten. Dies führt zwangsläufig zu einer Verminderung der Bildauflösung, welche bei neuen hochauflösenden Geräten aufgrund deren hoher Gesamtzahl an Bildpunkten von bis zu 850.000 nicht unbedingt mit einer schlechteren Bildqualität einhergeht.

In einer der ersten Studien, bei der die Zoom-Endoskopie systematisch untersucht wurde, fanden Tajiri et al. im Rahmen von 318 Magenkrebs-Screening-Gastroskopen in Japan 89 später histologisch verifizierte Magenfrühkarzinome. Dabei hatte die Zoom-Endoskopie mit einer 80-fachen Vergrößerung eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 95,5 % für die endoskopische Diagnose gastraler Neoplasien, die besonders durch eine abnorme Gefäßstruktur hervorstachen [1].

Die meisten publizierten Arbeiten zum Thema Zoom-Endoskopie untersuchten diese allerdings nicht alleine sondern in Kombination mit kontrastverstärkenden Verfahren wie Farbstoffen oder optischen bzw. elektronischen Filtern. Abgesehen von den bereits erwähnten Gefäßmustern konnten damit vor allem Oberflächencharakteristika suspekter Läsionen genauer beurteilt werden. Die von Kudo et al. anhand der Zoom-Endoskopie entwickelte Einteilung kolorektaler Läsionen nach ihrem Oberflächenmuster („Pit-pattern“-Klassifikation) [2] erwies sich in Kombination von Zoom-Endoskopie und oberflächlich applizierten Farbstoffen wiederholt als guter Prädiktor früher maligner Veränderungen [3, 4].

■ Chromoendoskopie

Unter dem Begriff „Chromoendoskopie“ versteht man die Färbung der Schleimhautoberfläche mit speziellen Farbstoffen für

Eingelangt am 1. Februar 2011; angenommen am 2. April 2011; Pre-Publishing Online am 4. August 2011

Aus der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Werner Dolak, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: werner.dolak@meduniwien.ac.at

die anschließende endoskopische Beurteilung. Dies dient in erster Linie der Erhöhung des Gewebekontrasts, wodurch das Auffinden sowie die Abgrenzung einzelner Läsionen verbessert werden sollen. Die Applikation des jeweiligen Farbstoffes erfolgt meist mittels Sprühkatheter bei gleichzeitigem Rückzug des Endoskops. Die Auswahl des Farbstoffes richtet sich nach der zu untersuchenden Lokalisation bzw. Pathologie. Im Folgenden werden die am häufigsten zur Anwendung kommenden Substanzen im Detail diskutiert.

Lugol'sche Lösung

Die Lugol'sche Lösung ist ein jodhaltiger Farbstoff, der meist in 1–4%iger Verdünnung zur Anwendung kommt. Durch ihre Eigenschaft, glykogenhaltiges Gewebe bräunlich zu färben, eignet sich die Lugol'sche Lösung zur Markierung von Plattenepithel des Ösophagus. Stellen mit geringem Glykogenanteil, welche im Falle von entzündlichen Veränderungen aber auch in dysplastischen Arealen vorliegen, weisen eine fehlende Färbung auf und heben sich somit vom umgebenden Plattenepithel ab (Abb. 1).

Unter zusätzlicher Verwendung von Lugol'scher Lösung bei der endoskopischen Untersuchung von 158 Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus konnten Meyer et al. eine Größenzunahme suspekter Areale, verglichen mit vorheriger nativer Beurteilung, feststellen [5].

In rezenten Arbeiten wurde der Stellenwert der Lugol'schen Lösung im Rahmen der Nachsorge von ösophagealen Plattenepithelkarzinomen unterstrichen, welche zuvor endoskopisch therapiert worden waren [6, 7].

Methylenblau

Methylenblau ist ein Farbstoff, der nahezu im gesamten Gastrointestinaltrakt Verwendung findet, da es von intestinalen Epithelzellen absorbiert wird. Die Absorption in entzündlichen oder dysplastischen Arealen ist geringer, wodurch sich diese von der umgebenden normalen Schleimhaut abgrenzen lassen. Im Ösophagus färbt Methylenblau Barrett-Metaplasien aufgrund von deren Ähnlichkeit zu intestinale Epithel. Somit heben sich Barrett-Schleimhautinseln positiv von nicht-anfärbendem Plattenepithel des Ösophagus ab. Zwei wesentliche Punkte, die bei der Applikation von Methylenblau berücksichtigt werden sollten, sind die vorherige Reinigung der Schleimhautoberfläche mit mukolytischen Substanzen (zur besseren Aufnahme des Farbstoffes) sowie das anschließende Abspülen oberflächlicher Farbstoffreste (zur Reduktion falsch-positiver/-negativer Befunde bei der endoskopischen Beurteilung). Während eine Studie an einer griechischen Kohorte von 975 Patienten eine signifikante Verbesserung der Detektionsrate von Barrett-Metaplasien durch zusätzliche Verwendung von Methylenblau zeigte [8], konnte eine rezente Metaanalyse mit 450 Patienten keinen signifikanten Unterschied in der Detektionsrate von Barrett-Metaplasien und Barrett-assoziierten Neoplasien zwischen Zufallsbiopsien und gezielten Biopsien nach Applikation von Methylenblau finden [9].

Im Rahmen von Surveillance-Koloskopien bei Patienten mit Colitis ulcerosa zeigten sich für die Unterscheidung neoplastischer von nicht-neoplastischen Veränderungen bei Verwendung der Methylenblaufärbung Sensitivitäts- und Spezifitätsraten

> 90 % [10], die Detektionsrate von Dysplasien war signifikant höher als bei Zufallsbiopsien [11].

Indigokarmin

Indigokarmin ist ein Farbstoff, welcher bei topischer Anwendung vor allem die Zellzwischenräume der Epithelschicht anfärbt und somit zu einer Kontrastverstärkung führt, wodurch Oberflächenmerkmale akzentuiert und Läsionen besser erkennbar werden. Es ist der wahrscheinlich häufigste Farbstoff, der bei Chromoendoskopien im Kolon zur Anwendung kommt. Daher ist dessen diagnostische Bedeutung bereits sehr gut in zahlreichen Studien dokumentiert. Darunter findet sich auch eine rezent aktualisierte Metaanalyse, in welcher gezeigt werden konnte, dass die Verwendung von Indigokarmin bei der Koloskopie die Detektionsrate von Neoplasien signifikant erhöht (Odds Ratio 2,1 für die Entdeckung von zumindest einer neoplastischen Läsion) [12].

Essigsäure

Essigsäure ist ein ubiquitär verfügbarer Farbstoff, der vor allem in der Diagnostik des Barrett-Ösophagus Verwendung findet. Die etwa 1,5–3%ige Säure führt durch eine milde und reversible Verätzung der obersten Epithelschicht zu einer transienten Kontrastverstärkung. Barrett-Inseln sowie normale Magenschleimhaut erscheinen dabei rötlich, normales Plattenepithel, aber auch dysplastische Areale innerhalb der Barrett-Schleimhaut zeigen ein weißliches Erscheinungsbild. Zur näheren Beurteilung wird auch bei dieser Färbemethode meist die Kombination mit Zoom-endoskopischen Methoden verwendet. An kleinen Patientenkollektiven wurde für die gemeinsame Verwendung dieser beiden Verfahren eine hohe Detektionsrate von Barrett-Metaplasien und Barrett-assoziierten Neoplasien beschrieben [13–15]. Eine rezent veröffentlichte prospektive Studie an 173 Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus fand eine 2,4-fach höhere Dysplasie-Detektionsrate durch Essigsäure-Färbung und Zoom-Endoskopie als bei konventioneller Weißlicht-Endoskopie [16].

■ Narrow Band Imaging

Eine neuere Möglichkeit zur Kontrastverstärkung des endoskopischen Bildes stellt das Narrow Band Imaging (NBI) dar.

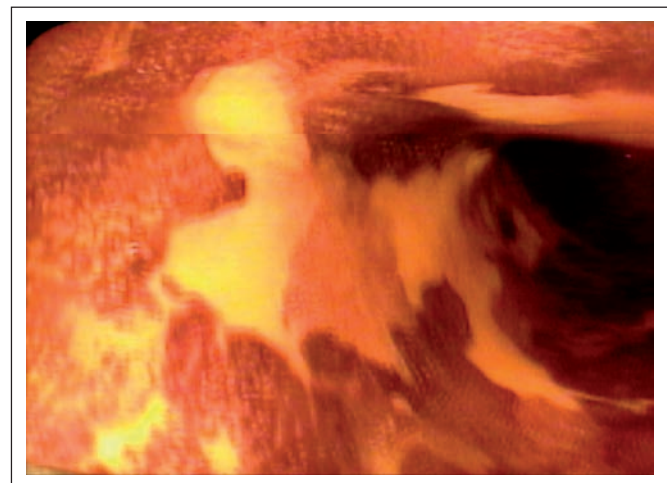


Abbildung 1: Ösophagus nach topischer Applikation von Lugol'scher Lösung (nicht braun anfärbende Areale entsprechen hier Dysplasien).

Im Gegensatz zur Chromoendoskopie ist diese Technik nicht auf das Applizieren von Farbstoffen angewiesen, sondern verwendet eine spezielle Filtertechnologie, um bestimmte Wellenlängen des Lichts gezielt zu verstärken bzw. zu supprimieren. Bei der klassischen NBI-Technologie wird dies über konventionelle optische Filter gewährleistet. Andere, inzwischen am Markt befindliche Systeme wie Fuji Intelligent Chromo Endoscopy® (FICE®) oder i-scan® (Fa. Pentax) verwenden eine digitale Bildmanipulation, um denselben Effekt zu erzielen.

Der Vorteil der gezielten Filterung einzelner Wellenlängen liegt an deren Eigenschaften, unterschiedlich tief in das Gewebe einzudringen. So hat beispielsweise Blau nur eine geringe Eindringtiefe und eignet sich daher sehr gut zur Beurteilung oberflächlicher Strukturen. Da Blau ferner von Hämoglobin absorbiert wird, kann es auch zur Beurteilung oberflächlicher Gefäßstrukturen herangezogen werden (Abb. 2).

Bisher wurde das NBI für nahezu alle Indikationen untersucht, bei denen auch chromoendoskopische Methoden etabliert sind. Während rezente Studien über den zusätzlichen Benefit von NBI zur Dysplasieentdeckung im Kolon sehr unterschiedliche Ergebnisse zeigten [17, 18], scheint dessen Nutzen für das diagnostische Management bei Barrett-Ösophagus inzwischen ausreichend belegt. So zeigte eine Metaanalyse, in die 8 Studien mit insgesamt 446 Patienten Eingang fanden, dass NBI über eine Sensitivität und Spezifität von 95 bzw. 65 % zur Detektion von Barrett-Metaplasien sowie eine Sensitivität und Spezifität von 96 bzw. 94 % zur Detektion von hochgradigen Dysplasien verfügt [19].

