

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Seltene Neoplasien im Gastrointestinaltrakt

H. Steinle

Ernährung beim Reizdarmsyndrom

R. Meier

Pathophysiologie der portalen Hypertension als Voraussetzung innovativer Therapien

T. Reiberger

Aktuelle Bilder

Für Sie gelesen

Für Sie zusammengefasst

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at



ÖGGH

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

50 75 100 IMMUNOPRIN

Azathioprin

50
mg

NEU

75
mg

NEU

100
mg

Jetzt mit neuen Darreichungsformen zur
besseren Patienten-Compliance¹

Fachkurzinformation siehe Seite 18

Immunoprin
50 mg, 75 mg, 100 mg

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

Inhalt

Editorial	5
M. Peck-Radosavljevic	
Seltene Neoplasien im Gastrointestinaltrakt	7
H. Steinle	
Ernährung beim Reizdarmsyndrom	20
R. Meier	
Pathophysiologie der portalen Hypertension als Voraussetzung innovativer Therapien	28
T. Reiberger	
Aktuelle Bilder	
IPMT vom kombinierten Typ mit maligner Entartung	34
W. Schima	
Für Sie gelesen	36
Für Sie zusammengefasst	37
Pharma-News	41
Impressum	41
Titelbild: Granularzelltumor im Ösophagus. Aus: H. Steinle, Seltene Neoplasien im Gastrointestinaltrakt, S. 12, Abb. 3.	

Softlink A10576

Interferon Aszites Hepatitis C Thrombopenie head to head
 Hepatitis B **Diskussion** Ribavirin Hepatom Dekompensation
 carvedilol TIPS Enzephalopathie Virushepatitis Boceprevir
 MELD Lebertransplantation **Fallbericht** Ösophagusvarizen
 Leberzirrhose **interaktiv** state of the art Child Pugh Score
 Sofosbuvir Studien Tenofovir **praxisnah** Spontan bakterielle
 Peritonitis Telaprevir Prophylaxe Entecavir Hepatorenale
 Syndrom Sorafenib Genotyp **focus hepatologie 2012**

Freitag, 5. Oktober 2012 - Schloss Schönbrunn Tagungszentrum
www.focushepatologie.at

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 47, 48

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

In den Händen halten Sie die zweite Ausgabe des *Journals für gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen* aus dem Jahr 2012.

In dieser Ausgabe finden Sie eine interessante Zusammenstellung über seltene gastrointestinale Tumoren, welche abgesehen von GIST und NET nicht unbedingt in unserer täglichen Praxis anzutreffen sind. Dennoch ist es nicht unwichtig, von deren Existenz zu wissen und deren Wertigkeit einordnen zu können.

Weiters finden Sie einen sehr interessanten und zeitgemäßen Beitrag über die Kontrolle der Ernährung beim Reizdarmsyndrom. Bedingt durch die Erkenntnis, dass das bakterielle Mikrobiom im Darm vermutlich eine nicht unwichtige Rolle bei Patienten mit Reizdarmsyndrom spielt und dass die Ernährung die Zusammensetzung dieses Mikrobioms durchaus beeinflussen kann, ist dieses bis dato vorwiegend empirisch bearbeitete Thema derzeit auch Gegenstand intensiver mikrobiologisch-molekularbiologischer Forschungstätigkeit.

Zudem finden Sie einen interessanten Beitrag über pathophysiologisch orientierte innovative Therapien der portalen Hypertension, welche die Therapie der PH in der Zukunft maßgeblich beeinflussen könnten.

Ich hoffe, dass wir auch diesmal einige interessante Beiträge für Sie auswählen konnten.

Mit freundlichen Grüßen,

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



Herausgeber: Markus Peck-Radosavljevic, Wien

Redaktion:

Arnulf Ferlitsch, Wien
(Associate Editor)

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. Gschwanter, 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

Des Kaisers neue Kleider

neu



Fachkurzinformation siehe Seite 51

DurotIV[®]

Esomeprazol

Das Original-Esomeprazol zum Generikapreis

DurotIV[®] 20/40 mg - magensaftresistente Tabletten **7/14/30 Stück** – greenbox



Hergestellt in
Fieberbrunn/Tirol

 **Gebro Pharma**

Seltene Neoplasien im Gastrointestinaltrakt

H. Steinle

Kurzfassung: Die seltenen Neoplasien des Gastrointestinal- (GI-) Trakts werden in erster Linie von den subepithelialen Neoplasien (SEN) repräsentiert. Hierbei handelt es sich um ganz unterschiedliche Entitäten mit benignem bis zu hochmalignem Verhalten. Die SEN und insbesondere die neuroendokrinen Tumoren (NET) werden immer häufiger entdeckt. Die exakte Diagnose und gute Kenntnisse der unterschiedlichen SEN sind Voraussetzung für eine optimale Behandlung. Das biologische Verhalten der Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) wird vor allem durch Lokalisation, Größe und Mitoserate bestimmt. Die Mutationsanalyse gewinnt darüber hinaus zunehmend an therapeutischer Bedeutung. Die systemische Therapie wurde durch den Tyrosinkinasehemmer Imatinib revolutioniert. NETs zeigen ebenfalls ein sehr unterschiedliches biologisches Verhalten. Lokalisation, Grading, Größe, Metastasierung und eine eventuelle hor-

monelle Aktivität sind wichtige Determinanten für das weitere Management. Die Chirurgie ist bei der NET-Behandlung von zentraler Bedeutung. Im palliativen Setting stehen weitere, unterschiedliche therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Diese sollten unter besonderer Berücksichtigung der biologischen Eigenschaften der NETs und Studienlage zur Anwendung kommen.

Stichwörter: seltene Neoplasien, subepitheliale Neoplasie, Gastrointestinaltrakt, GIST, NET, Karzinoide, Granularzelltumor, Leiomyom, Leiomyosarkom

Abstract: Rare Neoplasms of the Gastrointestinal Tract. Rare neoplasms of the gastrointestinal tract are represented by subepithelial neoplasms (SEN). SEN include a diverse array from benign to malignant lesions. The incidence of SEN, especially of neuroendocrine tumors (NETs), is rising. The proper diagnosis and an ex-

cellent command of SEN are crucial for effective therapy. Location, size, and mitotic rate of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) predict their biological behavior. Mutation analysis gains influence. Systemic therapy was revolutionised by the tyrosine-kinase inhibitor, imatinib. NETs show a highly variable biological behavior. Their management depends on the location, size, grading, metastasis, and functional activity. Surgery plays the key role in the treatment. In the palliative setting, there are different treatment options. These should be used according to the study data and biological features of the NETs. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (2): 7–18.**

Key words: subepithelial neoplasms, rare neoplasms, gastrointestinal tract, GIST, NET, carcinoma, granular cell tumor, leiomyoma, leiomyosarcoma

■ Einleitung

Die epithelialen Neoplasien des Gastrointestinal- (GI-) Trakts sind häufig und seit vielen Jahren im Fokus der ärztlichen Tätigkeit. Die Neoplasien, die aus den subepithelialen Schichten ihren Ausgang nehmen, sind dagegen seltener. Sie bereiten aber dennoch häufig differenzialdiagnostische und therapeutische Schwierigkeiten. Die immer besser werdende Schnittbild- und Endoskopiertechnik gepaart mit einer zunehmenden Aufmerksamkeit für subepitheliale Neoplasien (SEN) führt dazu, dass diese vermeintlich seltenen Neoplasien in den vergangenen Jahren eine deutliche Zunahme erfahren haben. Da es sich bei den SEN um äußerst unterschiedliche Entitäten handelt, welche die gesamte Bandbreite von benignen bis zu hochmalignen Neoplasien abdecken, sind die exakte Diagnose sowie fundierte Kenntnisse über die unterschiedlichen Entitäten wesentliche Basis für die weitere Behandlung. Die Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und die Neuroendokrinen Tumoren (NET) sind die beiden Neoplasien, welche aufgrund ihrer zunehmenden Häufigkeit und ihres biologischen Verhaltens aus der Gruppe der SEN herausstechen und im Folgenden besondere Aufmerksamkeit bekommen.

■ Von der subepithelialen Raumforderung zur Diagnose

Submuköse Raumforderungen, heute korrekterweise als subepitheliale Raumforderungen bezeichnet, sind Läsionen, welche

mit normaler Mukosa überzogen sind und allenfalls an der Oberfläche inflammatorische oder ulzeröse Defekte aufweisen können. Sie werden oft zufällig bei einer Endoskopie oder CT/MRT gefunden. Die Größe der Raumforderungen reicht von wenigen Millimetern bis hin zu 20–30 cm. In Abhängigkeit von Größe und Dignität bleiben sie asymptomatisch, können unspezifische Beschwerden, Blutungen oder auch hormonelle Syndrome auslösen. Bei den subepithelialen Raumforderungen kann es sich um intramurale, aber auch um extramurale Tumoren oder Impressionen durch anliegende Organe handeln. Diese Unterscheidung lässt sich zuverlässig mit der Endosonographie (EUS), sofern zugänglich, treffen. Die rein endoskopische Beurteilung ist hierbei meist nicht ausreichend [1, 2]. Intramurale Raumforderungen werden ihrerseits von einer Vielzahl unterschiedlicher neoplastischer und nicht-neoplastischer Läsionen repräsentiert. Tabelle 1 illustriert deren unterschiedliche Häufigkeit im oberen GI-Trakt [3]. Ein beträchtlicher Anteil der SEN wird von malignen oder potenziell malignen Entitäten gestellt [4]. Die Unterscheidung zwischen benignen und (potenziell) malignen SEN kann in der Regel durch das endoskopische Bild nicht vorgenommen werden. Falls die zu untersuchende Läsion mit dem Echoendoskop erreichbar ist, kann hiermit die Läsion meist einer bestimmten GI-Schicht zugeordnet und darüber hinaus durch weitere Merkmale (Echogenität, Infiltration, Ränder, Perfusion, Größe etc.) die Differenzialdiagnose eingeschränkt werden. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die subepithelialen Raumforderungen und ihre Zuordnung zu den Schichten des GI-Traktes [5, 6]. Eine sichere Diagnose kann aber mit der EUS in der Mehrheit der Fälle nicht gestellt werden [1, 7, 8]. Diese ist in der Regel nur histologisch zu erbringen. Leider ist die endoskopische Biopsie mehrheitlich nicht diagnostisch, insbesondere wenn die Läsion wie so häufig jenseits der zweiten Schicht, der Muscularis mucosa, lokalisiert ist. Ob und auf welche Art eine histologische Diagnosesicherung angestrebt wird, muss je nach endoskopischem/endosonographischem Befund und möglicher Relevanz

Eingelangt am 20. Oktober 2011; angenommen am 11. Januar 2012; Pre-Publishing Online am 28. Februar 2012

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie und Hepatologie), Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. med. Hartmut Steinle, Universitätsklinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie und Hepatologie), Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: hartmut.steinle@uki.at

Tabelle 1: Verteilung der subepithelialen Läsionen nach Lokalisation im oberen Gastrointestinaltrakt. Mod. nach [3].

Ösophagus	Magen	Duodenum
Häufig		
Leiomyom Varizen Granularzelltumor Duplikationszyste Lipom	GIST Malignes Lymphom Heterotopes Pankreas NET Lipom Leiomyom	Leiomyom GIST Brunneriom NET Lipom Lymphangiom Malignes Lymphom
Selten		
Squamöses Papillom Fibrovaskulärer Polyp Fibrom Neurofibrom Hämangiom GIST Schwannom	Granularzelltumor Fibrovaskulärer Polyp Schwannom Intramurale Metastase Duplikationszyste Gastritis cystica Lymphangiom	Fibrovaskulärer Polyp Granularzelltumor Duplikationszyste Heterotopes Pankreas

GIST: Gastrointestinaler Stromatumor, NET: Neuroendokriner Tumor
fett: Neoplastische Läsionen; Normal: Nicht-neoplastische Läsionen

für den Patienten individuell entschieden werden. Falls es sich bei einem grundsätzlich operablen Patienten um eine echoarme Läsion in der Submukosa oder Muscularis propria handelt, ist eine Diagnosesicherung dringend empfohlen, da die Differenzialdiagnose eine maligne Läsion wahrscheinlicher macht. Eine endosonographisch gezielte Feinnadelpunktion ist hierbei eine risikoarme und mithilfe der Immunhistologie/-zytologie eine mit Erfolg eingesetzte Methode. Das Vorgehen bei sehr kleinen (< 1 cm) Läsionen ist kontroversiell. Hier kann in Abhängigkeit der Lokalisation und Risikostratifizierung auch z. B. eine überwachende Strategie gewählt werden. Bei sehr großen und/oder symptomatischen Raumforderungen, bei denen die Indikation zur operativen Resektion ohnehin besteht, ist eine präoperative Diagnosesicherung nicht zwingend notwendig [5].

Epidemiologie

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei den SEN um relativ seltene, oft asymptomatische Neoplasien handelt und diese v. a. bei geringer Größe im Zuge der Endoskopie oder der Schnittbilduntersuchung nicht erkannt werden, mangelt es an zuverlässigen epidemiologischen Daten. Autopsiestudien sind ebenfalls rar. Registerdaten (z. B. SEER-Datenbank) bilden oft nur die klinisch manifesten oder malignen SEN ab. Darüber hinaus

konnten z. B. die GISTs erst 1998 mithilfe der Immunhistochemie eindeutig definiert werden und die Daten aus früheren Jahren sind folglich mit Vorsicht zu betrachten.

Eine retrospektive Studie für den oberen GI-Trakt erfasste über 15.000 Endoskopien. Hierbei wurde bei ca. 1/300 Endoskopien eine submukosale Läsion beschrieben [9]. Die wirkliche Prävalenz wird aber deutlich höher liegen. So zeigte eine histopathologische Studie (276 Autopsien und 66 OP-Präparate) meist sehr kleine Leiomyome in 8 % der Fälle [10]. Rezente histopathologische Daten aus Japan und Deutschland untermauern die hohe Prävalenz von kleinen, klinisch stummen Leiomyomen und GISTs im distalen Ösophagus bzw. proximalen Magen [11–13]. Zusammen mit den NETs repräsentieren diese beiden Neoplasien die häufigsten SEN. Deren Verteilung im GI-Trakt ist dabei sehr unterschiedlich.

Leiomyome und Leiomyosarkome

Bei kritischer Betrachtung der Publikationen über Leiomyome und insbesondere Leiomyosarkome ist festzustellen, dass die Daten zu Epidemiologie, Verteilung im GI-Trakt und biologischem Verhalten mit Vorsicht zu genießen sind. Hierfür ist in erster Linie der Umstand verantwortlich, dass GISTs erst ab 1998 mit der Immunhistochemie eindeutig von Leiomyomen und Leiomyosarkomen abgegrenzt werden konnten. Die Mehrzahl der Publikationen basiert auf älteren Fallserien ohne Immunhistochemie. Hier ist begründet davon auszugehen, dass diese Studienergebnisse durch einen beträchtlichen Anteil von GISTs beeinflusst wurden.