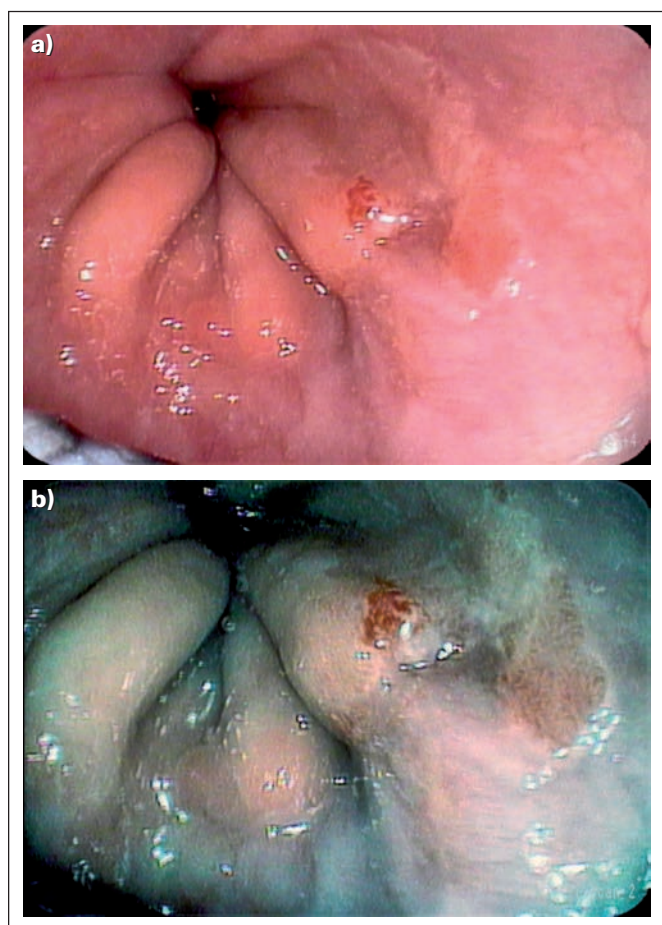


Abbildung 2: Ora serrata mit Barrett-Zunge und frühem Barrett-Adenokarzinom auf 4 Uhr unter (a) hochauflösender Weißlicht-Endoskopie sowie (b) unter i-Scan-Modus.

■ Konfokale Laser-Endomikroskopie

Eine Technik, die bereits seit den 1950er-Jahren ex vivo Verwendung findet, wurde aufgrund zunehmender Miniaturisierung vor wenigen Jahren zur In-vivo-Betrachtung von oberflächlichen Gewebeschichten im Gastrointestinaltrakt herangezogen. Die konfokale Laser-Endomikroskopie (CLE) basiert auf dem Prinzip, dass niedrigerenergetisches Laserlicht, das von einer bestimmten fokalen Ebene des zu untersuchenden Gewebes reflektiert wird, aus der Gesamtheit aller aus dem Gewebe reflektierten Lichtstrahlen selektiert werden kann und somit die Abbildung der fokalen Ebene ermöglicht. Die fokale Ebene kann im Gegensatz zu vielen anderen Techniken, die nur die Oberfläche abbilden können, auch bis zu 250 µm im Gewebe liegen. Voraussetzung für die Visualisierung bei der CLE ist die Verwendung systemischer oder topischer Kontrastmittel, wobei die intravenöse Applikation von Fluoreszin am häufigsten verwendet wird. Derzeit werden 2 verschiedene CLE-Techniken kommerziell vertrieben. Bei den endoskopbasierten Geräten von Pentax/Optiscan® ist die Technologie direkt in die Gerätespitze eines speziellen Gastroskops bzw. Koloskops integriert, bei den sondenbasierten Geräten von Mauna Kea Technologies (Cellvizio®) wird eine Endomikroskopie-Sonde über den Arbeitskanal herkömmlicher Endoskope eingeführt. Die endoskopbasierten Geräte ermöglichen Standbilder in 64 einstellbaren Bildebenen. Bei den sondenbasierten Geräten ist die Bildebene je nach verwendeter Sonde fix eingestellt, erfasste Bilder können hier in Form eines fortlaufenden Videos angezeigt werden (Tab. 1).

Neben der histologischen Visualisierung gastrointestinaler Pathologien in vivo [20, 21] wurde die CLE vor allem zur Erhöhung der Detektionsrate von Dysplasien bei endoskopischen Kontrollen von Patienten mit Barrett-Ösophagus oder Patienten mit Colitis ulcerosa in klinischen Studien untersucht (Abb. 3). In einer randomisierten, kontrollierten Studie an 46 Patienten fanden Dunbar et al. eine fast doppelt so hohe diagnostische Ausbeute durch CLE als durch 4-Quadranten-Biopsien zur Entdeckung von mit einem Barrett-Ösophagus assoziierten Neoplasien [22]. In einer anderen Studie, welche die Rolle der CLE bei Kontrollkoloskopien von 161 Patienten mit Colitis ulcerosa untersuchte, fand sich eine signifikant höhere Entdeckungsrate von intraepithelialen Neoplasien durch chromoendoskopiegezielte CLE verglichen mit konventioneller Koloskopie [23].

Eine besondere Anwendungsmöglichkeit der sondenbasierten CLE ist die In-vivo-Darstellung histologischer Charakteristika

Tabelle 1: Technische Daten der verfügbaren Endomikroskopiesysteme

Feature	Pentax/Optiscan®-Endomikroskop	Cellvizio® (Mauna Kea Technologies)
Bilder/Sekunde	0,8 (1024 × 1024 Pixel) oder 1,6 (1024 × 512 Pixel)	12
Bildausschnitt	475 × 475 µm	240 × 240 bis 600 × 500 µm*
Laterale Auflösung	0,7 µm	1–3,5 µm*
Eindringtiefe	0–250 µm	0–100 µm*

* je nach Sondentyp

des Gallengangssystems im Rahmen von Cholangioskopien [24]. Durch Verwendung von Sonden geringer Dicke wurden vor Kurzem auch CLE-Bilder von Pankreasläsionen erzeugt, wobei diese endosonographiegezielt punktiert und dann mit einer durch die Punktionsnadel geführten CLE-Sonde beurteilt wurden [25].

■ Endozytoskopie

Auch die Endozytoskopie ermöglicht die In-vivo-Darstellung histologischer Charakteristika. Im Gegensatz zur CLE basiert diese Technik allerdings nur auf einer sehr starken Vergrößerung der Gewebeoberfläche (bis zu 1400-fach), tiefere Gewebeschichten können nicht visualisiert werden. Derzeit ist diese Technologie noch nicht kommerziell verfügbar, Prototypen von Olympus beinhalten, analog zur CLE, endoskop- und sondenbasierte Geräte.

Bislang wurde diese Technik nur an sehr kleinen Patientenkollektiven untersucht. Gute Ergebnisse wurden für die Differenzierung zwischen neoplastischen und nicht-neoplastischen Läsionen im Kolon beschrieben [26, 27].

■ Autofluoreszenz-Endoskopie

Autofluoreszenz basiert auf dem Prinzip, dass bestimmte Moleküle nach Exzitation mit kurzwelligem Licht autofluoreszieren, also ohne die Verabreichung von Kontrastmittel fluoreszierendes Licht emittieren. Im menschlichen Körper besitzen vor allem Enzyme des zellulären Stoffwechsels diese Eigenschaft, deren Konzentration von Gewebe zu Gewebe jedoch unterschiedlich ist. Je nach Intensität der Fluoreszenz kann man auf das Vorliegen von Gewebeveränderungen im Sinne von Entzündungen oder Dysplasien rückschließen.

Im Bereich der gastrointestinalen Endoskopie kommt diese Technologie bisher nur in Prototypen zum Einsatz. Erste Studien an kleinen Patientenkollektiven beschäftigten sich vor allem mit der Diagnose des Barrett-Ösophagus und damit assoziierten Neoplasien. Diese brachten sehr unterschiedliche Ergebnisse und zeigten bisher nur in wenigen Fällen einen zusätzlichen Nutzen der Autofluoreszenz zur Dysplasieentdeckung [28, 29].

■ Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) basiert auf dem gleichen Prinzip wie der herkömmliche Ultraschall, nur dass anstelle von Schallwellen Licht zum Einsatz kommt, welches vom untersuchten Gewebe reflektiert und dann in eine 2-dimensionale Gewebeabbildung übergeführt wird. Die OCT ermöglicht eine Auflösung von rund 20 µm, wodurch kleinere Gewebestrukturen, wie beispielsweise Drüsen, dargestellt werden können. Die Eindringtiefe liegt in etwa bei 1–2 mm, wodurch neben der gesamten Mukosa auch submukosale Schichten abgebildet werden können. Durch die Verwendung von Doppler-OCT können wie beim Doppler-Ultraschall auch Gefäßstrukturen identifiziert und beurteilt werden.

In einer ersten Anwendung bei 62 Patienten mit frühem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus konnte die OCT die Ein-

dringtiefe der Läsionen in die Submukosa mit 91%iger Genauigkeit vorhersagen [30].

■ Zusammenfassung

Technische Verbesserungen der konventionellen Weißlicht-Endoskopie, wie hochauflösende Geräte mit integrierter Zoom-Funktion, tragen durch die damit mögliche Beurteilung von Gefäßmustern und Oberflächencharakteristika wesentlich zur Früherkennung maligner Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei.

Chromoendoskopische Methoden sind oft zeitaufwendig, doch können sie vor allem im Bereich von Surveillance-Untersuchungen als so genannte „Red-flag“-Techniken bei der Auffindung suspekter Areale behilflich sein. Narrow Band Imaging dürfte sich in ausgewählten Indikationen ebenso zur Detektion und näheren Charakterisierung frühmaligner Läsionen eignen.

Techniken, die wie die konfokale Laser-Endomikroskopie in der Lage sind, virtuelle Histologiebilder zu liefern, dürften wohl, nicht zuletzt aufgrund der hohen Anschaffungskosten, vorläufig nur in spezialisierten Zentren verwendet werden. Dort kommt ihnen vor allem bei der gezielten Therapie frühmaligner Läsionen wesentliche Bedeutung zu, da die damit erzeugten Live-Gewebebilder als Planungshilfen bei endoskopischen Interventionen herangezogen werden können.

Ein genereller Nachteil der genannten Methoden liegt in der oft geringen Power der Studien, in welchen diese untersucht wurden. Selten stehen große, randomisierte kontrollierte Studien oder Metaanalysen zur Verfügung, um den jeweiligen diagnostischen Benefit verlässlich quantifizieren zu können. Hinzu kommt noch eine oftmals berichtete hohe Interobserver-Variabilität, die nicht zuletzt durch geringe Erfahrungswerte mit neuen Technologien begründbar ist. Trotzdem haben viele der genannten Techniken das diagnostische und therapeutische Management von Frühstadien gastrointestinaler Tumoren re-

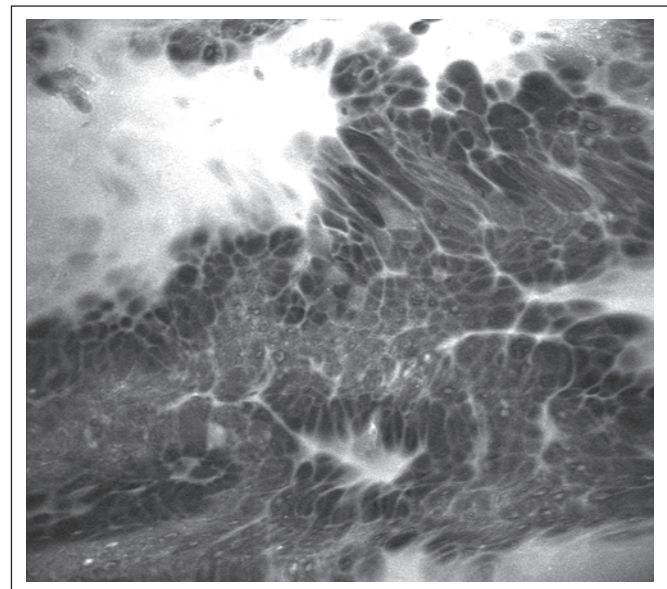


Abbildung 3: Endomikroskopisches Bild eines Barrett-Adenokarzinoms.

volutioniert, weswegen man sich diese im Rahmen der individuellen Möglichkeiten – von der einfachen Essigfärbung bei Barrett-Kontrollen bis hin zur Endomikroskopie-gezielten Mukosktomie intraepithelialer Neoplasien – zum Wohle der Patienten zunutze machen sollte.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Die Verwendung hochauflösender Endoskope und konventioneller (klassische Chromoendoskopie) sowie virtueller Färbemethoden („Narrow Band Imaging“ u. a.) erhöht die Detektionsrate (früh-) maligner Veränderungen im Gastrointestinaltrakt. Zusätzlich dienen diese Methoden zur näheren Charakterisierung entdeckter Läsionen. Eine genauere pathologische Klassifizierung in vivo ist mittels konfokaler Laser-Endomikroskopie, Endozytoskopie, Autofluoreszenz-Endoskopie und optischer Kohärenztomographie möglich.

1. Welcher topische Farbstoff färbt Glykogen in Plattenepithelien und eignet sich daher besonders zur indirekten Visualisierung entzündlicher oder dysplastischer Areale im Ösophagus?
 - a) Lugol'sche Lösung
 - b) Methylenblau
 - c) Indigokarmin
 - d) Essigsäure
2. Welche der folgenden endoskopischen Techniken nutzt eine digitale Bildmanipulation zur Supprimierung bestimmter Wellenlängen des Lichts, um eine Verstärkung des Gewebekontrastes zu erzielen?
 - a) Konventionelle Weißlicht-Endoskopie
 - b) Chromoendoskopie mit Indigokarmin
 - c) „Narrow Band Imaging“
 - d) i-scan
3. Welche endoskopische Methode ermöglicht die In-vivo-Darstellung tiefer mukosaler Gewebeschichten auf zellulärer Ebene?
 - a) Zoom-Endoskopie
 - b) „Narrow Band Imaging“
 - c) Konfokale Laser-Endomikroskopie
 - d) Endozytoskopie

Lösung:
siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen relevanten Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Tajiri H, Doi T, Endo H, et al. Routine endoscopy using a magnifying endoscope for gastric cancer diagnosis. *Endoscopy* 2002; 34: 772–7.
2. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 8–14.
3. Kiesslich R, von Bergh M, Hahn M, et al. Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. *Endoscopy* 2001; 33: 1001–6.
4. Kudo K, Tamegai Y, Koike T. Microsurface structure and microvascular pattern observed through magnifying endoscopy in early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: AB237–AB238.
5. Meyer V, Burtin P, Bour B, et al. Endoscopic detection of early esophageal cancer in a high-risk population: does Lugol staining improve videoendoscopy? *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 480–4.
6. Urabe Y, Hiya T, Tanaka S, et al. Metachronous multiple esophageal squamous cell carcinomas and Lugol-voiding lesions

after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2009; 41: 304–9.

7. Bergman J, Fleischer DE, Yueming Z, et al. First prospective study on endoscopic radiofrequency ablation of moderate and high-grade intraepithelial squamous neoplasia and early squamous cell cancer of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: AB126–AB127.

8. Kouklakis GS, Kountouras J, Dokas SM, et al. Methylene blue chromoendoscopy for the detection of Barrett's esophagus in a Greek cohort. *Endoscopy* 2003; 35: 383–7.

9. Ngamruengphong S, Sharma VK, Das A. Diagnostic yield of methylene blue chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1021–8.

10. Marion JF, Wayne JD, Present DH, et al. Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2342–9.

11. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 880–8.

12. Brown SR, Baraza W. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (10): CD00643.

13. Hoffman A, Kiesslich R, Bender A, et al. Acetic acid-guided biopsies after magnifying endoscopy compared with random biopsies in the detection of Barrett's esophagus: a prospective randomized trial with crossover design. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 1–8.

14. Fortun PJ, Anagnostopoulos GK, Kaye P, et al. Acetic acid-enhanced magnification endoscopy in the diagnosis of specialized intestinal metaplasia, dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 735–42.

15. Réaud S, Croue A, Boyer J. Diagnostic accuracy of magnifying chromoendoscopy with detection of intestinal metaplasia and dysplasia using acetic acid in Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 217–23.

16. Longcroft-Wheaton GR, Mead RJ, Duku M, et al. Acetic acid enhanced chromoendoscopy in the detection of dysplasia within Barrett's esophagus: a prospective series. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: AB176.

17. Saito Y, Ikematsu H, Tanaka S, et al. A multicenter randomized controlled trial on narrow band imaging vs. conventional white light colonoscopy for colorectal neoplastic lesion detection. *Endoscopy* 2010; 42 (Suppl I): A375.

18. Rastogi A, Early DS, Gupta N, et al. A multicenter, prospective, randomized controlled trial comparing Standard Definition

White Light (SDWL), High Definition White Light (HDWL) and Narrow Band Imaging (NBI) colonoscopy for the detection of colon polyps and real time prediction of histology. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: AB142.

19. Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, et al. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy* 2010; 42: 351–9.

20. Kiesslich R, Goetz M, Burg J, et al. Diagnosing helicobacter pylori in vivo by confocal laser endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 2119–23.

21. Dolak W, Leitner J, Maresch J, et al. In vivo identification by confocal laser endoscopy of foamy macrophages associated with Whipple's disease. *Endoscopy* 2010; 42 (Suppl 2): E310–E311.

22. Dunbar KB, Okolo P 3rd, Montgomery E, et al. Confocal laser endomicroscopy in Barrett's esophagus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: a prospective, randomized, double-blind, controlled, crossover trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 645–54.

23. Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, et al. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 874–82.

24. Meining A, Frimberger E, Becker V, et al. Detection of cholangiocarcinoma in vivo using miniprobe-based confocal fluorescence microscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1057–60.

25. Aslanian HR, Chheng DC, Cai G, et al. EUS guided confocal laser endomicroscopy of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: AB101–AB102.

26. Sasajima K, Kudo SE, Inoue H, et al. Real-time in vivo virtual histology of colorectal lesions when using the endocytoscopy system. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 1010–7.

27. Ikehara N, Kudo S, Kashida H, et al. Colorectal serrated lesions; clinicopathological features and magnifying endoscopic findings including endocytoscopy. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: AB328.

28. Kara MA, Smits ME, Rosmolen WD, et al. A randomized crossover study comparing light-induced fluorescence endoscopy with standard videoendoscopy for the detection of early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 671–8.

29. Kim RE, Singh V, Hall SB, et al. Use of Video-Autofluorescence Imaging (AFI) and Magnification Narrow Band Imaging (Zoom-NBI) in Barrett's esophagus: an observer agreement study. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: AB203.

30. Hatta W, Uno K, Koike T, et al. Optical coherence tomography for the staging of tumor infiltration in superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 899–906.

Dr. med. univ. Werner Dolak

Geboren 1985. 2003–2009 Studium an der Medizinischen Universität Wien. Seit 2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter und seit 2009 Arzt in Facharztausbildung an der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin III an der Medizinischen Universität Wien.



Konstellationen erkennen.



HEPATIC ENCEPHALOPATHY



Das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie steckt in jeder chronischen Lebererkrankung. Für die Diagnose ist die Kombination der Symptome entscheidend.

Bei 4 von 5 Patienten wird die hepatische Enzephalopathie nicht entdeckt.

Die Leitsymptome der hepatischen Enzephalopathie – Konzentrations- und Schlafstörungen, Müdigkeit, Störungen der Feinmotorik, Abgeschlagenheit und Vigilanzstörungen – resultieren häufig aus erhöhten Ammoniakspiegeln aufgrund veringierter Entgiftungsleistung der Leber.

Hepa-Merz® – die Standardtherapie bei chronischen Lebererkrankungen mit den Symptomen einer hepatischen Enzephalopathie:

- senkt schnell und nachhaltig erhöhte Ammoniakspiegel
- verbessert Lebensqualität und mentale Leistungsstörungen
- ist nachgewiesen wirksam und gut verträglich

Hepa-Merz® Granulat. Wirkstoff: L-Ornithin-L-aspartat. **Anwendungsgebiete:** Zur Senkung erhöhter Ammoniakspiegel im Blut bei akuten und chronischen Lebererkrankungen und durch Lebererkrankungen hervorgerufenen Störungen der Hirnfunktion (hepatische Enzephalopathie). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil, Fruchtzuckerunverträglichkeit od. ernste Nierenfunktionsstörungen. **Hilfsstoffe:** Fructose, Natriumcyclamat, Saccharin-Natrium, Citronensäure, Aromastoffe, Polyvidon, Farbstoff E110. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Merz + Co GmbH, Eckenheimer Landstr. 100, D-60318 Frankfurt/Main. **Wirkstoffgruppe:** A05B Leberpräparate, lipotrope Präparate. Weitere Angaben zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen sowie Nebenwirkungen sind der „Austria-Codex-Fachinformation“ zu entnehmen.
MERZ PHARMA AUSTRIA GMBH, Guglgasse 17, A-1110 Wien.



 **Hepa-Merz®**
L-ornithine-L-aspartate
THERAPIE, DIE WIRKUNG ZEIGT

CT-Akutdiagnostik eines Ileus durch ein Zökumkarzinom

W. Schima

Eine 86-jährige Patientin wurde mit Stuhlverhalten und Erbrechen unter dem klinischen Verdacht auf Ileus stationär aufgenommen. Bei der Patientin war ein Jahr vor der Aufnahme eine

gastrointestinale Blutung unter Marcoumar-Therapie diagnostiziert worden, die damals spontan sistierte und aufgrund des Alters der Patientin nicht koloskopisch abgeklärt worden war. Die Patientin wurde nun zu einer Abdomenübersichtsaufnahme zugewiesen, die multiple dilatierte Dünndarmschlingen mit Luft-Flüssigkeitsspiegeln zeigte. Die Ursache der vermuteten Dünndarmobstruktion konnte im Röntgen nicht geklärt werden, weshalb eine CT angeschlossen wurde. Die kontrastmittelverstärkte Multidetektor-CT (MDCT) zeigte als Ursache der Dün-



Abbildung 1: Auf der Abdomenübersichtsaufnahme sind zwar mehrere Luft-Flüssigkeitsspiegel als Hinweis auf eine Dünndarmobstruktion zu erkennen, nicht jedoch die Ursache.

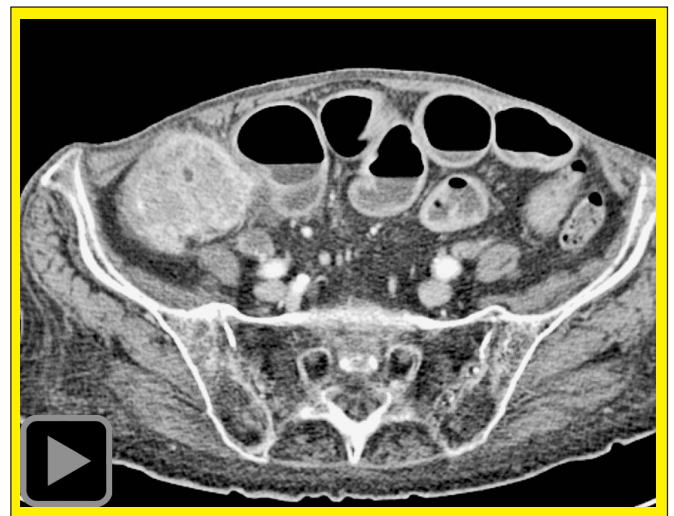


Abbildung 2a: Die MDCT zeigt einen ausgeprägten Tumor im rechten Unterbauch sowie mehrere dilatierte Dünndarmschlingen mit Luft-Flüssigkeitsspiegeln.



Abbildung 2b: Die koronale 3D-Rekonstruktion zeigt, dass es sich um einen wandüberschreitenden Tumor des Zökums (Stadium T3) handelt (Pfeil), der die Ileozökal-klappe stenostiert.



Abbildung 2c: Die 3D-Rekonstruktion (VRT) zeigt anschaulich die Dilatation der Dünndarmschlingen (Pfeile) aufgrund der Obstruktion.