Eine Arbeit von Miettinen zeigte, dass von 1869 resezierten Magentumoren, welche ursprünglich als Leiomyome, Leiomyosarkome und Stroma-/glattemuskuläre Tumoren unsicherer Dignität klassifiziert wurden, nach (immun-) histochemischer Reevaluierung 1765 (94 %) eindeutig als GISTs entlarvt werden konnten [14].

Aktuell geht man davon aus, dass Leiomyome fast immer benigne sind [15]. Sie bestehen aus einem Geflecht glatter Muskelzellen, welche zur Umgebung scharf abgegrenzt sind. Die Mitoserate ist meist sehr niedrig. Leiomyome werden in erster Linie im (distalen) Ösophagus gefunden und repräsentieren in dieser Lokalisation die Mehrzahl der SEN. Im übrigen GI-Trakt sind sie weit seltener beschrieben [3]. Die meisten Leiomyome sind klein, folglich asymptomatisch und werden nur zufällig im Rahmen einer Endoskopie entdeckt. Unspezifische Symp-

Tabelle 2: Subepitheliale Raumforderungen in Bezug zu den Schichten des Gastrointestinaltraktes. Mod. nach [3, 5, 6].

Dignität	Entität	1. Schicht Mucosa	2. Schicht Muscularis mucosa	3. Schicht Submucosa	4. Schicht Muscularis propria	5. Schicht Serosa/Adventitia
Maligne/ potenziell maligne	GIST		(+)	(+)	++	
	NET	(+)	(+)	++	(+)	
	Glomus-Tumor			+	+	
Benigne	Lipom			++		
	Fibrom			++		
	Leiomyom		+		+	
	Granularzelltumor		+	++		
	Heterotopes Pankreas		+	+	(+)	
	Duplikationszyste	(+)	(+)	++	(+)	(+)
	Schwannom			+	+	

GIST: Gastrointestinaler Stromatumor, NET: Neuroendokriner Tumor. ++: sehr häufig; +: häufig; (+): selten

tome wie Dysphagie und retrosternale Beschwerden sind in der Regel erst ab einer Größe von 4,5–5 cm zu erwarten [16]. Endosonographisch imponieren sie zur Umgebung gut abgegrenzt, rund bis oval, homogen echoarm und sind in der Muscularis mucosa oder Muscularis propria (2. und 4. Schicht) lokalisiert. Kalzifikationen können vorkommen.

Obgleich die diagnostizierten Leiomyome aufgrund der endoskopischen bzw. chirurgischen Serien unbestritten zu den selten GI-Neoplasien gehören, zeigen rezente histopathologische Untersuchungen, dass sehr kleine, so genannte „Seedling“-Leiomyome im distalen Ösophagus und ösophagogastralen Übergang sehr häufig und teils multifokal zu sein scheinen [10, 11, 17]. In diesen Studien lag die Prävalenz der einige Millimeter kleinen Leiomyome bei 8–47 %.

Leiomyosarkome sind im Vergleich zu Leiomyomen weit seltener, entstehen wahrscheinlich meist *de novo* und weniger aus ihren benignen Verwandten [18]. Genaue Prävalenz, Verteilung im GI-Trakt und biologisches Verhalten sind nicht ausreichend belegt, da wie bereits erwähnt die wenigen, meist älteren Fallserien keine immunhistochemische Abgrenzung zu GISTs vorsahen. Die insgesamt weit häufigeren GISTs haben diese Ergebnisse bei aller Wahrscheinlichkeit maßgeblich bestimmt. Endosonographisch scheinen Leiomyosarkome im Gegensatz zu Leiomyomen eher echoreich zu sein. Darüber hinaus sollte bei einer Größe > 5–6 cm, bei nekrotischen oder hämorrhagischen Veränderungen und bei einem unscharfen Rand an ein Leiomyosarkom gedacht werden [19]. Vermehrte Atypien und Mitosen sprechen ebenfalls klar gegen ein Leiomyom und für ein Leiomyosarkom. Mit einer Biopsie oder Feinnadelaspiration (FNA) sind gut differenzierte Leiomyosarkome von benignen Leiomyomen aber nur schwierig zu unterscheiden. Diese Unsicherheit und nicht etwa die sehr unwahrscheinliche maligne Transformation eines Leiomyoms zu einem Leiomyosarkom ist Grundlage dafür, dass manche Autoren die Entfernung der vermuteten Leiomyome empfehlen. Bei entsprechenden Voraussetzungen (endoskopisch gut zugänglich, Größe, Läsion in M. mucosa) ist eine endoskopische Resektion mit geringem Risiko durchführbar und scheint sinnvoll. Liegt die Läsion in der M. propria oder ist aus einem anderen Grund nicht gefahrlos endoskopisch entfernbar und wird somit ein chirurgischer Eingriff notwendig, muss sicherlich eine patientenorientierte Risikoabschätzung vorgenommen werden. Bei asymptomatischen Leiomyomen ohne endosonographischen Hinweis auf ein Leiomyosarkom kann in diesem Fall auch eine überwachende Strategie (EUS) gewählt werden. Diese wird nach 6 und 12 Monaten empfohlen, bei stabilem Befund wird das Intervall verlängert. Falls ein Größenwachstum oder suspekte morphologische Veränderungen beobachtet werden oder der Patient symptomatisch wird, besteht die Indikation zur Resektion [15].

Gastrointestinaler Stromatumor

Mesenchymale Tumoren wurden ursprünglich als Tumoren der glatten Muskulatur (Leiomyome, Leiomyosarkome etc.) oder als Tumoren neurogenen Ursprungs (Schwannome) klassifiziert. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten in den 1980er-Jahren, dass viele dieser mesenchymalen Tumoren nicht eindeutig einer dieser beiden Gruppen zuzuordnen waren, und der Begriff des Gastrointestinalen Stromatumors wurde geprägt, ohne dass diese Entität eindeutig zu definieren war

[20]. Dies änderte sich 1998, als entdeckt wurde, dass GISTs den Tyrosinkinaserzeptor KIT (CD117) exprimieren und „Gain-of-function“-Mutationen im c-KIT-Gen aufweisen [21]. Fast gleichzeitig gelangte man zur Erkenntnis, dass die Cajal-Zellen (nicht-neuronale gastrointestinale Schrittmacherzellen) ebenso KIT (CD117) exprimieren [22]. Somit konnten die GISTs zum einen mit der Kombination der Histologie und Immunhistochemie eindeutig definiert und von den anderen mesenchymalen Tumoren abgegrenzt werden. Zum anderen lassen diese Daten den Schluss zu, dass die GISTs wahrscheinlich von den Cajal-Zellen oder von einer multipotenten, intestinalen mesenchymalen Vorläuferzelle abstammen.

Weitere immunhistochemische und genetische Studien konnten zeigen, dass nicht alle GISTs den Tyrosinkinaserzeptor KIT (CD117) exprimieren (ca. 95 %). Die ca. 5 % KIT-negativen können aber aufgrund der Histologie und vor allem durch den Nachweis von „Gain-of-function“-Mutationen den GISTs zugeordnet werden. Bei ca. 80 % aller GISTs kann eine Mutation im c-KIT-Gen nachgewiesen werden. Bei ca. 10 % liegt die aktivierende Mutation im „Platelet-derived growth factor receptor alpha“- (PDGFRA-) Gen, weitere 10 % weisen weder eine Mutation im c-KIT- noch im PDGFRA-Gen auf und werden als so genannter Wildtyp bezeichnet. Diese genetischen Wildtyp-GISTs exprimieren immunhistochemisch in der Regel dennoch KIT (CD117).

Es ist zu beachten, dass eine Mutation im c-KIT-Gen nicht die Expressierung von KIT (CD117) verursacht, sondern zu einer ligandenunabhängigen Daueraktivierung des Tyrosinkinaserzeptors führt. Bei den GISTs, welche immunhistochemisch KIT (CD117) nicht oder nur schwach exprimieren, kann meist eine Mutation im PDGFRA-Gen gefunden werden [23].

Die Mutation im c-KIT-Gen liegt meist im Exon 11 (65–70 %), seltener im Exon 9 (ca. 10 %) und sehr selten im Exon 17, 13 oder 8. Die Mutationen im PDGFRA betreffen in erster Linie das Exon 18, seltener Exon 14 und 12 [24, 25] (Abb. 1). Die Kenntnis der zugrunde liegenden Mutation erlaubt zum einen eine gewisse prognostische Beurteilung und zum anderen, das

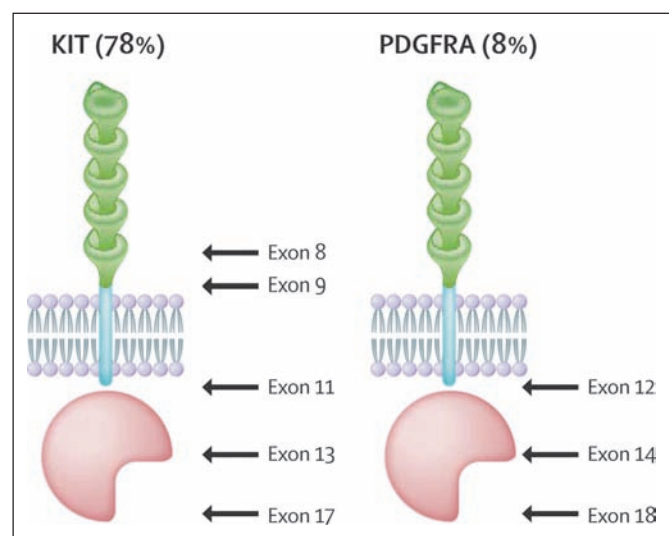


Abbildung 1: Onkogene GIST-Mutationen im c-KIT- und PDGFRA-Gen. Reprinted from [25] [The Lancet, vol 369, Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour, 1731–41, © 2007], with permission from Elsevier.

Ansprechen auf die Tyrosinkinaseinhibitor- (TKI-) Therapie abzuschätzen.

Epidemiologie, Lokalisation, Morphologie und Symptome

Heute wissen wir, dass GISTs die häufigsten mesenchymalen Tumoren des GI-Traktes sind. Die Inzidenz der gefundenen GISTs liegt bei ca. 1,5/100.000, die Prävalenz bei ca. 12,9/100.000 [26]. GISTs kommen am häufigsten im Magen (39–70 %) und Dünndarm (20–35 %) vor. Seltener werden sie im Kolon und Rektum (5–15 %) sowie im Ösophagus (5 %) beschrieben. Die Häufigkeit unentdeckter winziger (< 5–10 mm) GISTs scheint insbesondere im proximalen Magen weitaus höher. Die bereits erwähnten histopathologischen und autopsischen Studien fanden hier in 10–35 % so genannte „minute GIST“-/„GIST-Tumorlets“ [11, 13, 25]. Diese GIST-Tumorlets weisen interessanterweise vergleichbare KIT- (CD117-) Expressierungen und auch „Gain-of-function“-Mutationen wie die größeren, oft malignen GISTs auf. Deshalb besteht aktuell die Hypothese, dass zur primären Mutation, welche die onkogene Daueraktivierung des Tyrosinkinase-Rezeptors zur Folge hat, weitere zytogenetische Aberrationen hinzutreten müssen, um letztendlich zum klinisch manifesten malignen GIST zu führen [12].

Endosonographisch zeigen sich GISTs typischerweise echoarm, sie können aber eine heterogene Echotextur mit zystischen und echoreichen Foci aufweisen. Meist lässt sich eine Verbindung zur M. propria (4. Schicht) darstellen, deutlich seltener zur M. mucosa (2. Schicht) (Abb. 2). Gelegentlich scheinen sie auch in der Submukosa (3. Schicht) eingebettet zu sein. Die klinischen Symptome hängen von Lokalisation und Größe ab. Häufig werden Schmerzen oder unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Gewichtsverlust berichtet. Die teils exophytisch wachsenden, oberflächlich ulzerierten GISTs führen nicht selten zu gastrointestinalen und auch intraabdominalen Blutungen.

GISTs treten in überwiegender Mehrheit sporadisch auf und sind in jeder Altersgruppe beschrieben. GISTs bei Patienten < 30 Jahren sind allerdings selten. Das mediane Alter bei Erkrankungsbeginn liegt zwischen 55 und 65 Jahren. In seltenen Fällen kann ein Zusammenhang mit erblichen Erkrankungen (Neurofibromatose Typ 1) bestehen, einzelne familiäre GISTs mit Stammzellmutationen sind ebenso beschrieben. GISTs bei

jüngeren Frauen können zusammen mit Paragangliomen und Chondromen der Lunge auftreten („Carney-Trias“) [27]. Im Kindes- und Jugendalter sind GISTs sehr selten und zeigen typischerweise keine Mutation im c-KIT- oder PDGFRA-Gen. Die nicht-sporadischen GISTs scheinen ein eigenes biologisches Verhalten aufzuweisen [28].

Biologisches Verhalten und Klassifikation

Nachdem die GISTs als Tumorentität definiert werden konnten, glaubte man, dass alle GISTs als maligne einzustufen wären. Der Hintergrund hierfür war, dass man anfangs keine zweifelsfrei benignen GISTs demonstrieren konnte und dass letztendlich eine daueraktivierende onkogene Mutation zugrunde liegt. Die Empfehlung zur Resektion aller GISTs war die Konsequenz. Die häufigen winzigen GIST-Tumorlets im Magen, welche trotz dieser Mutationen keine weitere Wachstumstendenz oder malignes Verhalten aufzuweisen scheinen, sind ein schwerwiegendes Gegenargument. Leider liegen keine Studien vor, welche das biologische Verhalten lokalisierter, nicht-resezierter GISTs sicher aufzeigen könnten. Die Risikoabschätzung wird bislang auf Basis von retrospektiven Untersuchungen resezierter GISTs vorgenommen. Hier zeigte sich, dass Lokalisation, Größe und Mitoserate die wesentlichen Faktoren sind, die die Rezidivwahrscheinlichkeit nach R0-Resektion bestimmen.

Die erste Risikoklassifizierung waren die viel zitierten Fletcher-Kriterien [29], welche sich auf Größe und Mitoserate beschränkten. 2006 wurde die Einteilung nach Miettinen und Lasota veröffentlicht [30], welche zum einen eine höhere Evidenz aufwies und zum anderen den wichtigen Faktor „Lokalisation des GIST“ beinhaltet.

Ein ganz wesentlicher Unterschied zu den Fletcher-Kriterien ist, dass GISTs < 2 cm und < 5 Mitosen/HPF nicht mehr als GIST mit sehr niedrigem Risiko, sondern als benigne eingestuft werden. Die Risikoklassifizierung nach Miettinen und Lasota ist jene, auf die sich die aktuellen Guidelines stützen [31] (Tab. 3).