Fortecortin[®]

Das Dexamethason

Solu-Dacortin[®]

Das Prednisolon

Aprednison[®]

Das orale Prednisolon

Fachkurzinformation siehe Seite 44, 45

Die 3 Säulen einer Cortison-Therapie

darmobstruktion einen wandüberschreitenden Tumor im Zökum (Abb. 2), der die Valvula Bauhini stenosierte. In der gleichen Untersuchung konnte auch das Staging durchgeführt werden, in dem das Vorliegen von Metastasen ausgeschlossen wurde. Die Patientin wurde einer Hemikolektomie rechts mit Ileotransversostomie unterzogen, von der sie sich rasch erholte.

Die MDCT ist bei Verdacht auf akutes Abdomen dem Abdomenübersichts-Röntgen deutlich überlegen, da es nicht nur das Vorliegen von freier intraperitonealer Luft oder einer Darmobstruktion zeigt, sondern in chirurgischen Fällen in ca. 90–95 % auch die Ursache demonstriert.

Die Durchführung einer CT mit jodhaltigem Kontrastmittel verzögert die Diagnostik bei einem Patienten mit akutem Abdomen nicht, da heutzutage in vielen Institutionen bereits mit mobilen Kreatinin-Analyse-Geräten (z. B. StatSensor®, Nova

Biomedical, USA) in Notfällen in < 1 Min. die Nierenfunktion (Kreatinin, eGFR) bestimmt werden kann. Überdies ist die routinemäßige Bestimmung des TSH vor Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln nicht evidenzbasiert. Nach den neuesten Richtlinien ist eine Bestimmung des TSH vor Kontrastmittelgabe nur bei Risikopatienten (mit bekannter Hyperthyreose) notwendig.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Schima, MSc
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
KH Göttlicher Heiland
A-1170 Wien, Dornbacher Straße 20–28
KH der Barmherzigen Schwestern Wien
A-1060 Wien, Stumpergasse 13
Sankt-Josef-Krankenhaus
A-1130 Wien, Auhofstraße 189
E-Mail: wolfgang.schima@khgh.at

Den entsprechenden Film finden Sie unter www.kup.at/kup/pdf/10405.pdf
oder mittels Eingabe von **A10405** in ein Suchfeld auf www.kup.at

Lösung von S. 10: 1d; 2c
Lösung von S. 16: 1b; 2bc; 3c; 4abcd
Lösung von S. 23: 1c; 2d; 3c
Lösung von S. 30: 1a; 2d; 3c

Impressum

Herausgeber:

Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic
Klinische Abteilung für Gastroenterologie
und Hepatologie, Medizinische Universität
Wien A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Tel. 01/40400-4740, Fax 01/40400-4735
E-Mail: markus.peck@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10.
Internet: www.kup.at/gastroenterologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH
Mag. Irene Schinnerl.

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Ueberreuter Print GmbH.
2100 Korneuburg, Industriestr. 1.

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf
P. b. b. 03Z035263M

Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

Abonnement: bei 4 Ausgaben im Jahr
Euro 36,- inkl. Porto + MwSt.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Für Sie gelesen

■ Impact of IL28B on Treatment Outcome in Hepatitis C Virus G1/4 Patients Receiving Response-Guided Therapy with Peginterferon Alpha-2a (40 KD)/Ribavirin

Scherzer TM, et al. *Hepatology* 2011; 54: 1518–26.

Die Response-gesteuerte Therapie gilt in der Behandlung von Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4 als Standard. Diese Strategie beinhaltet die Messung des viralen kinetischen Ansprechens in der 4. und 12. Therapiewoche mit dynamischer Anpassung der Behandlungsdauer. In einer genomweiten Assoziationsanalyse konnte ein genetischer Faktor identifiziert werden, der das Ansprechen auf Interferon voraussagt: Ein Single-Nucleotid-Polymorphismus (rs12979860) nahe dem Promotor für das IL28B-Gen auf Chromosom 19 hatte hochsignifikanten Einfluss auf die Dauerheilungsraten („sustained virologic response“ [SVR]) bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 [1]. Dieses Ergebnis konnte in weiteren Studien bestätigt werden [2–4] und bestärkt die Evidenz, dass der IL28B-Genotyp auch eine wichtige Rolle beim Therapieansprechen von Patienten mit anderen HCV-Genotypen spielt. Die Bestimmung des rs12979860 erscheint daher als sinnvoller prognostischer Faktor bei Patienten mit HCV-Genotyp 1.

Methodik

In einer österreichischen Multicenter-Studie wurde retrospektiv der Einfluss des rs12979860-Genotyps auf ein Rezidiv bei HCV-Patienten mit Genotyp 1 oder 4 unter Therapie mit 180 µg Peginterferon-α-2a pro Woche plus Ribavirin 1000 bzw. 1200 mg/Tag untersucht. Patienten mit raschem virologischem Ansprechen auf die Therapie („rapid virologic response“ [RVR]), definiert als HCV-RNA < 50 IU/ml, bestimmt nach 4 Wochen Therapie, wurden für 24 Wochen behandelt. Jene Patienten mit einem langsamen virologischen Ansprechen (kein RVR, jedoch nicht bestimmbare HCV-RNA oder $\geq 2\text{-log}_{10}$ -Abfall nach 12 Behandlungswochen) wurden in 2 Gruppen randomisiert aufgeteilt: Gruppe A erhielt die Therapie über 48 Wochen, während

Gruppe B 72 Wochen behandelt wurde. Die Rezidivraten bei Patienten mit nachgewiesenem Ansprechen zu Therapieende und bekanntem „End-of-follow-up“-Status wurden mit den rs12979860-Genotypen verglichen.

Resultate

Der IL28B-rs12979860-Genotyp wurde für 340/551 Studienteilnehmer bestimmt, wobei bei Patienten mit RVR und C/C- oder T/*-Genotyp die Rezidivraten vergleichbar waren (10,7 % vs. 15,2 %). Bei den Patienten der Gruppen A und B waren die Rezidivraten für die C/C-Genotypen vergleichbar: 26,9 % vs. 20,0 %. Hingegen unterschieden sich die Rezidivraten für die T/*-Patienten deutlich zwischen Gruppe A und B (42,9 % bzw. 18,8 %; $p < 0,025$) sowie in jenen mit niedriger Baseline-Viruslast (< 400.000 IU/ml, 37,5 vs. 18,8 %) und hoher Baseline-Viruslast (≥ 400.000 IU/ml, 45 % vs. 18,8 %).

Schlussfolgerung

Diese Ergebnisse zeigen die Relevanz des IL28B-Genotyps bei HCV-Patienten mit Genotyp 1 und 4, die eine Response-geleitete Therapie erhalten. Im Detail weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die Kombination von virologischem Ansprechen und IL28B-Genotyp einen wichtigen Gesichtspunkt hinsichtlich der optimalen Behandlungsdauer darstellt.

Die Redaktion

Literatur:

1. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399–401.
2. McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 138: 2307–14.
3. Stättermayer AF, Stauber R, Hofer H, et al. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 344–50.
4. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus patients. *Gastroenterology* 2010; 139: 120–9.

Fachkurzinformation zu Seite 17:

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: KREON 10.000 Einheiten – Kapseln: 1 Kapsel enthält: 150 mg Pankreatin entsprechend 10.000 Lipase-, 8.000 Amylase- und 600 Protease-Einheiten nach Ph.Eur.; Sonstige Bestandteile: Mikropellets: Macrogol 4000, Hypromellosephthalat, Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000; Kapselhülle: Oberteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe Titandioxid (E 171), Eisenoxid rot, gelb und schwarz (E 172); Unterteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat. **KREON 25.000 Einheiten – Kapseln:** 1 Kapsel enthält: 300 mg Pankreatin entsprechend 25.000 Lipase-, 18.000 Amylase- und 1.000 Protease-Einheiten nach Ph.Eur.; Sonstige Bestandteile: Mikropellets: Macrogol 4000, Hypromellosephthalat, Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000; Kapselhülle: Oberteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe Titandioxid (E 171), Eisenoxid rot, gelb und schwarz (E 172); Unterteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat. **KREON 40.000 Einheiten – Kapseln:** 1 Kapsel enthält: 400 mg Pankreatin entsprechend 40.000 Lipase-, 25.000 Amylase- und 1.600 Protease-Einheiten nach Ph.Eur.; Sonstige Bestandteile: Mikropellets: Macrogol 4000, Hypromellosephthalat, Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000; Kapselhülle: Oberteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe Titandioxid (E 171), Eisenoxid rot, gelb und schwarz (E 172); Unterteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat. **KREON – Granulat:** 1 Beutel (= 499 mg Granulat) enthält: 300 mg Pankreatin, entsprechend 20.800 Lipase-, 20.800 Amylase- und 1.250 Protease-Einheiten nach Ph.Eur.; Sonstige Bestandteile: Macrogol 4000, Hypromellosephthalat, Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000. **Anwendungsgebiete:** Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz steht häufig mit folgenden Krankheitsbildern in Zusammenhang, aber ist nicht darauf beschränkt: – Mukoviszidose (cystischer Fibrose), – Chronische Pankreatitis, – Pankreasoperationen, – Magenresektion, – Bauchspeicheldrüsenkrebs, – Gastrointestinalen Bypassoperationen (z. B. Billroth II Resektion), – Verschluss des Bauchspeicheldrüsen- oder Gallenganges (z. B. durch einen Tumor), – Shwachman-Diamond Syndrom, – Akute Pankreatitis. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Pankreatin gewonnen aus Schweinepankreas bzw. nachgewiesener Schweinefleischallergie oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code: A09AA02; Pharmakotherapeutische Klasse: Enzymhaltige Zubereitungen; Multienzyme. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Inhaber der Zulassung:** Abbott Ges.m.b.H., 1230 Wien. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand 09/2011.

Aktuelles: Magenschutz: Ein Dauerbrenner in der ärztlichen Praxis

In Österreich werden jedes Jahr 25 Mio. Packungen von Medikamenten mit einem potenziellen gastrointestinalen Blutungsrisiko verordnet. Die Verschreibungstendenz ist steigend. Das Blutungsrisiko für nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) ist bekannt. Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), und hier vor allem Aspirin, werden wesentlich häufiger verordnet, das Blutungsrisiko jedoch unterschätzt [1].

Bei der dualen Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel besteht eine erhöhte Gefahr für schwere, insbesondere gastrointestinale Blutungen. Daher empfiehlt der österreichische Konsensus „Thrombozytenaggregationshemmer und Magenschutz“ die Dauermedikation von Protonenpumpenhemmern (PPI) als Magenschutz [2].

Seit einiger Zeit werden jedoch Wechselwirkungen zwischen dem P2Y₁₂-Antagonisten Clopidogrel und PPIs diskutiert. Unter den Cytochrom-P450-Enzymen spielt die Isoform 2C19 eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung des Prodrugs Clopidogrel. Der PPI Omeprazol kann als CYP2C19-Inhibitor Einfluss auf die Aktivierung haben und somit die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Clopidogrel herabsetzen [3]. Ein Klasseneffekt für Protonenpumpenhemmer wurde daher diskutiert.

Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt nun in einem gemeinsamen Positionspapier mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) eine PPI-Komedikation mit Pantoprazol, Esomeprazol oder Rabeprazol. Bei diesen könnten Interaktionen ge-

ringer ausgeprägt sein oder ganz fehlen. Dies ergab die Analyse der aktuellen Literatur durch die Gesellschaften. Laut Positionspapier ist der Einsatz von Pantoprazol oder Rabeprazol am wenigsten bedenklich [3].

Im März 2010 hat auch die europäische Zulassungsbehörde EMA eine Stellungnahme zur Interaktionsproblematik von PPIs und Clopidogrel publiziert, in der sie darauf hinweist, dass sowohl mit Omeprazol als auch mit Esomeprazol eine relevante Wechselwirkung auftreten kann und daher ein entsprechender Hinweis in die Fachinformation aufgenommen werden soll. Gleichzeitig ist aber nicht von einem Klasseneffekt auszugehen, sodass dieser Warnhinweis nicht auf andere Protonenpumpenhemmer auszuweiten ist [4].

Literatur:

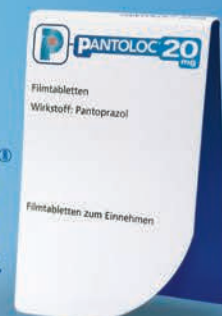
1. Weiss W. Thrombozytenaggregationshemmer und Magenschutz: Konsensus 2008 und Update 2009. J Gastroenterol Hepatol Erkr 2010; 8: 19–21.
2. Konsensusstatement Thrombozytenaggregationshemmer und Magenschutz. Current Principles in Medicine 2008; 1.
3. Fischbach W, Darius H, Gross M, et al. Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs). Z Gastroenterol 2010; 48: 1156–63.
4. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf> [gesehen 23.08.2011].

Weitere Informationen:

Nycomed GmbH: a Takeda company
Dr. Wolfgang Gessele
D-78467 Konstanz
Byk-Gulden-Straße 2
E-Mail: wolfgang.gessele@takeda.com

SPITZENLEISTUNG RESULTIERT AUS GESCHWINDIGKEIT, KRAFT²⁻⁵ UND AUSDAUER^{6,7}

- Das Original zum Generika-Preis⁸
- Leistung in der grünen Box mit allen Packungsgrößen⁹



PANTOLOC®
POCKET PACK
ATTRATIV. PRAKTISCH. KOMPAKT.



Nycomed: a Takeda Company

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Pantoloc® 20 mg-Filmtabletten: Eine magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat). **Sonstige Bestandteile:** Natriumcarbonat (wasserfrei), Mannitol (E421), Crospovidon, Povidon K90, Calciumstearat, Hypromellose, Povidon K25, Titandioxid (E171), Propylenglycol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethylcitrat, Schellack, rotes, schwarzes und gelbes Eisenoxid (E172), konzentrierte Ammoniak-Lösung. **Pantoloc® 40 mg-Filmtabletten:** Eine magensaftresistente Tablette enthält 40 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat). **Sonstige Bestandteile:** 1 mg Natriumdesat und 0,24 mg Natriumhydroxid. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. **Anwendungsgebiete: Pantoloc® 20 mg-Filmtabletten:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Symptomatische Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit. Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis. **Erwachsene:** Prävention der durch nicht-selektive, nicht steroidale Antirheumatika (NSARs) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die einer kontinuierlichen Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedürfen. **Pantoloc® 40 mg-Filmtabletten:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Refluxösophagitis. **Erwachsene:** Eradikation von *H. pylori* in Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika bei Patienten mit durch *H. pylori* verursachten Ulcera. Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür. Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen. **Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampulle:** Refluxösophagitis, Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür, Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen. **Gegenanzeigen: Pantoloc® 20 mg-Filmtabletten:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pantoloc® 40 mg-Filmtabletten:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile oder den Kombinationspartner. **Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampulle:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Protonenpumpenhemmer. ATC-Code: A02BC02. Inhaber der Zulassung: Nycomed Pharma GmbH, 1120 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0311]

Quelle: 1) Yacyszyn BR und Thomson ABR. Digestion 2002; 66: 67-78. 2) Holtmann G et al. Gut 2006; 55 (Suppl V) A271. 3) Gillesen A et al. J Clin Gastroenterol 2004;38:332-340. 4) Scholten T et al. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 587-594. 5) Bardhan KD et al. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 1461-1469. 6) Glatzel D et al. Digestion 2006; 74: 145-154. 7) Goh KL et al. Eur J Gastro & Hep 2007; 19: 205-211 8) Warenverzeichnis, Stand Jan 2012. 9) Erstattungskodex des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger, Stand Jan 2012.



ÖGGH

Österreichische
Gesellschaft für
Gastroenterologie
und Hepatologie

45. Jahrestagung mit 23. Fortbildungskurs 14. – 16. Juni 2012 – Messe Wels

Kongresspräsident: Peter Knoflach
Kongresssekretäre: Gerhard Aschl, Michael Gschwantler

Fortbildungskurs 14. Juni 2012

Thema: Der Gastroenterologe und das Mikroskop
Organisation: Peter Ferenci, Friedrich Wrba

Information:

Ärztzentrale med.info
1014 Wien, Helferstorferstraße 4, PF 155
Tel.: (+43/1) 531 16 70
Fax: (+43/1) 531 16 61
E-Mail: azmedinfo@media.co.at

Fachausstellung:

MAW - Medizinische Ausstellungs-
und Werbegesellschaft
1010 Wien, Freyung 6
Tel.: (+43/1) 536 63-42, Fax: (+43/1) 536 63-61
E-Mail: maw@media.co.at

www.oeggh.at

Pharma-News

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Neue Darreichungsformen von Immunoprin (Azathioprin) seit 1. Dezember 2011 in der Grünen Box

Patientenfreundliche Dosierung

In Österreich einzigartig sind die Darreichungsformen 75 mg und 100 mg des Wirkstoffs Azathioprin (Immunoprin 75 mg/50 Stk. Filmtabletten und Immunoprin 100 mg/50 Stk. Filmtabletten; Lizenzinhaber Ebewe Pharma) zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die seit 1. Dezember 2011 frei verschreibbar (= Grüne Box) zur Verfügung stehen. Derzeit leidet ca. 1 % der Bevölkerung an Erkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Alarmierend ist dabei die deutliche Zunahme bei Kindern und Jugendlichen [1]. Azathioprin stellt heute in der Behandlung des Morbus Crohn die erste

Wahl einer immunsuppressiven Therapie dar [2].

Compliance: Weniger ist mehr [3]

Durch die Einführung der neuen Darreichungsformen von Immunoprin (bisher war nur die 50-mg-/50-Stück-Form erhältlich) wird bei höherer Dosierung die Anzahl der einzunehmenden Tabletten verringert, was wiederum zur Steigerung der Patientencompliance beiträgt. Immunoprin ist darüber hinaus auch das preisgünstigste „Azathioprin“ Österreichs und kann aus der Grünen Box (OP II) verschrieben werden [4].

Immunoprin (Azathioprin)

Ein Produkt der Ebewe Pharma.

Quellen:

1. Darm+CED-Initiative Österreich. ÄrzteWoche 2011; 23: 7.



2. Reinisch W, Dejaco C, Knoflach P, et al. [Immuno-suppressive therapy for inflammatory bowel disease: consensus by the Austrian working group on IBD]. Z Gastroenterol 2004; 42: 1033–47.

3. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. Arch Intern Med 2007; 167: 540–50.

4. Austria Codex. Österreichischer Apotheker-Verlag, Wien, 2011.

Weitere Informationen:

Signatis Pharma GmbH

A-1130 Wien

Hietzinger Hauptstraße 80

E-Mail: office@signatispharma.com

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite:

Immunoprin 50/75/100 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: Eine Tablette enthält 50/75/100 mg Azathioprin. **Anwendungsgebiete:** In Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung der Abstoßungsreaktion bei Nieren-, Leber-, Herz-, Lungen- oder Pankreastransplantation. In schweren Fällen der folgenden Erkrankungen, allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen Arzneimitteln, wenn Steroide nicht vertragen werden bzw. nicht ausreichend wirksam sind: rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), systemischer Lupus erythematoses, autoimmune chronische aktive Hepatitis, Polyarteriitis nodosa, Autoimmunanämie, thrombozytopenische Purpura. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile des Präparates oder gegenüber 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin), schwere Infektionen, schwere Einschränkung der Leber oder Knochenmarkfunktion, Pankreatitis, Impfung mit Lebendvakzinen, Schwangerschaft, Stillzeit. **Sonstige Bestandteile:** mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Maisstärke, Povidon K 25, Croscarmellose-Natrium, Natriumstearylumurat, Hypromellose, Macrogol 400. **Pharmazeutischer Unternehmer:** EBEWE Pharma, A-4866 Unterach. **Stand der Information:** September 2010. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sowie betreffend die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Ein offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO)

VORSTAND:

Präsident:

Univ.-Prof. Dr. Thomas Grünberger

Past President:

Univ.-Prof. Dr. Dietmar Öfner-Velano

President Elect:

Univ.-Prof. Dr. Hubert Hauser

Generalsekretär:

OA Dr. Reza Asari

Kassier:

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Jörg Tschmelitsch

PR-Medienreferent:

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandoler

Schriftführer:

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Klaus Emmanuel

Weitere Vorstandsmitglieder:

Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant
PD Dr. Michael Knauer, Ph.D., FEBS
Prof.
Dr. Dr. h.c. Peter Michael Schlag
Univ.-Prof.
Dr. Sebastian Schoppmann
PD Dr. Paul Sungler
PD Dr. Matthias Zitt

Schriftleitung:

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandoler
Univ.-Klinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
E-Mail:
daniela.kandoler@meduniwien.ac.at

HOMEPAGE:

<http://www.aco-asso.at>

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Da sich die thematischen Gewichtungen der Zeitschriften *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* und *Interdisziplinäre Onkologie* naturgemäß im Laufe der Zeit weiterentwickelt haben, erscheint die *Interdisziplinäre Onkologie* ab sofort als eigenständiges Journal (für Interessierte ist der Inhalt der ersten selbständigen Ausgabe auf der gegenüberliegenden Seite abgedruckt). Themen, welche die Innere Medizin berühren, werden wie gehabt in beiden Zeitschriften aufscheinen.

Alle Empfänger des *Journals für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, die auch Mitglieder der ACO-ASSO sind, erhalten die *Interdisziplinäre Onkologie* als Beilage zugeschiedt. Alle anderen interessierten Leser möchten wir auf die Online-Version verweisen: www.kup.at/acoasso.

Alle an der elektronischen Version interessierten Leser können sich diese unter www.kup.at/cgi-bin/gratis-abo.pl als kostenloses Abo bestellen.

Die Redaktion



Editorial	
D. Kandioler	5
News aus dem Vorstand der ACCO-ASSO	
D. Kandioler	7

THEMENSCHWERPUNKT MAMMAKARZINOM

Gasteditorial	
Von der abteilungsbezogenen zur organbezogenen Medizin: Brustzentren als Vorbild?	
F. Fitzal	8
ACO-ASSO-Manual	
Neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms	
C. de Vries, R. Bartsch	9
Chirurgische Therapie des Mammakarzinoms	
F. Fitzal	13

RUBRIKEN

Vorstellung	
Arbeitsgruppe Mammakarzinom der ACO-ASSO	
F. Fitzal	20
Buchbesprechung	
Oncoplastic Breast Surgery. A Guide to Clinical Practice	
A. Haid	22
Kongressbericht	
Mammakarzinom – State of the Art: Kongressbericht zur Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaften für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO) und Senologie (ÖGS), St. Wolfgang, 5.–8. Oktober 2011	
M. Knauer	23
Aktuelles	
Preise und Auszeichnungen der ACO-ASSO	25
D. Kandioler	
Prädiktion der axillären Metastasierung durch Nachweis lymphatischer Karzinose im Sentinel-Lymphknoten bei Patientinnen mit Mammakarzinom	27
R. Exner, Z. Horvath, M. Rudas, D. Kerjaschki, F. Fitzal, M. Mittlboeck, R. Jakesz, M. Gnant, P. Dubsy	
„Heat Shock Protein-90“- (HSP-90-) Inhibition in Tumorzellen mit Amplifikation des MET-Onkogens	28
T. Bachleitner-Hofmann	
Stellenausschreibungen	30
Pharma-News	31
Impressum	21
Ausschreibungen Preise	24, 26