Eine Tumorrupkt intraabdominal bedeutet automatisch eine Hochrisikosituation und sollte folglich dringlichst sowohl bei Diagnostik als auch in der Therapie vermieden werden. Die Klassifizierung erlaubt die Abschätzung des Rezidivrisikos

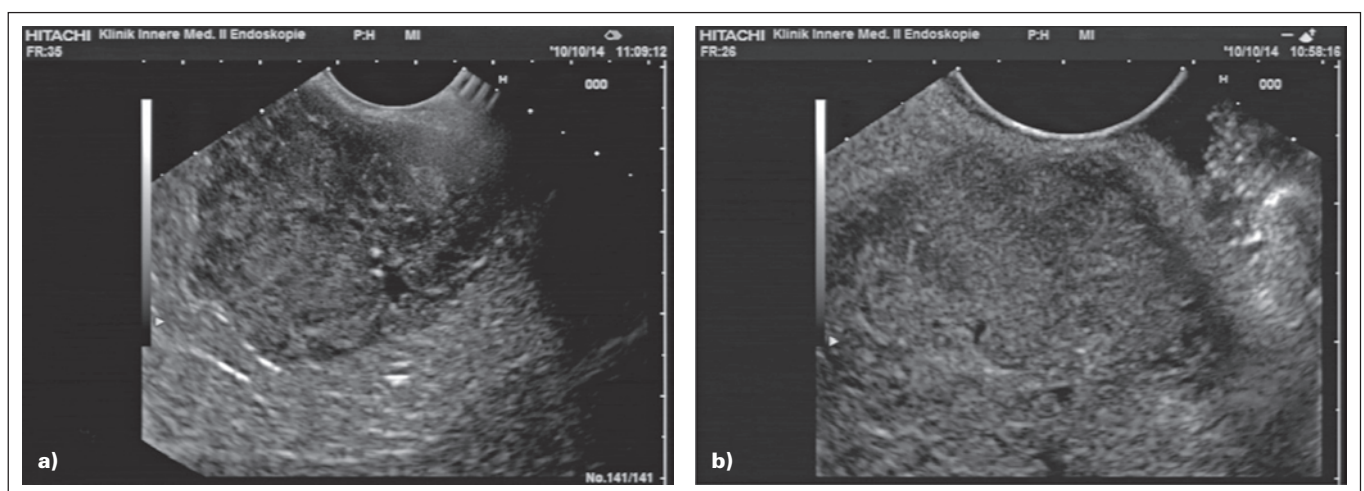


Abbildung 2: (a) Zirkulärer, echoarmer, zirkulärer Tumor des Magens; (b) M.-propria-Kommunikation (Endosonographie).

nach Resektion. Dies stellt die Grundlage für z. B. eine etwaige adjuvante Therapie dar.

Präoperativ ist eine prognostische Risikoabschätzung und Malignitätsbeurteilung dagegen schwierig. Aufgrund der Tatsache, dass auf endoskopisch biotischem Wege der GIST meist nicht zugänglich und die endosonographisch gezielte FNA zwar oft diagnostisch ist, aber unzureichendes Material für eine sichere Mitoseratenauszählung liefert, fehlt diese entscheidende Information. Darüber hinaus liegen, wie bereits erwähnt, keine ausreichenden Daten vor, welche das differenzierte biologische Verhalten *in situ* verbliebener lokalisierter GISTs belegen.

■ Therapie

Chirurgie/Endoskopie

Bei lokalisierten resezierbaren GISTs > 2 cm ist grundsätzlich eine komplette chirurgische Entfernung indiziert. Eine lokoregionäre Lymphknotendissektion oder ein größerer Resektionsrand ist nicht notwendig, da GISTs hämatogen und praktisch nie lymphogen metastasieren und keine relevante peritumoröse Infiltration aufweisen [32]. Falls eine ungünstige Lokalisation des GIST eine ausgedehnte Operation notwendig machen sollte (z. B. totale Gastrektomie, Pankreatikoduodenektomie), muss insbesondere bei betagten oder morbid Patienten der Benefit gegenüber dem OP-Risiko und der operationsbedingten Morbidität abgewogen werden.

Die aktuelle Datenlage erlaubt keine generelle Empfehlung, wie man bei zufällig entdeckten asymptomatischen GISTs < 2 cm vorgehen sollte. Alternativ zur Resektion kann eventuell eine endosonographische Überwachung gewählt werden [33]. Eine kritische individuelle Risiko-Benefit-Abschätzung auch mit Berücksichtigung der psychischen Belastung des Patienten durch eine Überwachungsstrategie ist vorgängig unabdingbar. Bei kleineren GISTs besteht eventuell die Möglichkeit, mit einem endoskopischen geringinvasiven Eingriff die Resektion durchzuführen. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass eine unvollständige Resektion, Perforation oder Tumorrupturn mit intraabdominaler Tumoraussaat unbedingt vermieden werden muss. Die endoskopische Resektion wird folglich kontroversiell beurteilt [34] und sollte erfahrenen Zentren, am besten im Rahmen einer Studie, vorbehalten bleiben.

Bei bereits metastasierten GISTs kann die Chirurgie bei unterschiedlichen Szenarien erwogen werden. Hierzu gehören z. B. Blutungen aus dem Primärtumor, drohende Perforation oder auch eine umschriebene Tumorprogression unter TKI-Therapie, welche meist Folge eines Wirkungsverlustes durch eine fokale sekundäre Mutation ist.

Systemische Therapie

Der Tyrosinkinasehemmer (TKI) Imatinib hat die medikamentöse Therapie der GISTs revolutioniert. In der Prä-Imatinib-Ära war die Prognose des metastasierten GIST schlecht. Das mittlere Überleben betrug im fortgeschrittenen Stadium ca. 18–24 Monate und ließ sich weder mit Chemo- noch mit Strahlentherapie relevant verlängern [35]. Mit Imatinib konnte das Gesamtüberleben auf 51–57 Monate deutlich verbessert werden [36]. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg/Tag. GISTs mit einer c-KIT-Mutation im Exon 9 sollten mit 800 mg/Tag behandelt werden [37]. Komplette Remissionen sind die seltene Ausnahme, partielle Remissionen finden sich bei ca. 50 % der Patienten und eine stabile Erkrankung bei ca. 25 %. Der Erfolg der Imatinib-Therapie hängt in erheblichem Maße von der vorliegenden c-KIT- oder PDGFRA-Mutation ab. Die häufigen GISTs mit c-KIT-Exon11-Mutationen sprechen besser als GISTs mit Exon-9-Mutationen oder mit Wildtyp an. Die bei den PDGFRA-Mutationen relativ häufige Exon-18- (Asp842Val-) Variante ist primär resistent gegen Imatinib.

Ausreichende Plasmaspiegel spielen ebenfalls eine wichtige Rolle für den optimalen Therapieerfolg. Eine generelle Plasmaspiegelkontrolle wird aber in den aktuellen Guidelines nicht empfohlen.

Ungeachtet der primären Mutation ist unter der Imatinib-Therapie nach 1,5–2 Jahren bei der Hälfte der Patienten eine Progression festzustellen [37]. Ursache hierfür sind meist sekundäre c-KIT- oder PDGFRA-Mutationen. Im Falle einer Progression unter Imatinib kann die Dosis auf 800 mg/Tag erhöht oder der Wechsel auf Sunitinib vollzogen werden. Als „Third-line“-Therapie steht eine Reihe von Substanzen mit unterschiedlichen Ansatzpunkten zur Diskussion, welche, falls möglich, im Rahmen klinischer Studien Anwendung finden sollten. In Zukunft ist zu erwarten, dass die im Einzelfall vorliegende primäre Mutation ganz entscheidenden Einfluss auf die gewählte Therapiestrategie hat.

Tabelle 3: GIST: Risikoklassifizierung adaptiert nach Miettinen und Lasota. Nach [30, 31].

Mitoserate	Größe	Magen	Jejunum/Ileum	Duodenum	Rektum
≤ 5/50 HPF	≤ 2 cm	0 %	0 %	0 %	0 %
	> 2 bis ≤ 5 cm	1,9 %	4,3 %	8,3 %	8,5 %
	> 5 bis ≤ 10 cm	3,6 %	24 %	34 % ²	57 % ²
	> 10 cm	10 %	52 %	34 % ²	57 % ²
> 5/50 HPF	≤ 2 cm	0 % ¹	50 % ¹	Keine Daten	54 %
	> 2 bis ≤ 5 cm	16 %	73 %	50 %	52 %
	> 5 bis ≤ 10 cm	55 %	85 %	86 % ²	71 % ²
	> 10 cm	86 %	90 %	86 % ²	71 % ²
Schlüssel	Kein Risiko	Sehr gering	Gering	Moderat	Hoch

Daten basieren auf einem Langzeit-Follow-up von 1055 Magen-, 629 „Small intestinal“- , 144 duodenalen und 111 rektalen GISTs.

GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; HPF: high-power field (ca. 0,2 mm²)

¹kleine Fallzahl; ² kombiniert wegen geringer Fallzahl

Neoadjuvante Therapie

Eine neoadjuvante Therapie mit Imatinib sollte dann erwogen werden, wenn bei lokalisierter Erkrankung zur Entfernung des Primärtumors ein sehr großer Eingriff notwendig wäre und die Aussicht besteht, durch eine Tumorverkleinerung diesen Eingriff deutlich einfacher und mit geringerer Morbidität zu gestalten. Eine vorhergehende Mutationsanalyse scheint auch in diesem Fall hilfreich. Das Therapieansprechen sollte auf jeden Fall frühzeitig kontrolliert werden.

Adjuvante Therapie

Da insbesondere die Hochrisiko-GISTs trotz R0-Resektion sehr häufig rezidivieren, wurde untersucht, ob eine adjuvante Imatinib-Therapie das rezidivfreie (RFS) und gesamte (OS) Überleben positiv beeinflusst. Auf Grundlage der ACOSOG-Z9001-Studie [38], welche mit einer 1-jährigen Imatinib-Therapie bei GISTs > 3 cm einen Vorteil im RFS zeigen konnte, erlangte Imatinib die EMEA-Zulassung für die adjuvante Therapie bei GISTs mit hohem und moderatem Rezidivrisiko. Aktuell wird auf Basis der bislang nur als Abstract veröffentlichten SSGXVIII/AIO-Studie eine Therapiedauer von 3 Jahren bereits als neuer Therapiestandard postuliert. Da bislang nicht veröffentlicht wurde, wie die Patienten insbesondere im kürzeren Therapiearm (1 Jahr) nach Rezidiv behandelt wurden, fehlt für die Beurteilung der Daten eine ganz entscheidende Information und es sollten zum jetzigen Zeitpunkt keine neuen Empfehlungen gemacht werden. Die Vollpublikation wird hoffentlich diese Fragen klären. Zu bedenken ist, dass eine Imatinib-Therapie keine Heilung bringt, nach ca. 2 Jahren aufgrund von Sekundärmutationen oft ihre Wirkung verliert und – nicht zu vergessen – eine kostenintensive und nebenwirkungsbehaftete Therapie ist.

Granularzelltumor (GCT)

Der GCT ist seit der Erstbeschreibung von Abrikossoff im Jahr 1926 als Tumorentität bekannt [39]. In der Literatur findet man zahlreiche Synonyme wie Abrikossoffscher Tumor, Myoblasten-Myom, embryonales Rhabdomyoblastom oder Granularzell-Schwannom. Früher ging man davon aus, dass GCTs von der Muskulatur abstammen. Heute gilt als weitgehend gesichert, dass die GCTs neurogenen Ursprungs sind und von den Schwannschen Zellen ausgehen. GCTs können im gesamten Körper vorkommen, die häufigsten Lokalisationen sind Mund, Haut, Brust und Respirationstrakt. Man schätzt, dass ca. 8 % der GCTs im GI-Trakt und hier vor allem im Ösophagus (ca. 65 %) [40] lokalisiert sind. Die Inzidenz ösophagealer GCTs wird mit ca. 0,033 % beziffert [41] und ist hier nach den Leiomyomen an zweiter Stelle der SEN. Anders als bei den Leiomyomen und GISTs liegt die Inzidenz in histopathologischen/autopsischen Studien nicht höher [42]. Duodenum, Anus, Magen und Kolon sind deutlich seltenere Lokalisationen. Die GCTs liegen fast immer in der Submukosa (3. Schicht), gelegentlich in der M. mucosa. Sie werden meist zufällig im Rahmen einer Endoskopie entdeckt und sind in der Regel kleine asymptomatische subepitheliale Läsionen, welche endoskopisch trotz ihrer gelblich-weißen Färbung nicht zuverlässig von anderen SEN zu unterscheiden sind (Abb. 3). Sie kommen überwiegend solitär vor, gelegentlich aber auch multifokal. Endosonographisch imponieren GCTs glatt-begrenzt und homogen echoarm.

Obgleich GCTs normalerweise benigne sind, wurde insbesondere bei größeren Läsionen eine maligne Transformation be-

schrieben [41]. Maligne GCTs sind in der Regel als Einzelfälle publiziert. Aufgrund der Seltenheit der GCTs kann die Malignitätsrate nur geschätzt werden. In einem Review von insgesamt 183 publizierten GCTs waren 8 (4 %) maligne und diese alle > 4 cm [41]. Es ist zu vermuten, dass maligne eher als benigne GCTs veröffentlicht werden und folglich ein „reporting bias“ mit Überschätzung des wirklichen Malignitätsrisikos vorliegt. Ein Malignitätsverdacht besteht, wenn nach lokaler Entfernung bald ein lokales Rezidiv auftritt, ein rasches Wachstum auf > 4 cm, Nekrosen, Zellatypien oder eine gesteigerte Mitoserate (> 2/10 HPF bei 200× Vergrößerung) zu beobachten sind [43].

Anzumerken ist, dass die Koexistenz von GCTs mit Plattenepithelkarzinomen im Ösophagus oder Bronchial- und Magen-Adenokarzinomen beschrieben ist. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich die Frage nach einer wirklichen Assoziation nicht beantworten, da diesbezüglich keine Untersuchungen vorliegen.

Aktuell liegt keine allseits anerkannte Therapieempfehlung vor. Es kommt eine chirurgische oder endoskopische Resektion, aber auch eine endoskopisch-endosonographische Überwachung in Betracht (1–2× jährlich).

Das Management sollte individuell unter Berücksichtigung des Patienten (Alter, Komorbidität) und des vorliegenden GCTs (Lokalisation, Größe, Histologie, Entfernbarkeit) erfolgen. Ein kleiner, nicht suspekter GCT, welcher aufgrund der Lokalisation nicht gefahrlos endoskopisch entfernbar ist, aber leicht endosonographisch überwacht werden kann, qualifiziert in erster Linie für eine Überwachungsstrategie. Bei einem jungen Patienten und risikoarmer endoskopischer Resektabilität ist ein dementsprechender Eingriff anzuraten. Ein GCT im Kolon ist schwieriger und für den Patienten unangenehmer zu überwachen. Hier wäre eine primäre Resektion per (minimalinvasiver) Chirurgie oder Endoskopie zu favorisieren [44].