Inhalt



www.kup.at/acoasso

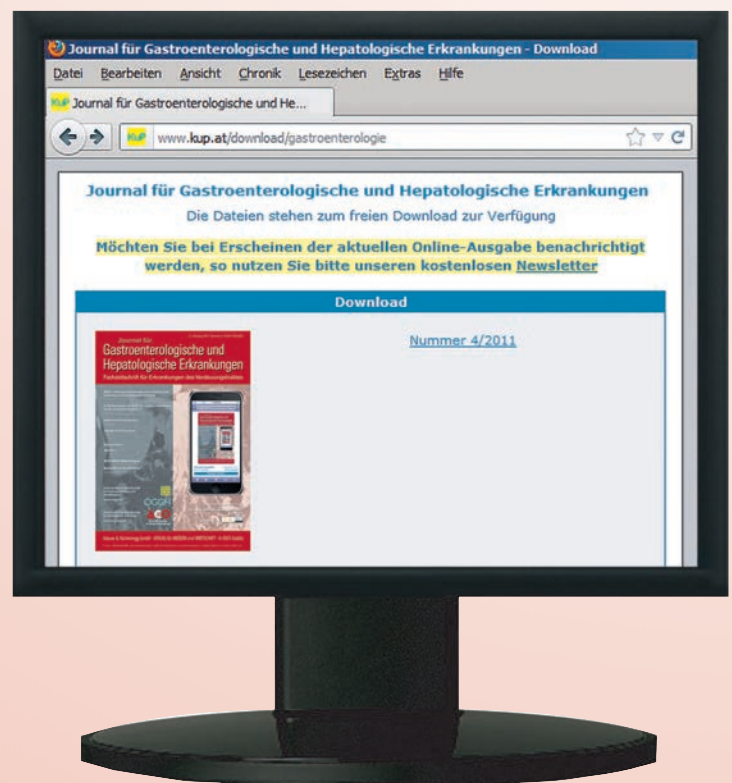
Elektronisches Abo:
[www.kup.at/
 cgi-bin/gratis-abo.pl](http://www.kup.at/cgi-bin/gratis-abo.pl)

NEU: Sammeln Sie Ihr Ausgabe für

Für Ihr
Bücherregal:
Die Printversion



Für Ihr
elektronisches Archiv:
Das e-Journal



Erhältlich:
Krause & Pachernegg
Mozartgasse 10
A-3003 Gablitz
per Post

Erhältlich:
www.kup.at/download/gastroenterologie
(Passwort, Benutzername: gastroenterologie)
per Download

elektronisches Archiv – Ausgabe!

NEU:
PDFs mit
eingebetteten
Videosequenzen



Die komplette aktuelle Ausgabe
in einer Datei zum Download
und Abspeichern.

Bezeichnung des Arzneimittels: Solu-Dacortin 25 mg – Trockenampullen mit Lösungsmittel, Solu-Dacortin 50 mg – Trockenampullen mit Lösungsmittel, Solu-Dacortin 250 mg – Trockenstechampullen mit Lösungsmittel, Solu-Dacortin 1 g – Trockenstechampulle mit Lösungsmittel. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Solu-Dacortin 25 mg – Trockenampullen mit Lösungsmittel: 1 Ampulle enthält 25 mg Prednisolon-21-hydrogensuccinat-Natrium (entsprechend 18,7 mg Prednisolon). 1 Lösungsmittelampulle enthält 1 ml Aqua ad injectionem. *Solu-Dacortin 50 mg – Trockenampullen mit Lösungsmittel:* 1 Ampulle enthält 50 mg Prednisolon-21-hydrogensuccinat-Natrium (entsprechend 37,4 mg Prednisolon). 1 Lösungsmittelampulle enthält 1 ml Aqua ad injectionem. *Solu-Dacortin 250 mg – Trockenstechampullen mit Lösungsmittel:* 1 Durchstechflasche enthält 250 mg Prednisolon-21-hydrogensuccinat-Natrium (entsprechend 186,7 mg Prednisolon). 1 Lösungsmittelampulle enthält 5 ml Aqua ad injectionem. *Solu-Dacortin 1 g – Trockenstechampulle mit Lösungsmittel:* 1 Durchstechflasche enthält 1000 mg Prednisolon-21-hydrogensuccinat-Natrium (entsprechend 747,0 mg Prednisolon). 1 Lösungsmittelampulle enthält 10 ml Aqua ad injectionem. **Anwendungsgebiete:** Solu-Dacortin ist ein Glucocorticoid und wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren angewendet. – Solu-Dacortin ist indiziert bei anaphylaktischem Schock (nach primärer Epinephrininjektion) – Lungenödem durch Inhalation toxischer Substanzen wie Chlorgas, Isocyanate, Schwefelwasserstoff, Phosgen, Nitrosegas, Ozon; ferner durch Magensaftaspiration und durch Ertrinken – schwerem akuten Asthmaanfall – Hirnödemen, ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe, Hirnabszess, bakterielle Meningitis – Abstoßungskrisen nach Nierentransplantation – parenteraler Anfangsbehandlung ausgedehnter akuter schwerer Hautkrankheiten (Pemphigus vulgaris, Erythrodermie; gilt nicht für Solu-Dacortin 1 g) – akuter Blutkrankheiten: autoimmune hämolytische Anämie, akute thrombozytopenische Purpura. – Postmyokardinfarkt-Syndrom (Dressler-Syndrom) bei schwerer bzw. wiederholt aufgetretener Symptomatik nach einem Myokardinfarkt und wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend wirksam sind (gilt nicht für Solu-Dacortin 250 mg und 1 g) – schweren Infektionskrankheiten, toxischen Zuständen (z.B. Typhus), nur neben entsprechender antiinfektöser Therapie – akuter Nebennierenrindeninsuffizienz: Addison-Krise – Pseudokrapp. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Prednisolon oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Glucocorticoide, ATC-Code: H02AB06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Juni 2011

Bezeichnung des Arzneimittels: Fortecortin 4 mg – Tabletten, Fortecortin 8 mg – Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Fortecortin 4 mg – Tabletten: Jede Tablette enthält 4 mg Dexamethason. Fortecortin 8 mg – Tabletten: Jede Tablette enthält 8 mg Dexamethason. Sonstige Bestandteile: Saccharose und Lactose. **Anwendungsgebiete:** Dexamethason ist in indikations- und substanzabhängiger Dosierung bei allen Krankheiten angezeigt, die auf eine systemische Glukokortikoidtherapie ansprechen. – Hirnödem (ausgelöst durch Hirntumor); – Schädel-Hirn-Trauma; – intrazerebrale Blutung; – neurochirurgische Eingriffe; – Hirnabszess; – zerebraler Insult; – Enzephalitis oder Meningoenzephalitis; – akute Schübe einer fortschreitend chronischen Polyarthritis; – akuter Asthmaanfall, Status asthmaticus; – Anfangsbehandlung einer akuten Erythrodermie; – Anfangsbehandlung eines Pemphigus vulgaris; – Anfangsbehandlung akuter Ekzeme; – Aktive Phasen der Sarkoidose; – Colitis ulcerosa; – Schwere Infektionskrankheiten (in Verbindung mit Antibiotika); – Palliativtherapie maligner Tumoren; – Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen Dexamethason oder einen der sonstigen Bestandteile von Fortecortin-Tabletten – systemische Mykosen. Fortecortin-Tabletten dürfen bei länger dauernder Anwendung, die über die Notfalltherapie und die Substitution hinausgeht, nicht angewendet werden, wenn folgende Krankheiten bestehen: – gastrointestinale Ulcera – höhergradige Osteoporosen – schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis) – Viren (z. B. Herpes simplex und Herpes zoster (virämische Phase), Varicellen, Poliomyelitis (mit Ausnahme der bulbärenccephalitischen Form)) – HBsAG-positive chronisch aktive Hepatitis – Rosazea – ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen – Lymphome nach Tuberkuloseimpfung (BCG) – Eng- und Weitwinkelglaukom. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Fluorierte Glukokortikoide, ATC-Code: H02AB02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Magnesiumstearat, Saccharose, Crospovidon, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** August 2009

Bezeichnung des Arzneimittels: Fortecortin 4 mg – Ampullen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Ampulle (1 ml) enthält 4,37 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat Dinatriumsalz entsprechend 4 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat. Sonstige Bestandteile: 0,5 mg Dinatriumedetat Dihydrat in stabilisierter wässriger Lösung. **Anwendungsgebiete:** 1. *Systemische Anwendung:* Fortecortin 4 mg-Ampullen werden häufig im Anschluss an eine hochdosiert eingeleitete Notfalltherapie eingesetzt: – Behandlung und Prophylaxe eines Hirnödems bei Hirntumoren (post-operativ und nach Röntgenbestrahlung) und nach Rückenmarkstraumen. – Anaphylaktische Schockzustände (z. B. Kontrastmittelzwischenfall) in Kombination mit Adrenalin, Antihistaminika und entsprechender Volumensubstitution (cave Mischspritze) – Hypovolämischer und polytraumatischer Schock, der nicht allein auf Volumensubstitution, Sauerstoffzufuhr und Korrektur der Azidose anspricht (Prophylaxe der Schocklunge) – Status asthmaticus (unbedingt simultan mit Sympathomimetika) – Akute schwere Dermatosen (z. B. Pemphigus vulgaris, Erythrodermie, Lyell-Syndrom) – Schwere Blutkrankheiten (z. B. akute thrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämien, Leukämien) – Akute Nebennierenrindeninsuffizienz (Addison-Krise). 2. *Lokale Anwendung:* – Periarthritiden und infiltrative Therapie z. B. bei Periarthritis humeroscapularis, Epikondylitis, Bursitis, Tendovaginitis, Styloiditis – Intraartikuläre Injektion z. B. bei rheumatischer Arthritis, wenn Einzelgelenke befallen sind oder nur ungenügend auf eine Allgemeinbehandlung reagieren, entzündlichen Begleitreaktionen bei Arthritis deformans – Subkonjunktivale Injektion z. B. bei Konjunktivitis, Skleritis, Iridozyklitis, (cave Glaukom). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen Dexamethason oder einen der sonstigen Bestandteile von Fortecortin – systemische Mykosen. Die intraartikuläre Injektion ist kontraindiziert bei – Infektionen innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des zu behandelnden Gelenks – bakteriellen Arthritiden – Instabilität des zu behandelnden Gelenks – Blutungsneigung (spontan oder durch Antikoagulantien) – periarthritäre Kalzifikation – nicht vaskularisierter Knochennekrose – Sehnenruptur – Charcot-Gelenk. Die Infiltration ohne kausale Zusatzbehandlung ist bei Infektionen im Anwendungsbereich kontraindiziert, ebenso die subkonjunktivale Anwendung bei virus-, bakterien- und mykosebedingten Augenerkrankungen sowie Verletzungen und ulzerösen Prozessen der Hornhaut. Bei länger dauernder Glukokortikoid-Anwendung, die über die Notfalltherapie und die Substitution hinausgeht, gelten die Gegenanzeigen einer systemischen Kortikoid-Therapie: – gastrointestinale Ulcera – höhergradige Osteoporosen – schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis) – Viren (z. B. Herpes simplex und Herpes zoster (virämische Phase), Varicellen, Poliomyelitis (mit Ausnahme der bulbärenccephalitischen Form)) – HBsAG-positive chronisch aktive Hepatitis – Rosazea – ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen – Lymphome nach Tuberkuloseimpfung (BCG) – Eng- und Weitwinkelglaukom. Bei den unter 2. angeführten Anwendungsgebieten sind in jedem Fall die Risiken gegen den zu erwartenden Nutzen abzuwägen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Fluorierte Glukokortikoide, ATC-Code: H02AB02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Dinatriumedetat Dihydrat, Kreatinin, Natriumcitrat, Natronlauge, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** März 2011

Bezeichnung des Arzneimittels: Fortecortin 40 mg – Ampulle, Fortecortin 40 mg – Spritzampulle, Fortecortin 100 mg – Ampulle, Fortecortin 100 mg – Spritzampulle. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Fortecortin 40 mg – Ampulle: 1 Ampulle (5 ml) enthält 43,72 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat Dinatriumsalz entsprechend 40 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat. Sonstige Bestandteile: 2,5 mg Dinatriumedetat Dihydrat in stabilisierter wässriger Lösung. Fortecortin 40 mg – Spritzampulle: 1 Spritzampulle (5 ml) enthält 43,72 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat Dinatriumsalz entsprechend 40 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat. Sonstige Bestandteile: 2,5 mg Dinatriumedetat Dihydrat in stabilisierter wässriger Lösung. Fortecortin 100 mg – Ampulle: 1 Ampulle (10 ml) enthält 109,3 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat Dinatriumsalz entspre-

chend 100 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat. Sonstige Bestandteile: 5 mg Dinatriumedetat Dihydrat in stabilisierter wässriger Lösung. Fortecortin 100 mg – Spritzampulle: 1 Spritzampulle (10 ml) enthält 109,3 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat Dinatriumsalz entsprechend 100 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat. Sonstige Bestandteile: 5 mg Dinatriumedetat Dihydrat in stabilisierter wässriger Lösung. **Anwendungsgebiete:** 1. **Pharmakodynamische Therapie von Notfällen:** Eine Reihe akuter lebensbedrohender Zustände können durch hohe intravenöse Gaben von Fortecortin in Kombination mit pathogenetisch adäquaten Maßnahmen entscheidend beeinflusst oder überwunden werden. Dazu gehören besonders: – Behandlung und Prophylaxe eines Hirnödems bei Hirntumoren (postoperativ und nach Röntgenbestrahlung) und nach Rückenmarkstraumen – anaphylaktische Schockzustände (z. B. Kontrastmittelzwischenfall) in Kombination mit Adrenalin, Antihistaminika und entsprechender Volumensubstitution (cave Mischspritze) – hypovolämischer und polytraumatischer Schock, der nicht allein auf Volumensubstitution, Sauerstoffzufuhr und Korrektur der Azidose anspricht (Prophylaxe der Schocklunge) – Status asthmaticus (unbedingt simultan mit Sympathomimetika) – Glottisödem – Quincke-Ödem – Lungenödem infolge Inhalation oder Aufnahme toxischer Substanzen (z. B. Chlorgase, Paraquat, Isocyanid, Schwefelwasserstoff, Phosgen, Nitrosegase). Wenn möglich, sollten außerdem frühzeitig hohe Dosen von Glukokortikoiden inhaliert bzw. aus Dosieraerosolen verabreicht werden. – Transplantatabstoßungskrisen. 2. **Perakute Formen bzw. akute Schübe von Krankheiten mit hoher entzündlicher oder immunologischer Aktivität** können Indikationen für eine zeitlich begrenzte hochdosierte intravenöse Therapie darstellen, wenn es auf einen möglichst raschen Wirkungseintritt ankommt oder eine perorale Applikation unmöglich ist. Das sind unter anderem akute schwere Dermatosen wie Pemphigus vulgaris, Erythrodermie, Lyell-Syndrom, schwere Blutkrankheiten wie akute idiopathische thrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämien mit schwerer Hämolyse und Hb-Werten unter 6 g/l sowie die akute rheumatische Kardiitis. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen Dexamethason oder einen der sonstigen Bestandteile von Fortecortin – systemische Mykosen. Bei längerdauernder Glukokortikoid-Anwendung, die über die Notfalltherapie hinausgeht, gelten die Gegenanzeigen einer systemischen Kortikoid-Therapie: – gastrointestinale Ulcera – höhergradige Osteoporosen – schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis) – Viren (z. B. Herpes simplex und Herpes zoster (virämische Phase), Varicellen, Poliomyelitis (mit Ausnahme der bulbärecephalitischen Form) – HBsAG-positive chronisch aktive Hepatitis – Rosazea – ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen – Lymphome nach Tuberkuloseimpfung (BCG) – Eng- und Weitwinkelglaukom. Bei den unter 2. angeführten Anwendungsgebieten sind in jedem Fall die Risiken gegen den zu erwartenden Nutzen abzuwägen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Fluorierte Glukokortikoide, ATC-Code: H02AB02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Dinatriumedetat Dihydrat, Kreatinin, Natriumcitrat, Natronlauge, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht / Apotheckenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** März 2011

Bezeichnung des Arzneimittels: Aprednislon 1 mg – Tabletten, Aprednislon 5 mg – Tabletten, Aprednislon 25 mg – Tabletten, **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Aprednislon 1 mg – Tabletten: Eine Tablette enthält 1 mg Prednisolon; Sonstige Bestandteile: 86,5 mg Lactose-Monohydrat. Aprednislon 5 mg – Tabletten: Eine Tablette enthält 5 mg Prednisolon; Sonstige Bestandteile: 40 mg Lactose-Monohydrat. Aprednislon 25 mg – Tabletten: Eine Tablette enthält 25 mg Prednisolon; Sonstige Bestandteile: 30 mg Lactose-Monohydrat. Die vollständige Auflistung siehe Liste der sonstigen Bestandteile. **Anwendungsgebiete:** Aprednislon ist bei allen Krankheiten angezeigt, die auf eine systemische Glucocorticoidtherapie ansprechen und wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren angewendet. **Substitutionstherapie:** – Nebennierenrinden-Insuffizienz jeglicher Genese, z. B. Morbus Addison, Hemmtherapie bei adrenogenitalem Syndrom (AGS) jenseits des Wachstumsalters, ACTH-Mangel (wie Sheehan-Syndrom); Mittel der ersten Wahl sind Hydrocortison und Cortison – Stresszustände nach langfristiger Cortisontherapie. **Rheumatologie:** – Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis) hochentzündliche, destruktive Formen und/oder viszeraler Manifestation und Sonderformen wie Felty-Syndrom, Still-Syndrom, Juvenile arthritis – RS₃PE-Syndrom (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Endema-Syndrom) – Andere schwere entzündlich-rheumatische Arthritiden – akute Schübe bei Spondylitis ankylosans – reaktive Arthritiden – Carditis rheumatica – Rheumatische Systemerkrankungen (aktive Phasen) – Systemischer Lupus erythematosus – Polymyositis – Kollagenosen wie Dermatomyositis, rezidivierende Polychondritis, Sjögren-Syndrom, Progressive systemische Sklerodermie wie eosinophile Fasziitis, Überlappungssyndrome wie Antisynthetase-syndrom, Sharp-Syndrom – Systemvaskulitiden – Panarteriitis nodosa (bei bestehender Hepatitis B-Infektion Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt) – Wegener Granulomatose: in Kombination mit Immunsuppressiva – Churg-Strauss-Syndrom: bei schweren Formen in Kombination mit Immunsuppressiva – Riesenzellarteriitis, Polymyalgia rheumatica, Arteriitis temporalis (Arteriitis cranialis oder Morbus Horton) – Mikroskopische Polyangiitis. **Pneumologie:** – Schwere Form von Asthma bronchiale in Kombination mit Bronchodilatoren – Akute Exacerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) – Emphysem – Interstitielle Lungenerkrankungen wie Lungenfibrose, Sarkoidose Stadien II und III. **Erkrankungen der oberen Luftwege:** – Pollinosis und Rhinitis vasomotorica. **Dermatologie:** Schwere Erkrankungen, die nicht ausreichend mit topischen Glukokortikoiden behandelt werden können: – Allergische, pseudoallergische und infektiologische Erkrankungen wie akute Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, Arzneimittellexantheme – Ekzemerkrankungen wie atopisches Ekzem – Erythrodermien – Pemphigus vulgaris und andere bullöse Dermatosen – Dermatitis herpetiformis – Pyoderma gangraenosum. **Hämatologie/Onkologie:** – Autoimmunhämolytische Anämie, Idiopathische Thrombozytopenische Purpura (Morbus Werlhof) – Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome – Hyperkalzämie bei malignen Lymphomen, multip-len Myelomen, Leukämie und Brustkrebs – Agranulozytose – Purpura Schönlein-Henoch – Aplastische Anämie – Malignes Lymphom – Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata – Palliativtherapie maligner Erkrankungen, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten. **Infektologie:** – Toxische Zustände bei schweren Infektionskrankheiten (in Kombination mit Antibiotika/Chemotherapie), z. B. tuberkulöse Meningitis, schwere Lungentuberkulose – Schwere Staphylokokkeninfektion – Typhus und paratyphöse Krankheiten – Grippepneumonie – Tuberkulose, wenn Exsudation, übermäßige entzündliche und proliferative Reaktionen oder Toxinbildungen trotz ausreichender Gabe von Chemotherapeutika nicht beherrscht werden können. **Augenkrankheiten:** – sympathischer Ophthalmie – Bei entzündlichen und allergisch-hyperergischen Prozessen, wenn lokale Therapie erfolglos ist, wie Skleritis, Episkleritis, Keratitiden, Iritis, Iridokykloitis, Chorioretinitis, Retinitis (außer Periphere Retinitis), Neuritis nervi optici, Zoster ophthalmicus (erst nach Abklingen der virämischen Phase, d. i. am Ende der 2. Krankheitswoche). **Gastroenterologie:** – Colitis ulcerosa (mit Vorsicht, Perforationsgefahr!) – Morbus Crohn. **Nephrologie:** – Nephrotisches Syndrom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Prednisolon oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Für die kurzfristige Anwendung bei vitaler Indikation gibt es sonst keine Kontraindikationen – akute Virusinfektionen (z. B. Herpes simplex, Herpes zoster, Poliomyelitis, Varizellen, Masern). – HBsAG-positive chronisch-aktive Hepatitis – ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen – Lymphadenitis nach BCG-Impfung – Systemische Mykosen. Bei länger dauernder Therapie: – Ulcus duodeni – Ulcus ventriculi – Schwere Osteoporose – Schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis) – Psychiatrische Anamnese – Glaukom – Poliomyelitis. Mit Totimpfstoffen (z. B. Influenza) kann auch während einer Corticoidtherapie geimpft werden, nicht dagegen mit Lebendimpfstoffen (Röteln, Masern, BCG, Polio, s. o.). Unter reiner Substitutionstherapie können Patienten sowohl Lebend- wie Totimpfstoffe erhalten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Glucocorticoide, ATC-Code: H02AB06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Aprednislon 1 mg: Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Hypromellose, Carboxymethylstärke-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Talkum, Maisstärke, Lactose-Monohydrat. Aprednislon 5 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Hypromellose, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium, Talk. Aprednislon 25 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium, Siliciumdioxid, Talk, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht / Apotheckenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Juni 2011

Bezeichnung des Arzneimittels: Budo-San 2 mg/Sprühstoß-Rektalschaum. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Sprühstoß von 1,2 g Schaum enthält 2 mg Budesonid. Sonstige Bestandteile: Cetylalkohol und Propylenglycol. **Anwendungsgebiete:** Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt ist. **Gegenanzeigen:** Budo-San 2 mg/Sprühstoß-Rektalschaum darf nicht angewendet werden bei: – Überempfindlichkeit gegen Budesonid oder einen der sonstigen Bestandteile – Leberzirrhose und Zeichen einer portalen Hypertension, z. B. im Spätstadium einer primär biliären Zirrhose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Corticosteroide mit lokaler Wirkung, ATC-Code: A07EA06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Cetylalkohol, emulgiertes Wachs, gereinigtes Wasser, Natriumedetat, Macrogolstearylather, Propylenglycol, Citronensäure-Monohydrat. Treibgas: N-Butan, Isobutan und Propan. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** November 2011