Neuroendokriner Tumor (NET)

NETs des GI-Traktes nehmen ihren Ursprung in dem diffusen neuroendokrinen Zellsystem der Magen-Darm-Wand. Dieses Zellsystem reguliert durch autokrine, parakrine oder endokrine Sekretion wichtige Funktionen des GI-Traktes. Da die NETs zwar nicht wie früher angenommen aus der embryonalen Neuralleiste hervorgehen, aber eine gewisse Ähnlichkeit zu neuro-

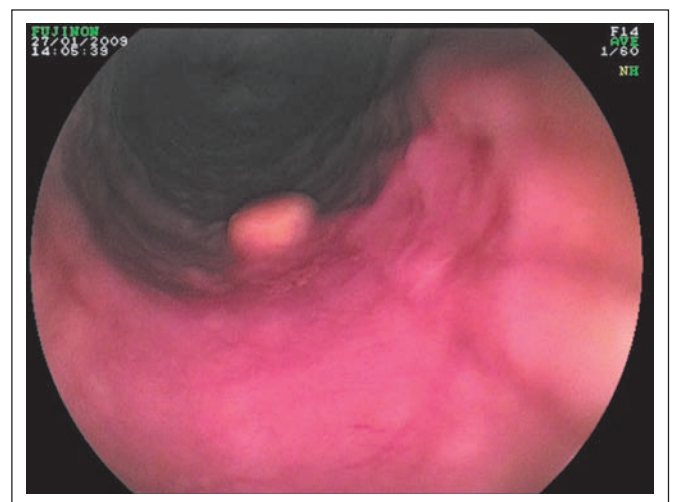


Abbildung 3: Granularzelltumor im Ösophagus.

nenalen Zellen mit Expression von Synaptophysin oder Chromogranin A aufweisen, wurde der Terminus „neuroendokrin“ nicht in „endokrin“ korrigiert [45].

Zusammen mit den pankreatischen NETs werden sie als Gastroenteropankreatische NETs (GEP-NETs) zusammengefasst und von NETs anderer Lokalisation unterschieden.

Die Terminologie der NETs war in den vergangenen Jahrzehnten von dem Versuch geprägt, die biologische Vielfalt dieser Neoplasien adäquat abzubilden. Oberndorfer beschrieb 1907 Tumoren im Ileum, welche sich im Vergleich zu den Karzinomen des GI-Traktes relativ gutartig verhielten, und begründete den Begriff des Karzinoids. Dieser Begriff wird bis heute noch als Synonym für bestimmte NETs benutzt. Als Karzinomide werden z. B. in der aktuellen WHO-Klassifikation gut differenzierte NETs der Lunge bezeichnet [46], manche benutzen diesen Terminus für alle (gut differenzierten) NETs des GI-Traktes, andere nur für NETs mit Karzinoid-Syndrom. Hier besteht folglich eine ganz erhebliche begriffliche Unschärfe, sodass für die Zukunft zu wünschen wäre, dass weniger von Karzinoiden gesprochen, sondern die aktuelle Klassifikation und Terminologie der NETs angewendet wird. Dies ist Basis für eine differenzierte Therapie von NETs unterschiedlicher Lokalisation und Malignität.

Die aktuelle ENETS- und WHO-Nomenklatur ist in Tabelle 4 aufgeführt. Die GEP-NETs werden folglich anhand der biologischen Aggressivität (Grading) als Neuroendokrine Tumoren/Neoplasmen oder Neuroendokrine Karzinome (NEK) bezeichnet. Für das Grading wird die Proliferationsrate herangezogen (Tab. 5). Diese kann mit der Mitoserate oder auch mit dem Ki67-Index angegeben werden, wobei in Europa Ki67 favorisiert wird.

Für die Abschätzung des biologischen Verhaltens und die Prognose ist das Grading ganz entscheidend [48]. Weitere Faktoren wie Tumorlokalisation und -größe, histologische Differenzierung, Angioinvasion, M.-propria-Invasion, das Vorliegen von Metastasen oder eines hormonellem Syndroms sind hierfür aber ebenfalls von Bedeutung und werden in den lokalisationsbezogenen TNM-Klassifikationen berücksichtigt [47].

Epidemiologie, Lokalisation, Morphologie und Symptome

Nach den Daten des „Surveillance, Epidemiology, and End Results“- (SEER-) Registers hat sich in den vergangenen 3 Jahr-

zehnten die Inzidenz der NETs verfünffacht [49]. Diese Steigerung zog sich quer durch alle Lokalisationen, gilt somit auch für die gastrointestinalen NETs. Es wird vermutet, dass in erster Linie die zunehmende Häufigkeit der endoskopischen Untersuchungen Ursache dieser Zunahme ist. Die Inzidenz der GEP-NETs wird mit 1–2/100.000 angegeben [50]. Betrachtet man die Prävalenz, so liegt im GI-Trakt laut SEER-Register die Gruppe der NETs nach den Kolorektalkarzinomen mit 35/100.000 bereits an zweiter Stelle und somit vor den Ösophagus- und Magenkarzinomen. Die Angaben zur relativen Häufigkeitsverteilung der NETs im GI-Trakt variieren beträchtlich. Die Hauptlokalisationen sind Magen, Ileum, Appendix und Rektum. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen, das Alter bei Erstdiagnose beträgt ca. 60 Jahre. Ausnahme sind die NETs der Appendix, welche ihren Altersgipfel bei ca. 40 Jahren haben und bereits bei Kindern beobachtet werden [51].

Endosonographisch präsentieren sich NETs meist in der Submukosa (3. Schicht) als homogene, gut abgrenzbare, hypervaskularisierte und mäßig echoarme Läsionen [52]. Besondere Aufmerksamkeit sollte einer möglichen Infiltration der M. propria (4. Schicht) geschenkt werden, da diese nicht nur eine endoskopische Resektion ausschließt sondern auch ein prognostisch schlechtes Zeichen ist.

Die Symptome sind zum einen von der Lokalisation und Größe abhängig, zum anderen von einer möglichen hormonellen Aktivität (funktionelle NETs). Bei ausgeprägter gastroösophagealer Refluxkrankheit, rezidivierenden Magen- und Duodenalulzera und Diarrhö (Zollinger-Ellison-Syndrom) sollte an ein Gastrinom im Duodenum (oder Pankreas) gedacht werden. Das Karzinoid-Syndrom ist durch Diarrhö, abdominelle Krämpfe, Flush und Teleangiectasien im Gesicht, Bronchokonstriktion bis hin zur Kardiomyopathie gekennzeichnet und wird durch die Sekretion von Serotonin, Substanz P und Kallikrein verursacht. NETs mit Karzinoid-Syndrom liegen typischerweise im (distalen) Ileum und haben in der Regel bereits in Leber oder Peritoneum metastasiert. Die Mehrzahl der gastrointestinalen NETs ist allerdings nicht-funktionell.

Biologisches Verhalten und Prognose

Die Tumorbilogie und das Wachstumsverhalten der gastrointestinalen NETs weisen eine sehr große Bandbreite auf. Die NETs der verschiedenen GI-Lokalisationen unterscheiden sich dabei in interessanter Weise, sodass sie im Folgenden gesondert dargestellt werden.

NETs im Magen

Unabhängig von der prognostisch relevanten Gradierung und TNM-Klassifizierung werden NETs des Magens in 4 biologisch relevante Typen eingeteilt [53, 54] (Tab. 6).

Tabelle 4: Nomenklatur der GEP-NETs. Mod. nach [45, 47].

Grad	ENETS	WHO 2010
1	Neuroendocrine tumor, grade 1	Neuroendocrine neoplasma, grade 1
2	Neuroendocrine tumor, grade 2	Neuroendocrine neoplasma, grade 1
3	Neuroendocrine carcinoma, grade 3	Neuroendocrine carcinoma, grade 3
	Small-cell carcinoma	Small-cell carcinoma
	Neuroendocrine carcinoma, grade 3	Neuroendocrine carcinoma, grade 3
	Large-cell carcinoma	Large-cell carcinoma

GEP-NETs: Gastroenteropankreatische Neuroendokrine Tumoren

Tabelle 5: Grading der GEP-NETs. Mod. nach [45, 47].

Grad	Mitosezahl (10 HPF) ¹	Ki67-Index (%) ²
1	< 2	≤ 2
2	2–20	3–20
3	> 20	> 20

¹ 10 HPF: High-power Field = 2 mm², Auswertung von mindestens 40 Feldern im Bereich höchster mitotischer Aktivität;

² Ki67-Antikörper: % von 2000 Zellen im Bereich höchster nukleärer Positivität
GEP-NETs: Gastroenteropankreatische Neuroendokrine Tumoren

Tabelle 6: Typen von gastrischen NETs. Mod. nach [55].

	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
Häufigkeit (%)	70–80	5–6	14–25	6–8
Eigenschaften	Oft klein (< 1–2 cm) und multipel, polypoid	Oft klein (< 1–2 cm) und multipel, polypoid	Oft groß (> 2 cm), solitär	> 2 cm, solitär, oft ulzeriert
Assoziationen	Chronische atrophe Gastritis	Gastrinom/MEN1	Keine	Keine
Histologie	Gut differenziert	Gut differenziert	Gut bis mäßig differenziert	Schlecht differenziert
Gastrin-Serumspiegel	↑	↑	Normal	Normal
Magen-pH	↑↑	↑↑	Normal	Normal
Metastasen (%)	2–5	10–30	50–100	80–100
Tumorbedingte Todesfälle (%)	0	< 10	25–30	> 50

NETs: Neuroendokrine Tumoren

Typ 1 ist der häufigste. Er findet seinen Ausgang in einer chronisch atrophischen Gastritis mit konsekutiver Hypergastrinämie und damit verbundener „Enterochromaffin-like cell“- (ECL-) Hyperplasie. Es handelt sich um oft multiple, kleine, nicht-funktionelle, gut differenzierte G1-Tumoren im proximalen Magen. Metastasen sind relativ selten und werden praktisch nur bei Tumoren mit einer Größe > 1–2 cm und insbesondere mit Infiltration der M. propria oder Angioinvasion gefunden [56] (Abb. 4). Die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate scheint sich nach Resektion nicht von jener der Allgemeinbevölkerung zu unterscheiden.

Typ 2 beruht ebenfalls auf einer ECL-Hyperplasie mit Hypergastrinämie. Allerdings ist diese durch einen bestehenden funktionellen NET (Gastrinom) verursacht. Es sind wie der Typ 1 ebenfalls gut differenzierte G1-Tumoren, welche allerdings etwas häufiger metastasieren. Auch hier spielen die Größe, M.-propria-Infiltration und Angioinvasion eine wichtige Rolle. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt nur bei 60–75 % [57], was aber eher auf das meist länger bestehende Gastrinom mit Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) zurückzuführen ist. Interessanterweise entwickeln Patienten mit ZES, welches durch ein MEN1- (Multiple Endokrine Neoplasie Typ1-) assoziiertes Gastrinom verursacht wird, viel häufiger einen Magen-NET Typ 2 als Patienten mit einem sporadischen Gastrinom [58].

Typ 3 ist nicht durch eine Hypergastrinämie verursacht. Er entsteht sporadisch und solitär ohne bevorzugte Lokalisation im Magen. Meist handelt es sich um G2-Tumoren. Bei Diagnosestellung sind sie oft > 1 cm, haben die M. propria infiltriert und weisen eine Angioinvasion auf. Es ist mit einer krankheitsbezogenen Mortalität von ca. 25–30 % zu rechnen.

Der **Typ 4** repräsentiert die schlecht differenzierten NEK. Sie sind selten und entstehen sporadisch in allen Bereichen des Magens. Mikroskopisch ähneln sie klein- oder großzelligen Bronchialkarzinomen und weisen in der Regel bereits eine Größe um 5–7 cm und eine tiefen Magenwandinfiltration auf. Gelegentlich ist in diesen NEK eine Plattenepithel- oder Adenokarzinomkomponente festzustellen. Sie bilden damit den

Übergang zu den gemischt exokrin-endokrinen Karzinomen, eine Sonderform der NEK, auf die hier nicht näher eingegangen wird. Aufgrund des beim Typ 4 meist fortgeschrittenen Tumorstadiums verstirbt die Hälfte der Patienten im ersten Jahr nach Diagnosestellung [55, 59].

NETs im Duodenum

Obwohl die duodenalen NETs sehr häufig Hormone produzieren (Gastrin >> Somatostatin > Serotonin), verursachen sie dennoch nur in ca. 10 % ein hormonelles Syndrom [60]. Sie sind somit in der Mehrzahl nicht funktionell. Diese nicht-funktionellen NETs sind meist gut differenziert, klein mit langsamem Wachstum [61] und guter Prognose.

Schlecht differenzierte NEKs sind sehr selten, kommen bevorzugt periampullär vor, haben in der Regel bereits in Lymphknoten und Leber metastasiert und weisen eine schlechte Prognose auf.

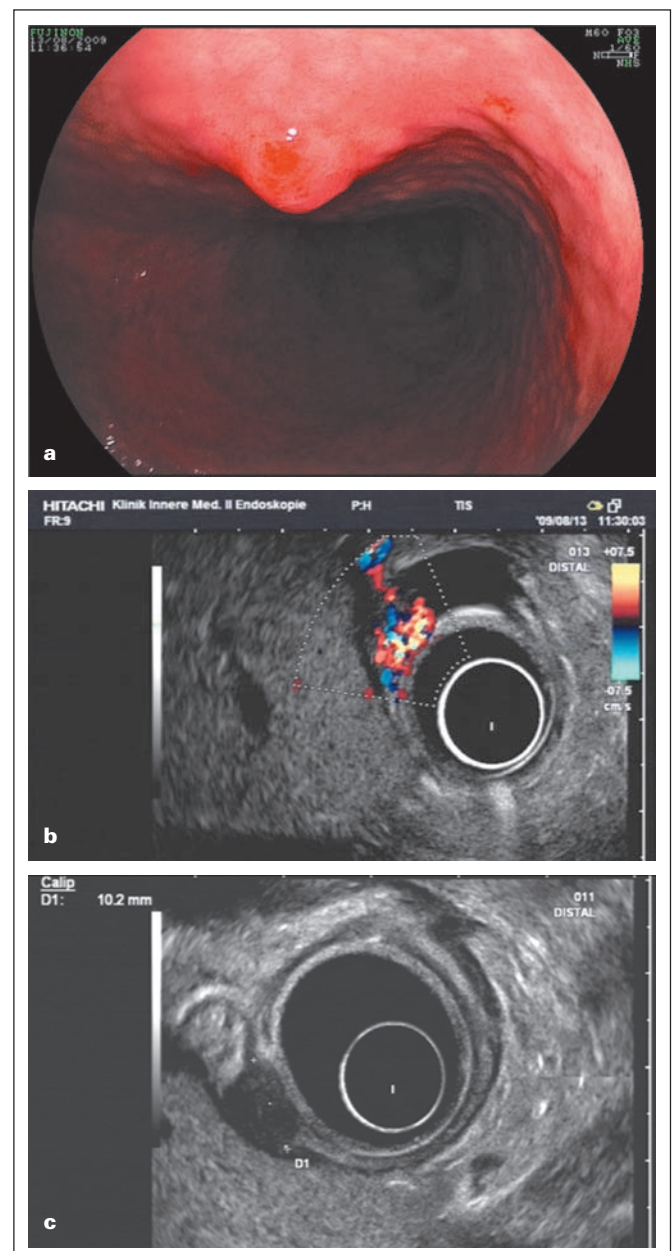


Abbildung 4: Neuroendokriner Tumor des Magens (Typ 1). (a) Endoskopisches Bild; (b) Sonovue-unterstützte Endosonographie; (c) endosonographisch sichtbare M.-propria-Infiltration.

Bei den funktionellen NETs handelt es sich meist um Gastrinome mit ZES. Sie sind im proximalen Duodenum lokalisiert, < 2 cm und auf Mukosa/Submukosa begrenzt (Abb. 5). Dennoch weisen die Gastrinome häufig Lymphknotenmetastasen auf, Fernmetastasen sind dagegen deutlich seltener [62]. Die duodenalen Gastrinome sind zu 20–30 % mit einem MEN1-Syndrom assoziiert und in diesem Falle gehäuft multipel.

NETs im Jejunum/Ileum

Sie sind meist im distalen Ileum zu finden und zu ca. 30 % multifokal (Abb. 6). Die ilealen NETs sind überwiegend gut differenzierte, lange Zeit asymptomatisch langsam wachsende, Serotonin produzierende Tumoren. Je nach Größe des Primärtumors zeigen sie Lymphknotenmetastasen zu 30 % (~ 1 cm) und 100 % (> 2 cm). Lebermetastasen oder eine Peritonealkarzinose liegen zu 20–64 % vor [63]. Da Serotonin, welches über die Pfortader in die Leber gelangt, normalerweise dort abgebaut wird, ist diese Metastasierung Voraussetzung für ein klinisch manifestes Karzinoid-Syndrom.

Die NETs im Jejunum/Ileum werden durch die im frühen Tumorstadium fehlenden Symptome und auch durch die im Vergleich zum oberen GI-Trakt geringere Frequenz endoskopischer Untersuchungen spät entdeckt. Die Primärtumorsuche bei gefundenen Lebermetastasen, ein Karzinoid-Syndrom oder abdominelle Beschwerden mit (Sub-) Ileus führen klassischerweise zur Erstdiagnose. Eine typische Eigenart dieser Tumoren ist es, dass sie nach Einwachsen in tiefere Schichten eine erhebliche Stromasklerose und desmoide Reaktion bewirken. Diese führt zur Abknickung des Darmlumens mit Obstruktion oder auch zu Durchblutungsstörungen.

Die Aggressivität der jejunalen/ilealen NETs ist sehr unterschiedlich. Grading, Stadium und das Vorhandensein eines hormonellen Syndroms sind für die Prognose bestimmend. Im lokalisierten Stadium beträgt das 5-Jahres-Überleben 65–75 %, wenn Lebermetastasen vorliegen dagegen nur 18–32 % [64].

NETs des Appendix

Die NETs des Appendix werden meist zufällig in der histologischen Aufarbeitung nach Appendektomie oder im Rahmen laparoskopischer/chirurgischer Interventionen entdeckt. Die oft

an der Spitze des Appendix gelegenen Tumoren verursachen aber nur gelegentlich eine Appendizitis. Obgleich immunhistologisch in der Regel Serotonin und Substanz P nachgewiesen werden können, kommt es dennoch nur extrem selten zu einem Karzinoid-Syndrom.

Die resezierten NETs des Appendix sind zu 60–80 % < 1 cm, zu 4–37 % 1–2 cm und zu 2–17 % > 2 cm groß [65]. Die Tumorgroße ist der wichtigste prognostische Faktor. Bei Tumoren < 1 cm besteht kein Risiko, bei Tumoren zwischen 1 und 2 cm ein sehr geringes Risiko (< 1 %), dass bereits eine Metastasierung stattgefunden hat. Bei Tumoren > 2 cm ist bei ca. 30 % eine Metastasierung eingetreten [66]. Da wie erwähnt die Tumoren meist < 2 cm sind, besteht somit für die Mehrheit der Patienten nach Resektion des Appendix-NET eine sehr gute Prognose. Das insgesamt gutartige biologische Verhalten dieser NETs wird dadurch unterstrichen, dass die relativ häufig vorliegende Tumordinvasion in die Serosa oder gering in die Mesoappendix kein erhöhtes Risiko einer Lymphknotenmetastasierung zu bewirken scheint [67]. Eine Gefäßinvasion ist dagegen mit einem Lymphknotenmetastasenrisiko von ca. 30 % prognostisch relevant.

NETs im Kolon und Rektum

NETs im Rektum sind deutlich häufiger als im Kolon und unterscheiden sich wesentlich in ihrem biologischen Verhalten. Eine Gemeinsamkeit ist, dass es sich fast ausnahmslos um nicht-funktionelle NETs handelt.

Die oft zufällig endoskopisch entdeckten rektalen NETs sind meist kleine, polypoide, gut differenzierte Tumoren. Die Tumorgroße korreliert gut mit der Metastasierungsfrequenz (< 1 cm: 1,7 %, 1–2 cm: 10 %, > 2 cm: 82 %) [68]. Die aktuellen SEER-Daten zeigen, dass Rektum-NETs zu 92 % im lokalisierten Stadium vorgefunden werden und nur 4 % regional metastasierte bzw. 5 % Fernmetastasen aufweisen [49].

NETs im Kolon haben eine deutlich schlechtere Prognose. Bei Erstdiagnose handelt es sich meist um größere, polypoide, oft ulzerierte NEKs, welche bereits zu 50–60 % metastasiert haben [68]. Hieraus resultiert ein mittleres Überleben für G1/G2-Tumoren im regional begrenzten Stadium von ca. 36 Monaten, mit Fernmetastasen um 5 Monate [49].

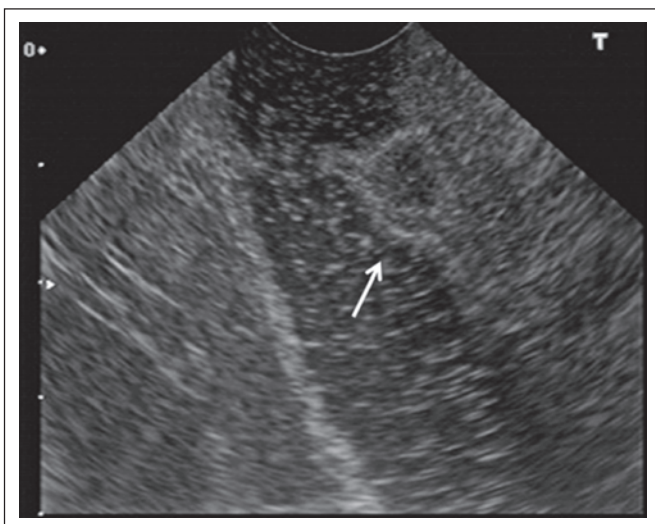


Abbildung 5: Zirka 7 mm großes Gastrinom im Duodenum (Endosonographie).

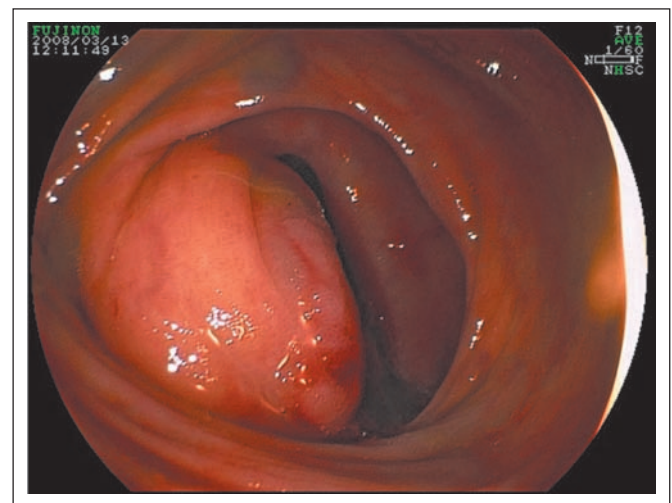


Abbildung 6: Neuroendokrines Karzinom im terminalen Ileum mit Vorwölbung der Ileozökalklappe.

Therapie

Angesichts des sehr unterschiedlichen Tumorstadiums und biologischen Verhaltens der NETs ist ein differenziertes Management die logische Konsequenz. Dieses reicht von einer möglichen endoskopischen/endosonographischen Überwachung von z. B. sehr kleinen multifokalen Magen-NETs (Typ 1) bis hin zur multimodalen Therapie bei metastasierten NETs.

Die Chirurgie spielt bei der Behandlung eine ganz zentrale Rolle. Sie stellt bislang den einzigen kurativen Therapieansatz dar. Beim lokalisierten NET ist eine R0-Resektion die erste und beste Behandlung. Die Radikalität der Operation beruht weniger auf evidenzbasierten Empfehlungen als auf Expertenmeinungen. Die endoskopische Resektion ist eine Alternative bei kleinen, gut zugänglichen NETs ohne Risikokonstellation (z. B. kleiner Magen-NET Typ 1/2 oder Rektum-NET ohne M.-propria-Infiltration).

Die Chirurgie hat aber nicht nur im lokalisierten Stadium ihren festen Stellenwert, sie kommt auch im metastasierten Setting zum Einsatz. Eine retrospektive Analyse konnte zeigen, dass die Entfernung des Primärtumors trotz hepatischer Metastasierung eine Verlängerung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens bewirkte [69]. Eine Debulking-Operation scheint sich zum einen unter gewissen Voraussetzungen positiv auf das Gesamtüberleben auszuwirken, zum anderen kann sie ein therapierefraktes hormonelles Syndrom verbessern und so zur Lebensqualität beitragen. Selbst eine Lebertransplantation kommt in ausgewiesenen Fällen in Betracht. Operationsmortalität und -morbidity müssen jeweils gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden [70].

Das zur Verfügung stehende Armamentarium gegen metastasierte NETs wird durch verschiedene Zytostatika, biologische Therapeutika, wie z. B. Somatostatin-Analoga, Interferon oder auch Multikinase-/VEGF- („Vascular endothelial growth factor“) Hemmer (z. B. Sunitinib, Bevacizumab) und mTOR-Inhibitoren (Everolimus) ergänzt. Die Radiopeptidtherapie stellt eine weitere interessante Therapiemöglichkeit dar. Lebermetastasen können mit Radiofrequenzablation (RFA) oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) behandelt werden. Auch die Strahlentherapie findet ihren Einsatz. Sie wird bislang meist nach Scheitern der Standardtherapien bei Knochen-, Hirn- oder Lebermetastasen angewendet.

Die Frage, wann und bei welchen NETs die genannten Therapieoptionen angewendet werden sollen, lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt in vielen Fällen nicht evidenzbasiert beantworten. Die Ansprechraten der unterschiedlichen Therapien sind oft von bestimmten Eigenschaften der GEP-NETs abhängig. Die Lokalisation (insbesondere Pankreas vs. gastrointestinal), das Grading wie auch das Vorhandensein von (Somatostatin-) Rezeptoren sind dabei von entscheidender Bedeutung. Die aktuellen Guidelines (z. B. ESMO, ENETS, NCCN) versuchen, dies in zunehmendem Maße zu berücksichtigen. Um weitere Fortschritte zu erzielen, bedarf es bei manchen interessanten Therapieformen (wie z. B. der Radiopeptidtherapie) bislang nicht vorliegender Phase-III-Studien. In jedem Falle sollten in Zukunft pankreatische und gastrointestinale sowie gut und schlecht differenzierte NETs getrennt untersucht werden [71].

Aufgrund der unterschiedlichen Therapieoptionen und der Vielfalt der NETs ist und bleibt es für die bestmögliche Behandlung jedes einzelnen Patienten ganz entscheidend, dass die unterschiedlichen Fachbereiche interdisziplinär eng zusammenarbeiten.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Subepitheliale Neoplasien des GI-Traktes beinhalten Tumorentitäten mit benignem bis hin zu hochmalignem biologischem Verhalten. Die rein endoskopische Beurteilung ist unzureichend. Es sollte falls zugänglich eine endosonographische Untersuchung erfolgen. Die Diagnosesicherung ist mittels Biopsie oder Feinnadelaspiration anzustreben.
- Das biologische Verhalten der GISTs ist von Lokalisation, Größe und Mitoserate abhängig. Es sollte postoperativ eine Risikoklassifizierung durchgeführt werden. Die Kenntnis der zugrunde liegenden c-KIT- oder PDGFRA-Genmutation gewinnt zunehmend an therapeutischer Bedeutung.
- Gastrointestinale NETs sind vielfältig. Lokalisation, Grading, Größe, Metastasierung und mögliche hormonelle Aktivität sind sowohl für die Prognose als auch für die Behandlung entscheidend. Die Anwendung der aktuellen Nomenklatur und Klassifikation ist für eine differenzierte Therapieplanung hilfreich. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist Voraussetzung für die optimale Behandlung.