Bezeichnung des Arzneimittels: Budo-San 3 mg-Kapseln. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 magensaftresistente Kapsel enthält 3 mg Budesonid. Sonstige Bestandteile: 12 mg Lactose-Monohydrat und 240 mg Saccharose. **Anwendungsgebiete:** – Zur Einleitung und Erhaltung der Remission bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Schüben des Morbus Crohn mit Befall des terminalen Ileum und/oder des Colons ascendens – Kollagene Colitis. **HINWEISE:** Bei Patienten, die an einem Morbus-Crohn-Befall des oberen Gastrointestinaltrakts leiden, erscheint eine Therapie mit Budo-San nicht zweckmäßig. Bei Patienten, bei denen Krankheitssymptome außerhalb des Darmes (extraintestinal), z. B. an Haut, Augen oder Gelenken auftreten, ist eine Wirkung von Budo-San auf diese Krankheitssymptome aufgrund seiner lokalen Wirkung nicht zu erwarten. **Gegenanzeigen:** Budo-San darf nicht angewendet werden bei – Überempfindlichkeit gegen Budesonid oder einen der sonstigen Bestandteile – lokalen Infekten des Darmes (Bakterien, Pilze, Amöben, Viren) – Systemmykosen, schwerwiegenden bakteriellen und viralen Allgemeininfektionen – Leberzirrhose und Zeichen einer portalen Hypertension, z. B. im Spätstadium einer primär biliären Zirrhose. **HINWEISE:** Bei schweren Leberfunktionsstörungen kommt es unter der Behandlung mit Budo-San, ähnlich wie unter der Behandlung mit anderen Glukokortikoiden, zu einer reduzierten Eliminationsrate und zu einer Zunahme der systemischen Verfügbarkeit, daher sind diese Patienten von einer Behandlung mit Budesonid auszuschließen. Budo-San kann die Ansprechbarkeit der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse auf Stress herabsetzen. Aus diesem Grund sollte z. B. bei Operationen oder ähnlichen Stresssituationen die gleichzeitige Gabe eines systemisch wirksamen Glukokortikoids erfolgen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiinflammatorisches Darmtherapeutikum ATC-Code: A07EA06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Saccharose, Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Povidon, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer, Ammoniummethacrylat-Copolymer, Triethylcitrat, Talk, Gelatine, Erythrosin (E127), Titandioxid (E171), Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172), gereinigtes Wasser. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Juli 2009

Bezeichnung des Arzneimittels: Endofalk Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Beutel enthält: Kaliumchlorid 0,185 g, Natriumchlorid 1,400 g, Natriumhydrogencarbonat 0,715 g, Macrogol 3350 52,500 g. 1 Liter zubereitete Lösung enthält: Kaliumchlorid 0,370 g, Natriumchlorid 2,800 g, Natriumhydrogencarbonat 1,430 g, Macrogol 3350 105 g. 1 Liter zubereitete Lösung entspricht: Kalium 5 mmol/l, Natrium 65 mmol/l, Chlorid 53 mmol/l, Hydrogencarbonat 17 mmol/l, Macrogol 3350 31 mmol/l. **Anwendungsgebiete:** Darmentleerung vor einer Koloskopie. **Gegenanzeigen:** Ileus und Verdacht auf Ileus, gastrointestinale Obstruktion oder Perforation, Gefahr der gastrointestinalen Perforation, hochfluoride Colitis, toxisches Megakolon, Entleerungsstörungen des Magens, Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Macrogole oder einen der sonstigen Bestandteile. Bewusstlosen oder bewusstseinsgestörten Patienten, solchen mit allgemeiner Schwäche und Patienten mit Neigung zur Aspiration oder Regurgitation, sowie gestörtem Schluckreflex darf Endofalk nicht verabreicht werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Osmotisch wirksame Laxantien, Macrogol, Kombinationen; ATC-Code: A06AD65. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Saccharin Natrium, Orangen- und Passionsfruchtaroma, Siliciumdioxid. **Inhaber der Zulassung:** Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstr. 5, 79108 Freiburg, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Mai 2011

Bezeichnung des Arzneimittels: Mesagran 1000 mg magensaftresistentes Retardgranulat. Mesagran 1500 mg magensaftresistentes Retardgranulat. Mesagran 3000 mg magensaftresistentes Retardgranulat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder Beutel Mesagran 1000 mg enthält 1000 mg Mesalazin. Jeder Beutel Mesagran 1500 mg enthält 1500 mg Mesalazin. Jeder Beutel Mesagran 3000 mg enthält 3000 mg Mesalazin. **Sonstige Bestandteile:** 1 Beutel Mesagran 1000 mg enthält 2,0 mg Aspartam. 1 Beutel Mesagran 1500 mg enthält 3,0 mg Aspartam. 1 Beutel Mesagran 3000 mg enthält 6,0 mg Aspartam. **Anwendungsgebiete:** Zur Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa. **Gegenanzeigen:** Mesagran darf nicht angewendet werden bei – Überempfindlichkeit gegen Salicylsäure oder einen der sonstigen Bestandteile – schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel. ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Aspartam (E951), Carmellose-Natrium, Citronensäure wasserfrei, Siliciumdioxid hochdispers, Hypromellose, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Eudragit L 100), Methylcellulose, Cellulose mikrokristallin, Polyacrylat-Dispersion 40% (Eudragit NE 40 D; enthält 2% Nonoxinol 100), Povidon K 25, Simeticon, Sorbinsäure, Talkum, Titandioxid (E171), Triethylcitrat, Vanille-Custard-Aroma (enthält Propylenglycol). **Inhaber der Zulassung:** Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstr. 5, 79108 Freiburg, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Juni 2011

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 500 mg-Zäpfchen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Zäpfchen enthält 500 mg Mesalazin (5-Aminosalicylsäure; 5-ASA). **Anwendungsgebiete:** Zur Anwendung bei Erwachsenen: Akuttherapie chronischer Entzündungen des Dickdarms (Colitis ulcerosa, chronische unspezifische Colitis) und des Enddarms (Proctosigmoiditis, hämorrhagische Proctitis). **Gegenanzeigen:** Salofalk® 500 mg-Zäpfchen dürfen nicht angewendet werden bei: – vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Mesalazin, Salicylsäure, deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile – schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiinflammatorisches Darmtherapeutikum, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel. ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Hartfett, Docusat-Natrium, Cetylalkohol. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Jänner 2012

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 1000 mg-Zäpfchen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Zäpfchen enthält 1000 mg Mesalazin. **Anwendungsgebiete:** Akutbehandlung einer leichten bis mittelschweren Colitis ulcerosa, die auf das Rektum beschränkt ist (ulcerative Proktitis). **Gegenanzeigen:** Salofalk 1000 mg-Zäpfchen dürfen nicht angewendet werden bei Patienten mit: – bekannter Überempfindlichkeit gegen Salicylate oder dem sonstigen Bestandteil – schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel, ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Hartfett. **Inhaber der Zulassung:** Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstr. 5, 79108 Freiburg, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** April 2010

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 500 mg-Filtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filtablette enthält 500 mg Mesalazin (5-Aminosalicylsäure; 5-ASA). Sonstige Bestandteile: 48 mg Natrium. **Anwendungsgebiete:** Zur Anwendung bei Erwachsenen, Kindern ab 6 Jahren und Jugendlichen: – Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa – Akutbehandlung des Morbus Crohn. **Gegenanzeigen:** Salofalk® 500 mg-Filtabletten dürfen nicht eingenommen werden bei: – vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Mesalazin, Salicylsäure, deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile – schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiinflammatorisches Darmtherapeutikum, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel. ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumcarbonat, Glycin, Povidon, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Siliciumdioxid, Calciumstearat, Hypromellose, Eudragit E und L, Talkum, Macrogol 6000, Titandioxid (E 171), Eisenoxidgelb (E 172). **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Jänner 2012

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 4 g-Klysmen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Klysma zu 60 g (58,32 ml) enthält 4 g Mesalazin (5-Aminosalicylsäure; 5-ASA). **Anwendungsgebiete:** Zur Anwendung bei Erwachsenen: Therapie des akuten Schubs bei chronischen Entzündungen des Dickdarms (Colitis ulcerosa, chronische unspezifische Colitis) und des Enddarms (Proctosigmoiditis, hämorrhagische Proctitis). **Gegenanzeigen:** Salofalk®-Klysmen dürfen nicht angewendet werden bei: – vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Mesalazin, Salicylsäure, deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile (z. B. Benzoate, Sulfite) – schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen – Bronchialasthmatikern, da eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Sulfite möglich ist. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiinflammatorisches Darmtherapeutikum, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel; ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** 60 mg Natriumbenzoat (E 211) und 280,8 mg Kaliumdisulfite (E 224, entsprechend 160 mg SO₂) als Konservierungsmittel, Kaliumacetat, Xanthangummi, Carbomer, Dinatrium edetat, gereinigtes Wasser. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Jänner 2012

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 1 g/Sprühstoß Rektalschaum. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Sprühstoß enthält 1,0 g Mesalazin. Sonstige Bestandteile: Cetylstearylalkohol, Propylenglycol und Natriummetabisulfite. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von leichter aktiver Colitis ulcerosa des Sigmoids und Rektums. **Gegenanzeigen:** Salofalk Rektalschaum darf nicht angewendet werden bei: – vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Salicylsäure, deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile – schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen – bestehendem Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni – hämorrhagischer Diathese. **Vorsicht:** Salofalk Rektalschaum sollte bei Asthmatikern mit Vorsicht eingesetzt werden, da das im Schaum enthaltene Sulfite Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen kann. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel. ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummetabisulfite (E223), Cetylstearylalkohol, Polysorbat 60, Natriumedetat, Propylenglycol, Treibgase: Propan, Butan, Isobutan. **Inhaber der Zulassung:** Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstr. 5, Postfach 6529, 79108 Freiburg, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** November 2010

Bezeichnung des Arzneimittels: Ursafalk-Kapseln / Ursafalk-orale Suspension. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** **Ursafalk-Kapseln:** 1 Hartkapsel enthält 250 mg Ursodeoxycholsäure. **Ursafalk-orale Suspension:** 5 ml (entsprechend 1 Messlöffel) enthalten 250 mg Ursodeoxycholsäure. Sonstige Bestandteile: Natrium: 5 ml Suspension enthält 0,50 mmol (11,39 mg) Natrium. **Anwendungsgebiete:** – Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen der Gallenblase. Die Gallensteine dürfen auf dem Röntgenbild keine Schatten geben und sollten nicht größer als 15 mm im Durchmesser sein, und die Gallenblase muss trotz Gallenstein(en) funktionsfähig sein. Symptomatische Behandlung der primär biliären Zirrhose, solange keine dekompensierte Leberzirrhose vorliegt. **Gegenanzeigen:** Ursafalk-Kapseln / Ursafalk-orale Suspension sollten/soll nicht angewendet werden bei Patienten mit: – akuten Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege – Verschluss der Gallenwege (Choledochus- oder Zystikusverschluss) – häufiges Auftreten von Gallenkoliken – röntgendichten, kalzifizierten Gallensteinen – eingeschränkte Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase – Überempfindlichkeit gegenüber Gallensäuren oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gallentherapie, ATC-Code: A05AA02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Ursafalk-Kapseln:** Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid (E-171), Natriumdecylsulfat, gereinigtes Wasser. **Ursafalk-orale Suspension:** Benzoesäure (E-210), gereinigtes Wasser, Xylitol, Glycerol, Mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, Propylenglycol, Natriumcitrat, Natriumcyclamat, Citronensäure, Natriumchlorid, Zitronenaroma. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Dezember 2010

50 75 100

IMMUNOPRIN

Azathioprin

50
mg

NEU

75
mg

NEU

100
mg

Jetzt mit neuen Darreichungsformen zur
besseren Patienten-Compliance¹



Fachkurzinformation siehe Seite 39

Immunoprin
50 mg, 75 mg, 100 mg

SIGNATIS[®]pharma
office@signatispharma.com www.signatispharma.com

¹) Interventions to Enhance Medication Adherence in Chronic Medical Conditions" Arch Intern Med/Vol 67, Mar 26, 2007