1. Neuroendokrine Tumoren

- a) werden immer seltener diagnostiziert
- b) zeigen ein einheitliches biologisches Verhalten
- c) sind in der Mehrheit nicht-funktionell
- d) entstehen aus Cajal-Schrittmacherzellen

2. Leiomyome

- a) sind am häufigsten im Dünndarm lokalisiert
- b) sind in der Regel benigne Tumoren
- c) müssen nie entfernt werden
- d) sind immunhistochemisch KIT- (CD117-) positiv

3. Die Endosonographie bei einer subepithelialen Raumforderung im Magen

- a) ist für die Diagnosestellung ausreichend und ersetzt die histologische Untersuchung
- b) ist wesentlicher Bestandteil der initialen Abklärung
- c) liefert per Feinnadelaspiration in der Regel genügend Material zur Bestimmung der Mitoserate
- d) sichert die Diagnose nicht und ist somit nicht indiziert

4. Für die aktuelle Klassifikation des Rezidivrisikos nach R0-Resektion ist für GISTs nicht von Bedeutung:

- a) Lokalisation
- b) Mitoserate
- c) Mutation im KIT-Gen
- d) Größe des Primärtumors

Lösung:
siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Hwang J, Saunders M, Rulyak S, et al. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 202–8.
- Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005; 15: 33–54.
- Bhatia V, Tajika M, Rastogi A. Upper gastrointestinal submucosal lesions – clinical and endosonographic evaluation and management. *Trop Gastroenterol* 2010; 31: 5–29.
- Polkowski M. Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of malignant submucosal tumors. *Endoscopy* 2005; 37: 635–45.
- Hwang J, Rulyak S, Kimmey M. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology* 2006; 130: 2217–28.
- Krinski ML, Binmoeller K. Endoscopic ultrasound for the characterization of subepithelial lesions of the upper gastrointestinal tract. *UpToDate* 19.2., November 2010. <http://www.uptodate.com/contents/endoscopic-ultrasound-for-the-characterization-of-subepithelial-lesions-of-the-upper-gastrointestinal-tract>.
- Kojima T, Takahashi H, Parra-Blanco A, et al. Diagnosis of submucosal tumor of the upper GI tract by endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 516–22.
- Karaca C, Turner BG, Cizginer S, et al. Accuracy of EUS in the evaluation of small gastric subepithelial lesions. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 722–7.
- Hedenbro JL, Ekelund M, Wetterberg P. Endoscopic diagnosis of submucosal gastric lesions. The results after routine endoscopy. *Surg Endosc* 1991; 5: 20–3.
- Takubo K, Nakagawa H, Tsuchiya S, et al. Seeding leiomyoma of the esophagus and esophagogastric junction zone. *Hum Pathol* 1981; 12: 1006–10.
- Abraham SC, Krasinskas AM, Hofstetter WL, et al. "Seeding" mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1629–35.
- Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006; 37: 1527–35.
- Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 113–20.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52–68.
- Punpale A, Rangole A, Bhambhani N, et al. Leiomyoma of esophagus. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13: 78–81.
- Chak A. EUS in submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (Suppl 4): S43–S48.
- Agaimy A, Wunsch PH. Sporadic Cajal cell hyperplasia is common in resection specimens for distal oesophageal carcinoma. A retrospective review of 77 consecutive surgical resection specimens. *Virchows Arch* 2006; 448: 288–94.
- Matsuda K, Watanabe H, Nishikura K, et al. Gastric myogenic tumors-Ito's Ki67 mitotic count, myogenic markers, histogenesis of sarcoma and differentiation from gastric stroma tumor. *Stomach Intestine* 1995; 30: 1109–24.
- Rahili A, D'Amata G, Avallón S, et al. Concomitant leiomyoma and leiomyosarcoma of the oesophagus. *J Exp Clin Cancer Res* 2005; 24: 487–91.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507–19.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577–80.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259–69.
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342–9.
- Heinrich MC. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 26: 5360–7.
- Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2007; 369: 1731–41.
- Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821–9.
- Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 543–52.
- Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1373–81.
- Fletcher C, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459–65.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Sem Diagn Pathol* 2006; 23: 70–83.
- Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Natl Compr Canc Netw* 2010; 8 (Suppl 2): S1–41.
- Ye YJ, Gao ZD, Poston GJ, et al. Diagnosis and multi-disciplinary management of hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 787–92.
- Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 363–71.
- Davila RE, Faigel DO. GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 80–8.
- DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466–77.
- Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620–5.
- Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, et al. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1,640 patients (pts). *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl 18): # 10004.
- DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al.; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG); Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097–104.
- Abrikosoff A. Über Myome ausgehend von der quergestreiften willkürlichen Muskulatur. *Virch Path Anat* 1926; 260: 215–33.
- Patti R, Almasio PL, Di Vita G. Granular cell tumor of stomach: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3442–5.
- Orlowska J, Pachlewski J, Gugulski A, et al. A conservative approach to granular cell tumors of the esophagus: four case reports and literature review. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 311–5.
- Gershwind ME, Chiat H, Addei KA, et al. Granular cell tumors of the esophagus. *Gastrointest Radiol* 1978; 2: 327–30.
- David O, Jakate S. Multifocal granular cell tumor of the esophagus and proximal stomach infiltrative pattern: a case report and review of literature. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 69–73.
- Radaelli F, Minoli G. Granular cell tumors of the gastrointestinal tract: questions and answers. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2009; 5: 798–800.
- Bosman F, Carneiro F, Hruban R, et al. (eds). WHO classification of tumours of the digestive system. IARC Press, Lyon, 2010.
- Travis WD. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. (eds). *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. IARC Press, Lyon, 2004; 19–20.
- Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, et al. TNM staging system of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757–62.
- Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 1083–97.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–72.
- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61–72.
- Klöppel G, Heitz PU. Die disseminierten (diffusen) endokrinen Zellen. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg). *Spezielle pathologische Anatomie*. Bd 14. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981; 1079–135.
- Yoshikane H, Tsukamoto Y, Niwa Y, et al. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: evaluation with endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 375–83.
- Klöppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med* 1996; 69: 69–74.
- Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al. Three subtypes of gastric argyrophilic carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994–1006.
- Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158–64.
- Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005; 103: 1587–95.
- Hou W, Schubert M. Treatment of gastric carcinoids. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 123–33.
- Berna M, Annibale B, Marignani M, et al. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1582–91.
- Klöppel G, Scherübl H. Neuroendokrine Tumoren des Magens. Risikofaktoren und Therapie. *Pathologie* 2010; 31: 182–7.
- Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 675–97.
- Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 451 (Suppl 1): S9–S27.
- Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 229–41.
- Scherübl H, Jensen RT, Cadiot G, et al. Neuroendocrine tumors of the small bowels are on the rise: Early aspects and management. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2: 325–34.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A five-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–59.
- Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 20–30.

66. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, et al. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 1699–701.

67. O'Donnell ME, Carson J, Garstin W. Surgical treatment of malignant carcinoid tumours of the appendix. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 431–7.

68. Klöppel G. Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes. *Pathologie* 2003; 24: 287–96.

69. Givi B, Pommier SJ, Thompson AK, et al. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. *Surgery* 2006; 140: 891–7.

70. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors – well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 8–19.

71. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *Clin Oncol* 2008; 29: 934–43.

OA Dr. med. Hartmut Steinle

1991–1998 Medizinstudium an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, 1998 Promotion. 1998–2001 internistische Ausbildung am Wenckebach-Krankenhaus Berlin und 2001–2003 am Kantonsspital St. Gallen. 2003–2005 Oberarzt am Spital Lachen. Seit 2005 Oberarzt an der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik Innsbruck. 2005 Facharzt für Innere Medizin, 2008 Additivfach Gastroenterologie und Hepatologie.



Interessensschwerpunkte: Interventionelle Endoskopie, Endosonographie, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite:

Bezeichnung des Arzneimittels: Immunoprin 50 mg Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 50 mg Azathioprin. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunsuppressiva. ATC-Code: L04AX01. **Anwendungsgebiete:** Azathioprin ist in immunsuppressiven Regimen angezeigt als Zusatz zu anderen immunsuppressiven Substanzen, die den Hauptfeiler der Behandlung darstellen (Basisimmunsuppression). Azathioprin ist angezeigt in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung der Abstoßungsreaktion bei Patienten nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge oder Pankreas. Allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen Arzneimitteln und Behandlungsmethoden ist Azathioprin angezeigt in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen, bei Patienten, die Steroide nicht vertragen oder von ihnen abhängig sind und bei denen trotz Behandlung mit hohen Steroid-Dosen keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann: – schwere aktive rheumatoide Arthritis, die mit weniger toxischen Wirkstoffen nicht kontrolliert werden kann (disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs)) – schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) – systemischer Lupus erythematosus – Dermatomyositis – autoimmune chronisch aktive Hepatitis – Polyarteriitis nodosa – refraktäre autoimmune hämolytische Anämie, hervorgerufen durch Wärmeantikörper – chronische refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegenüber Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) oder einem der sonstigen Bestandteile – schwere Infektionen – schwere Einschränkung der Leber oder Knochenmarkfunktion – Pankreatitis – Impfung mit Lebendvaktinen, insbesondere BCG, Pocken, Gelbfieber – Schwangerschaft, außer wenn der Nutzen das Risiko überwiegt (s. Abschnitt 4.6) – Stillzeit (s. Abschnitt 4.6). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Maisstärke, Povidon K 25, Croscarmellose-Natrium, Natriumstearatylfumarat. **Filmüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich. **Packungsgrößen:** 50 Filmtabletten. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** November 2006. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Bezeichnung des Arzneimittels: Immunoprin 75 mg Filmtabletten. Immunoprin 100 mg Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 75 mg Azathioprin. Jede Tablette enthält 100 mg Azathioprin. Dieses Arzneimittel enthält 54,15 mg Lactose je Immunoprin 75 mg Filmtablette. Dieses Arzneimittel enthält 72,20 mg Lactose je Immunoprin 100 mg Filmtablette. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunsuppressiva. ATC-Code: L04AX01. **Anwendungsgebiete:** Immunoprin ist angezeigt im Rahmen von immunsuppressiven Regimen als Zusatz zu anderen immunsuppressiven Wirkstoffen, die den Hauptfeiler der Behandlung bilden (Basisimmunsuppression). Immunoprin ist angezeigt in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung einer Transplantatabstoßung bei Patienten nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge oder Pankreas. Immunoprin wird als immunsuppressiver Antimetabolit entweder als Monotherapie oder, häufiger, in Kombination mit anderen Wirkstoffen (gewöhnlich Kortikosteroide) und/oder Behandlungsverfahren, die die Immunreaktion beeinflussen, angewendet. Es kann Wochen oder Monate dauern, bis eine therapeutische Wirkung erkennbar ist, und kann einen steroidsparenden Effekt beinhalten, wodurch die mit hoher Dosierung und Langzeit-Anwendung von Kortikosteroiden verbundene Toxizität vermindert wird. Immunoprin wird, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen Arzneimitteln und Behandlungsverfahren, in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten angewendet, die Steroide nicht vertragen oder von Steroiden abhängig sind und bei denen trotz Behandlung mit hochdosierten Steroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann: – schwere aktive rheumatoide Arthritis, die mit weniger toxischen Wirkstoffen nicht unter Kontrolle gehalten werden kann (disease modifying antirheumatic drugs; (DMARD)) – schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) – systemischer Lupus erythematosus – autoimmune hämolytische Anämie – chronische refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) oder einen der sonstigen Bestandteile, Schwere Infektionen, Stark beeinträchtigte Leber- oder Knochenmarkfunktion, Pankreatitis, Jede Art von Lebendimpfstoff, insbesondere BCG, Pocken, Gelbfieber, Schwangerschaft, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken (siehe Abschnitt 4.6), Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K25 (E1201), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (E572), hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei. **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol, Talkum (E553b), Macrogol 3350, Polysorbat 80 (E433), gereinigtes Wasser. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich. **Packungsgrößen:** 50 Filmtabletten. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** Juli 2010. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 27:

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 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.

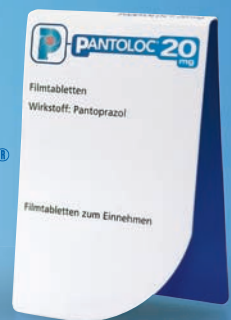
SPITZENLEISTUNG RESULTIERT AUS GESCHWINDIGKEIT, KRAFT³⁻⁵ UND AUSDAUER^{6,7}

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



Nycomed: a Takeda Company

PANTOLOC®
POCKET PACK
ATTRAKTIV. PRAKTISCH. KOMPAKT.



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:** 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-Trockenstechampulle:** Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat). **Sonstige Bestandteile:** 1 mg Natriumacetat 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. Zöllinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen. **Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampulle:** Refluxösophagitis, Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür, Zöllinger-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. **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. [Q311]**

Ernährung beim Reizdarmsyndrom

R. Meier

Kurzfassung: Das Reizdarmsyndrom ist eine häufige funktionelle Darmerkrankung. Die Pathogenese der Beschwerden ist aber noch nicht im Detail geklärt. Verschiedene miteinander verknüpfte Störungen spielen eine Rolle. Da die Ursache unklar ist, sind auch die therapeutischen Maßnahmen beschränkt. Seit Jahren wird der Ernährung eine Bedeutung zugeschrieben. Es ist schwierig zu sagen, ob die Ernährung einen Reizdarm auslösen kann oder lediglich die Beschwerden verstärkt. Auch bei Reizdarmpatienten können nebeneinander Nahrungsmittelintoleranzen, Kohlenhydratunverträglichkeiten, eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms oder eine Zöliakie vorliegen. Es macht deshalb Sinn, bei schwierigen Fällen nach solchen Krankheiten zu suchen und die beteiligten Nahrungsmittel wegzulassen. Die spezifische Zufuhr von Nahrungsfasern und Quellmitteln wird empfohlen, obwohl unklar ist, welche Art von Fasern einen wirklichen therapeutischen Effekt hat. Die Evidenz aus klinischen Studien ist schwach. Ein Versuch lohnt sich bei Patienten mit einem verstopfungsdominanten Reizdarm. Einige Patienten reagieren darauf gut. Mehr verspricht man sich von der Verabreichung der Probiotika. Es gibt immer mehr Daten, die zeigen, dass beim Menschen die intestinalen Bakterien und das intesti-

nale Immunsystem involviert sind. Probiotika beeinflussen die Zusammensetzung der intestinalen Bakterien positiv und haben einen antientzündlichen Effekt im Darm. Obwohl vieles noch unklar ist, versprechen die bekannten Daten den Probiotika eine bedeutungsvolle Zukunft. Generell ist es wichtig, spezifische Ernährungsaspekte beim Reizdarmpatienten in Zukunft mehr zu beachten.

Schlüsselwörter: Reizdarm, Ernährung, Nahrungsfasern, Präbiotika, Probiotika

Abstract: Nutritional Aspects in Irritable Bowel Syndrome. The irritable bowel syndrome (IBS) is a very common functional gastrointestinal disorder. The pathogenesis of the different complaints is still not known in detail. Several mechanisms have been proposed in a pathophysiological network. Because of the unknown cause of IBS, the therapeutic options are limited. In recent years, it has been thought that nutritional factors play a role. Unfortunately, it is difficult to determine if nutrients can cause an irritable bowel syndrome or if they only exacerbate the present symptoms. In IBS patients, food intolerances, carbohydrate malabsorption, bacterial overgrowth of the small bowel or gluten sensitiv-

ity can go along with an IBS. It seems therefore reasonable to search for such diseases in severe IBS patients and to avoid nutrients that may cause symptoms. Over the past years, a high-fibre diet or bulking agents have been proposed, although the quality of the evidence supporting this recommendation is poor. A trial with more fibre and bulking agents is still recommended in patients with a constipation-dominant IBS. Some patients respond sufficiently. The use of probiotics is an interesting approach. There is a lot of data available showing that intestinal bacteria and the intestinal immune system may play a role for some symptoms in IBS patients. Probiotics are able to change the composition of intestinal bacteria and can decrease an underlying low-grade intestinal inflammation. Although many things are unproven, the intake of some specific probiotics has shown interesting results with a decrease of IBS symptoms.

In general, nutritional aspects should be given more consideration in IBS patients, and a specific dietary counselling should be more used in the therapeutic management of this patients. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (2): 20–6.**

Key words: irritable bowel syndrome, nutrition, dietary fibre, prebiotics, probiotics

■ Epidemiologie und Diagnose

Das Reizdarm-Syndrom (Colon irritabile) ist eine funktionelle Darmerkrankung mit verschiedenen abdominalen Beschwerden. Die Ursache ist heterogen und bei Weitem nicht aufgeklärt. Die Störung ist multifaktoriell und umfasst die intestinale Motorik, die viszerale Perzeption, die intestinalen Bakterien, das intestinale Immunsystem sowie psychosoziale Faktoren. Je nach den verwendeten diagnostischen Kriterien liegt die Prävalenz zwischen 10 und 20 %. Etwa 30 % davon gehen zu einem Arzt [1, 2]. Frauen sind gegenüber Männern etwa 2–3× häufiger betroffen [3, 4]. Die Erkrankung kommt gehäuft zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr vor. Der Reizdarm ist sozioökonomisch eine große Belastung durch die häufigen Arztbesuche und Absenzen am Arbeitsplatz [5]. Reizdarmpatienten machen etwa 40–50 % der Zuweisungen zum Gastroenterologen und etwa 10–12 % der Patienten beim praktischen Arzt aus. Die Lebensqualität ist bei vielen Reizdarmpatienten eingeschränkt und kann mit Patienten mit einer chronischen Herzkrankung oder Depression gleichgesetzt werden [6].

Die Diagnose wird anamnestisch anhand der Rom-III-Kriterien gestellt [2] (<http://www.romecriteria.org>). Bei klassischen Reizdarmpatienten dürfen keine Alarmsymptome wie Gewichtsverlust, Fieber, refraktärer Durchfall, gastrointestinale Blutungen oder eine Anämie vorliegen. Die Laborparameter müssen im Normbereich sein. Mit den Rom-Kriterien und einem normalen Labor kann die Diagnose eines Reizdarmsyndroms mit guter Sicherheit gestellt werden [7]. Nach einer korrekten Diagnose wird im Verlauf der Zeit in < 5 % eine organische Erkrankung übersehen [8, 9]. Beim Reizdarm werden klassischerweise 3 Subtypen unterschieden: Es gibt den Reizdarm mit einer vorherrschenden Verstopfung, mit Durchfall und den gemischten Typ (abwechselnd Verstopfung und Durchfall) [10].

■ Pathogenese

In der Pathogenese spielen viele, miteinander verknüpfte Faktoren eine Rolle. Unter anderem werden genetische, endokrine und malabsorptive Faktoren, Motilität, veränderte Perzeption, eine Modulation von viszeralen afferenten Signalen, Nahrungsbestandteile und psychosomatische Hintergründe diskutiert [5, 11–13].

Eine Dysregulation im Bereich der Darm-Hirn-Achse mit einer gesteigerten Stressreaktion und einer vermehrten viszeralen Perzeption von Schmerzen wird seit Langem als wichtig betrachtet. Es wurde gezeigt, dass beim Reizdarm unter anderem eine Störung im Neurotransmittersystem vorliegt und damit

Eingelangt am 1. März 2011; angenommen am 5. April 2011; Pre-Publishing Online am 10. Juni 2011

Aus der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Rémy Meier, Abt. für Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital, CH-4410 Liestal; E-Mail: Remy.Meier@ksli.ch

die zentralnervöse Regulation im Gastrointestinaltrakt beeinflusst wird [14]. Es wird eine Dysfunktion des Serotoninsystems (5-HT₃-/5-HT₄-Rezeptoren) für den Reizdarm verantwortlich gemacht. Dadurch kommt es zu einer Dysregulation der intestinalen Motorik, Sensorik und der zentralnervösen Steuerung. Die verschiedenen Motilitätsstörungen führen entweder zu Verstopfung, Durchfall oder einem Wechsel von beiden [15]. Patienten mit einem Reizdarm zeigen auch eine veränderte Wahrnehmungsschwäche gegenüber einer ilealen oder rektosigmoidalen Ballondistension. Im Vergleich zu gesunden Probanden verursacht eine geringere Dehnung des Dün- oder Dickdarms Beschwerden [16]. Patienten mit einem Reizdarm haben auch bei geringerer rektaler Dehnung Stuhldrang. Psychische (Ängste, Phobien) und/oder psychosoziale Stressfaktoren können diese Reaktionen ebenfalls negativ beeinflussen.

Neben der gestörten viszeralen Perzeption wird auch eine veränderte zentralnervöse Verarbeitung viszeral-afferenter Impulse diskutiert. Reizdarmpatienten sind stressanfälliger und haben eine erhöhte Inzidenz an Diagnosen wie Persönlichkeitsstörungen, ängstliche Verstimmungen, Depressionen und Somatisierungstendenz [5].

Pathogenetisch wird auch den intestinalen Bakterien und einem dysregulierten intestinalen Immunsystem eine Bedeutung zugeschrieben. Intestinale Infektionen (Bakterien, Viren) können einen Reizdarm auslösen. Ein postinfektiöser Reizdarm wird in bis zu 10 % beschrieben. Es gibt Hinweise, dass hier intestinale Bakterien und genetische Faktoren involviert sind [13, 17, 18]. Patienten mit einem Reizdarm haben eine gegenüber Gesunden abweichende Zusammensetzung der intestinalen Bakterien [14]. Bei einem Teil der Reizdarmpatienten konnte eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms mit einem positiven Atemtest gezeigt werden [19–21]. Es gibt auch immer mehr Hinweise, dass die intestinalen Bakterien eine unspezifische entzündliche Reaktion im intestinalen Immunsystem begünstigen. Gegenüber Kontrollen wurde eine gesteigerte Anzahl von Mastzellen und neutrophilen Leukozyten in der Mukosa bei Reizdarmpatienten gefunden [22]. Man vermutet, dass ein Teil der Symptome durch eine gesteigerte Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen bedingt sein könnte [23, 24]. Eine placebokontrollierte doppelblinde Studie von O'Mahony et al. zeigte bei Reizdarmpatienten einen abnormalen Quotienten zwischen IL-10 und IL-12. Bei den Patienten, bei denen dieser pro-inflammatorische Zustand verbessert wurde, verschwanden auch die Symptome [23]. Es wird auch spekuliert, dass eine vermehrte Ansammlung von Mastzellen im Bereich der intestinalen Neuronen in der Mukosa in der Schmerzgenese involviert sein könnte. Verschiedene Studien, welche Antibiotika bei Reizdarmpatienten verwendeten, unterstützen die Hypothese der Veränderung der intestinalen Bakterien mit der Generierung einer pro-inflammatorischen Reaktion im intestinalen Immunsystem. Nach einer antibiotischen Therapie werden die Beschwerden in etwa 35–50 % gebessert [25, 26]. Dies wurde kürzlich von Pimentel et al. bestätigt. Eine Therapie mit Rifaximin zeigte bei Patienten mit Reizdarm ohne Verstopfung eine signifikante Besserung der Symptome (Blähungen, Schmerzen und Absetzen von flüssigen Stühlen) [18].

Die erweiterten Kenntnisse zur Pathogenese eröffneten neue Perspektiven in der Prävention und Therapie des Reizdarms. Es ist bekannt, dass die Ernährung eine wichtige Rolle für die

Zusammensetzung der intestinalen Bakterien und deren Metabolisierung spielt. Es gibt immer mehr Studien, die zeigen, dass verschiedene Nahrungsbestandteile in der Pathogenese involviert sein und in der Therapie eingesetzt werden können.

■ Bedeutung der Ernährung beim Reizdarm

Die Ernährung kann bei der Auslösung und bei der Linderung von Beschwerden eine Rolle spielen.

Ernährung und Beschwerden

Es gibt verschiedene ernährungsspezifische Aspekte, welche beim Reizdarm von Bedeutung sein könnten. Es ist aber schwierig zu unterscheiden, ob ernährungsbedingte Faktoren die Beschwerden lediglich verstärken, indem eine zweite, parallel zum Reizdarm vorliegende Erkrankung vorliegt, oder ob es sich nicht um einen Reizdarm handelt. In diesem Kontext sollten Nahrungsmittelintoleranzen, Allergien, Kohlenhydratmalabsorption und die Zöliakie beachtet werden.

Nahrungsmittelintoleranzen und -allergien

Beide können zu reizdarmähnlichen Symptomen führen. Die Nahrungsmittelintoleranz kommt durch nicht-immunologische Mechanismen zustande. Verschiedene Faktoren wie Toxine, pharmakologische Stoffe (z. B. Koffein, Tyramin) oder ein enzymatischer Defekt (z. B. Laktasemangel) können zu Beschwerden führen. Von den Nahrungsmittelintoleranzen muss die Nahrungsmittelaversion abgegrenzt werden. Es gibt einige Patienten, welche gegen bestimmte Nahrungsmittel einen Widerwillen zeigen und bei denen schon der Gedanke an diese Nahrungsmittel zu Beschwerden führt. Bei der Befragung von Reizdarmpatienten sind etwa $\frac{2}{3}$ der Meinung, dass ihre Symptome durch spezifische Nahrungsmittel ausgelöst oder verschlechtert werden [27, 28]. Hauptsächlich werden kohlenhydratreiche und fetthaltige Mahlzeiten sowie Kaffee, starke Gewürze und Alkohol genannt. Ein wirklicher Zusammenhang ist schwierig zu prüfen, da das Meiden solcher Nahrungsmittel nicht konstant zu einer Verbesserung der Beschwerden führt. In einer Fall-Kontroll-Studie mit je 100 Reizdarmpatienten und Kontrollen konnte bezüglich der Kalorienzahl und der Menge an Fasern, Makronährstoffen (Eiweiße, laktose- und fruktosehaltige Nahrungsmittel) kein Unterschied gezeigt werden. Die Reizdarmpatienten gaben aber an, mehr Fett und weniger Kohlenhydrate einzunehmen [29].

Die Nahrungsmittelallergien fallen beim Reizdarmpatienten weniger ins Gewicht, da sie sehr selten sind. Hier besteht eine abnorme oder gesteigerte immunologische Antwort auf Nahrungsmittelallergene, bis heute gibt es jedoch keinen diagnostischen Goldstandard. In mehreren Studien bei Reizdarmpatienten war die Übereinstimmung zwischen verschiedenen Nahrungsmitteln, welche Symptome auslösten, und der Nahrungsmittelallergietestung (Haut-Test, Serum-IgE gegen spezifische Nahrungsmittelantigene) schlecht [28, 30]. In einer größeren Untersuchung mit 128 konsekutiven Reizdarmpatienten gaben 80 Patienten an, auf ein oder mehrere Nahrungsmittel eine negative Reaktion zu haben. Obwohl der Hauttest in 52 % positiv ausfiel, konnte kein wirklicher Zusammenhang zwischen dem Nahrungsmittel, dem positiven Hauttest und den Beschwerden hergestellt werden [30].

Gegen verschiedene Nahrungsbestandteile können IgG-Antikörper nachgewiesen werden. In der Annahme, dass eine IgG-induzierte Nahrungsmittel-Hypersensitivität beim Reizdarm eine Rolle spielen könnte, wurden mehrere Untersuchungen durchgeführt. In einer randomisierten kontrollierten Studie zeigten Atkinson et al. durch Ausschluss von Nahrungsmitteln mit spezifischen nachgewiesenen IgG-Antikörpern eine klinische Verbesserung der Beschwerden [31]. 150 Patienten erhielten randomisiert entweder eine Diät mit Ausschluss der Nahrungsmittel mit positiven IgG-Antikörpern oder eine Scheindiät ohne Ausschluss der positiv getesteten Nahrungsmittel. Die Diät dauerte 12 Wochen. Danach wurde über 4 Wochen wiederum eine normale Diät eingenommen. In der Gruppe mit der Ausschlussdiät fand man eine signifikante Abnahme der Symptome gegenüber der Gruppe mit der Scheindiät. Bei der Aufnahme der Normaldiät hatten dann wiederum die Patienten, welche die Ausschlussdiät erhalten hatten, signifikant mehr Beschwerden als die Kontrollgruppe [31]. Diese Resultate sind sicher interessant. Die Art einer IgG-Antikörper-Ausschlussdiät ist aber recht aufwendig. Um eine Empfehlung abzugeben, braucht es sicher noch mehr klinische Studien.

Laktose-, Fruktose- und Sorbitolintoleranz

Diese Nahrungsmittel stellen ein interessantes, aber komplexes Problem beim Reizdarm dar. Eine Laktoseintoleranz wird bei etwa 25 % der Patienten mit einem Reizdarm beschrieben [32, 33]. In Mittelmeerländern ist die Prävalenz um einiges höher (52–68 %) [34, 35]. Bei Patienten mit dominanten Beschwerden wie Durchfall und Blähungen ist es sinnvoll, eine Laktoseintoleranz mit einem H₂-Laktose-Atemtest zu suchen, besonders in Bevölkerungsgruppen mit einer hohen Prävalenz für eine Laktoseintoleranz. Es gibt durchaus Subgruppen von Reizdarmpatienten, bei welchen eine positive Diagnose und das Weglassen der Laktose zu einer Besserung der Beschwerden führen [36].

Neben der Laktoseintoleranz sind auch die Fruktose- und Sorbitolintoleranz zu beachten, da sie auch bei Reizdarmpatienten gefunden werden können. Die Prävalenz ist besonders hoch, wenn man beide Kohlenhydrate gemeinsam betrachtet [34, 37, 38]. Obwohl es keinen Unterschied gegenüber Nicht-Reizdarmpatienten gibt, beschreiben einige Patienten mit Reizdarm mehr Beschwerden nach Einnahme dieser Nahrungsmittel [34, 38]. Dies kann auch von Bedeutung sein, wenn gleichzeitig eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms vorliegt. Wie bei der Laktoseintoleranz lohnt es sich bei Patienten mit ausgeprägten Blähungen und Durchfällen, eine Atemtestabklärung für eine allfällige bakterielle Überwucherung oder zum Nachweis oder Ausschluss einer Fruktose- und Sorbitol-Intoleranz durchzuführen [39].

Zöliakie

In den vergangenen Jahren wurde auch vermehrt ein potenzieller Zusammenhang zwischen Reizdarm und Zöliakie beschrieben. Die Prävalenz der Zöliakie ist recht niedrig (0,2–0,3 %, in bestimmten Reizdarmpatienten wurde aber eine Prävalenz von bis zu 20 % publiziert [40–43]). Ob dies nicht-diagnostizierte Zöliakiefälle sind, kann man nicht abschließend beurteilen. In Zukunft sollte man versuchen zu zeigen, wie hoch der Anteil von Patienten mit einem Reizdarm in diagnostizierten Zöliakiepatienten unter einer glutenfreien Diät ist und ob

eine glutenfreie Diät die Reizdarmsymptome reduzieren kann [44]. Eine Routinesuche nach der Zöliakie bei Reizdarmpatienten wird zurzeit kontrovers diskutiert.

Ernährung als Therapie

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die Ernährung beim Reizdarmpatienten einzusetzen. Die Ernährungstherapie ist aber lediglich eine Begleittherapie, welche parallel zu den üblichen therapeutischen Maßnahmen eingesetzt werden kann.

Im Allgemeinen wird eine kalorienadaptierte abwechslungsreiche Mischkost von den meisten Patienten mit Reizdarm gut toleriert. Es gibt aber bestimmte Situationen, in denen die Patienten mit einer solchen Diät nicht zufrieden sind. Im Folgenden werden spezifische Ernährungsaspekte diskutiert, welche beim Reizdarm möglich sind.

Exklusionsdiät

Ein Review von Niec et al. zeigte positive Effekte mit einer Exklusionsdiät. Die Verbesserung der Beschwerden lag zwischen 15 und 71 % [45]. Problemnahrungsmittel sind vor allem Milch, Weizen und Eier, gefolgt von Nahrungsmitteln mit einem hohen Gehalt an Salicylat (Kaffee, Nüsse, Mais, Wein, Tomaten) oder Aminen (Schokolade, Bananen, Wein, Tomaten). In einer neueren systematischen Übersicht von Park und Camilieri wurden 8 Studien mit insgesamt 540 Reizdarmpatienten zusammengefasst. Die meisten Studien waren unkontrolliert. Die Ansprechrate mit der Exklusionsdiät lag bei 12,5–67 % [46]. Aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten ist der Effekt der Exklusionsdiät unsicher, wenn man die hohe Placeborate bei Reizdarmtherapien mitberücksichtigt. Die amerikanischen Guidelines aus dem Jahr 2009 bezeichnen den Effekt der Exklusionsdiät als unbewiesen, sie wird nicht außer in klinischen Studien empfohlen [47].

Ein neuer Weg wird angegeben mit der reduzierten Aufnahme von so genannten FODMAPs (fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide sowie Polyole) bei Patienten, bei denen vor allem Blähungen und Durchfall vorliegen. FODMAPs beinhalten Laktose und Fruktose sowie Polyole (Sorbitol, Xylitol), welche generell schlecht absorbiert werden, sowie Fructooligosaccharide (Fruktane) und Galacto-Oligosaccharide (Raffinose), für welche spezifische Hydrolasen beim Menschen fehlen. Wichtige FODMAP-Quellen sind Milchprodukte, Früchte, Honig, Zwiebeln sowie künstlich gesüßte Nahrungsmittel und Getränke.

Verschiedene unkontrollierte Studien mit Weglassen der Laktose [35] oder der Fruktose mit/ohne Sorbitol [48–50] zeigten einen günstigen Effekt auf Reizdarmsymptome. Es gibt dazu nur eine kontrollierte Studie: In dieser doppelblinden, randomisierten, 4-armigen, placebokontrollierten Untersuchung wurden 25 fruktoseintolerante Reizdarmpatienten, welche auf eine Exklusionstherapie positiv ansprachen, in randomisierter Weise Fruktose, Fruktan, alleine oder in Kombination, oder Glukosesupplemente (Placebo) mit den Mahlzeiten für jeweils 2 Wochen gegeben. Die Wash-out-Phase war im Minimum 10 Tage. Bekannte Reizdarmbeschwerden gaben 70 % der Patienten mit der Fruktose, 77 % mit Fruktan und 79 % mit der Kombination an. Dieser Effekt war signifikant, da lediglich 14 % mit Glukose Beschwerden hatten ($p < 0,002$) [51]. Es ist zu

bedenken, dass schlecht verdaute Kohlenhydrate dosisabhängige Beschwerden verursachen können. Die Reduktion der FODMAPs kann durchaus bei schlecht ansprechenden Reizdarmpatienten einmal einen Versuch wert sein, obwohl gute Studien fehlen.

Diätetische Fasern und Quellmittel

Über Jahrzehnte war eine faserreiche Kost zusammen mit Quellmitteln (z. B. Kleie) eines der wesentlichen Konzepte zur Regulation der Dickdarmfunktion und der Beschwerden bei Reizdarmpatienten. Obwohl einige Studien durchgeführt wurden, ist der nachgewiesene Effekt schlecht dokumentiert. In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse von 12 Studien mit 591 Patienten wurde der Effekt von Fasern mit Placebo oder keiner Therapie verglichen [52]. Viele dieser Studien sind vor Jahren publiziert worden, haben eine geringe Fallzahl und die Methodik entsprach nicht den heutigen Anforderungen: In nur 3 Studien wurde zwischen dem Verstopfungs- und dem Durchfalltyp unterschieden. In 2 Studien wurden nur Reizdarmpatienten mit Verstopfung eingeschlossen. Bei den anderen 9 Studien wurde nicht zwischen den Subtypen unterschieden. Ebenfalls war die Definition des Reizdarms nicht einheitlich: 9 Studien waren doppelblind, 2 einfachblind und die anderen offen. Die Dauer der Intervention war meistens < 8 Wochen und in keiner Studie wurde festgestellt, was nach Absetzen der Therapie geschah. In den meisten Studien wurde Weizenkleie oder Psyllium (*Isphagula*, *Plantago ovata*) gebraucht. Das relative Risiko, dass Reizdarmsymptome sich nicht verbesserten, war mit Weizenkleie 1,02 (95 %-CI: 0,82–1,27). Demgegenüber verbesserten sich die Reizdarmsymptome in 4 der 6 Studien mit Psyllium. Das relative Risiko, dass Reizdarmsymptome sich nicht verbesserten, war damit 0,78 (95 %-CI: 0,63–0,96). In einigen Studien wurde auch der Effekt von löslichen Fasern, z. B. partiell hydrolysierte Guarfaser, untersucht. Im Vergleich zu nicht-löslichen Fasern (Weizenkleie) schnitten die löslichen Fasern etwas besser ab [53, 54]. Ein initial vermehrtes Auftreten von Blähungen mit löslichen Fasern ist bekannt. Dieses Symptom verschwindet aber meistens nach einiger Zeit.

Obwohl die Resultate aus Studien mit einer faserreichen Diät oder Fasersupplementen nicht überzeugend sind, sollte dieses therapeutische Prinzip nicht außer Acht gelassen werden. Es gibt viele Einzelpatienten mit einem Reizdarm (v. a. mit Verstopfung), welche auf diese Therapie ansprechen. Generell sollte aber die Fasermenge langsam gesteigert werden, um Nebenwirkungen gering zu halten [55].

Prä- und Probiotika

Prä- und Probiotika sind attraktiv aufgrund der vielen Effekte auf die intestinalen Bakterien, die intestinale Barriere und das intestinale Immunsystem. Präbiotika sind selektiv fermentierbare kurzkettige Kohlenhydrate, welche die Zusammensetzung und die Aktivität der intestinalen Bakterien verändern können. Inulin, Frukto- sowie Galaktooligosaccharide haben die Fähigkeit, die Menge der intestinalen Bifidobakterien und Laktobazillen im Lumen und an der Mukosa zu erhöhen und auf der anderen Seite Bakterioides und Klostridien zu reduzieren. Im Weiteren werden durch die Fermentation kurzkettige Fettsäuren produziert, welche günstige Eigenschaften auf die Flüssigkeitsabsorption und auf entzündliche Prozesse im Darm haben. Hier gibt es nur wenige Studien bei Reizdarmpatienten

und die Resultate sind schwierig zu interpretieren. In einer kürzlich erschienenen, randomisierten kontrollierten Studie bei 105 Patienten mit Reizdarmsymptomen zeigte die Gabe von Fruktooligosacchariden gegenüber Placebo eine signifikante Verminderung der Intensität der Symptome anhand einer „Visual Analog Scale“. In der Fruktooligosaccharidgruppe wurden aber die Blähungen wahrscheinlich aufgrund der vermehrten Fermentation verstärkt [56]. Zum heutigen Zeitpunkt kann keine spezifische Empfehlung zum Gebrauch von einzelnen Präbiotika in der Therapie des Reizdarms abgegeben werden.

Gegenüber den Präbiotika versprechen die Probiotika mehr Erfolg. Probiotika sind lebende Bakterien (Bifidobakterien, Laktobazillen, *E. coli* Nissle und Hefen [*Saccharomyces boulardii*]), welche nach der Einnahme in einer bestimmten Anzahl einen positiven Effekt im Organismus auslösen [57]. Probiotika reduzieren die Adhäsion von pathogenen Bakterien an den Epithelzellen und verhindern so die bakterielle Translokation von pathogenen Keimen. Probiotika kontrollieren auch das Wachstum von pathogenen Bakterien durch Stimulation der Sekretion von Bakteriozin und Defensinen, sie modulieren die Signaltransduktion (z. B. NF- κ B) und beeinflussen das angeborene und erworbene Immunsystem positiv (z. B. IgA-Sekretion). Die positiven Effekte der Probiotika bei Reizdarmpatienten können erklärt werden durch die Veränderung der Zusammensetzung der Bakterien im Darm, eine Verminderung einer bakteriellen Überwucherung im Dünndarm sowie durch eine Regulation von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen. Kürzlich wurde auch gezeigt, dass vereinzelt Laktobazillen eine Schmerzreduktion bewirken könnten, durch Steigerung der Expression von μ -Opioid- und Cannabinoidrezeptoren in den intestinalen Epithelzellen [58].

Zur Therapie beim Reizdarm existieren viele Studien mit verschiedenen Laktobazillen, Bifidobakterien, *E. coli*, *Enterococcus faecalis* und anderen. 19 randomisierte, kontrollierte Studien mit 1650 Patienten wurden kürzlich in einem systematischen Review analysiert [59]. In 10 randomisierten kontrollierten Studien mit 918 Patienten war das relative Risiko der Persistenz der Symptome mit Probiotika gegenüber Placebo signifikant besser und in 15 Studien mit 1351 Patienten zeigte sich mit Probiotika eine Verbesserung der Symptom-Scores nach der Therapie [59]. Diese Resultate sind aber mit Vorsicht zu interpretieren, da diese Studien eine deutliche Heterogenität aufweisen. Dieser Review zeigte, dass für Laktobazillen und Bifidobakterien nur ein Trend bestand, wohingegen verschiedene Probiotikakombinationen eine signifikante Verbesserung zeigten. In einer weiteren Metaanalyse von McFarland und Dublin wurden 20 Studien mit 23 probiotischen Therapiearmen mit 1404 Patienten zusammengefasst. Auch hier zeigte sich, dass Probiotika zu einer globalen Verbesserung der Reizdarmsymptome gegenüber Placebo führten (gepooltes relatives Risiko 0,77; 95 %-CI: 0,62–0,94). Die probiotische Therapie war auch mit weniger abdominalen Schmerzen gegenüber Placebo assoziiert (gepooltes relatives Risiko 0,78; 95 %-CI: 0,69–0,88). Auch in dieser Metaanalyse wurde auf die methodologischen Limitationen bei den einzelnen Studien hingewiesen [60].

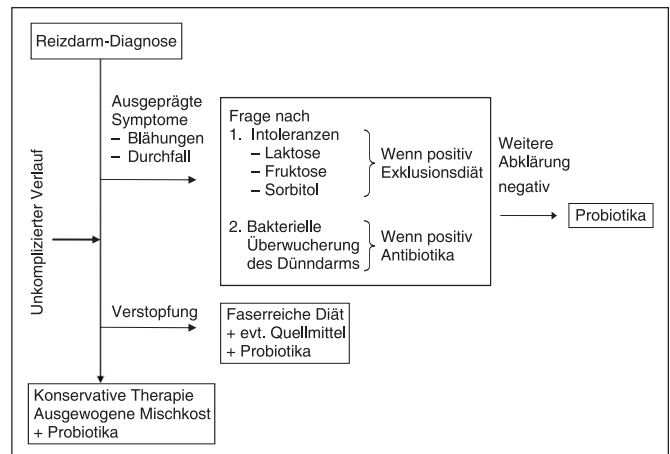
Generell scheint es, dass Probiotika einen Effekt beim Reizdarmpatienten haben. Wenn man aber die einzelnen Studien vergleicht, scheint es, dass einzelne Probiotika lediglich auf

Tabelle 1: Probiotika beim Reizdarm. Adaptiert und ergänzt nach [67].

Probiotikum	Untersuchte Symptome in verschiedenen Studien	Effekt Probiotika vs. Placebo
Lactobacillus GG	Global Global Stuhlfrequenz Schmerzintensität	Gleich Gleich Verbesserung Gleich
Lactobacillus plantarum	Flatulenz Schmerzintensität Flatulenz Schmerzintensität	Verbesserung Gleich Gleich Verbesserung
Lactobacillus reuteri	Global	Gleich
Lactobacillus casei	Stuhlkonsistenz	Verbesserung
Bifidobacterium infantis	Global Einmalsymptome und global	Verbesserung Verbesserung
Bifidobacterium lactis	Global Global Global und Stuhlfrequenz Global Global	Verbesserung Verbesserung Verbesserung Verbesserung Verbesserung
E. coli	Global	Verbesserung
Saccharomyces boulardii	Global Durchfall Global Durchfall	Verbesserung Verbesserung Verbesserung Verbesserung
VSL#3 (8 verschiedene Keime)	Blähungen	Verbesserung
E. coli + Enterococcus faecius	Global	Verbesserung

einzelne Symptome eine Wirkung haben und weniger auf das ganze Reizdarmsyndrom. Ebenfalls spielt der verwendete Keim eine Rolle. Die Spezifität der Probiotika wurde eindrücklich in der Studie von O'Mahony et al. [23] gezeigt. Hier wurde *Lactobacillus salivarius* oder *Bifidobacterium infantis* gegenüber Placebo untersucht. Nur *Bifidobacterium infantis* zeigte eine Verbesserung der Reizdarmsymptome. Dies war assoziiert mit einer Normalisierung des Koeffizienten der anti- und pro-inflammatorischen Zytokine (IL-10/IL-12). Es scheint, dass *Bifidobacterium infantis* durch eine Verminderung der lokalen entzündlichen Reaktion zu einer Beschwerdeverbesserung führt. Interessante Studien wurden mit *Bifidobacterium lactis* (DN-173010) bei Patienten mit Reizdarm oder unspezifischen abdominalen Schmerzen publiziert. Dieser Keim ist interessant, da gezeigt wurde, dass neben dem probiotischen Effekt auch eine Beschleunigung der Kolontransitzeit eintrat [61–63]. Guyonnet et al. fanden in einer doppelblinden kontrollierten Studie mit 267 verstopfungsdominanten Reizdarmpatienten einen signifikanten Effekt auf die intestinalen Beschwerden anhand eines Lebensqualität-Scores [64]. In der Subgruppe der an Verstopfung leidenden Patienten fand man auch eine signifikante Verbesserung der Stuhlfrequenz. Diese Resultate wurden auch in 2 großen Studien mit 360 und 253 Frauen mit reizdarmähnlichen Symptomen bestätigt. In beiden Studien wurde eine signifikante Verbesserung des globalen Symptomscores und der Blähungen demonstriert [65, 66].

Zusammenfassend sind Probiotika beim Reizdarm sicher interessant und zeigen, dass einzelne Probiotika einen positiven Effekt auf die Symptome haben. Die Resultate aller publizierten Studien sind aber sehr schwierig zu vergleichen wegen den

**Abbildung 1:** Vorschlag zur Abklärung und Therapie des Reizdarms unter Berücksichtigung der Ernährung.

unterschiedlichen angewendeten Methoden, den verschiedenen probiotischen Keimen, der Dosis und der Dauer der Verabreichung. Auch hier sind weitere Studien nötig, um die wirksamsten Probiotika zu definieren. Ebenfalls müssen wir mehr über die notwendige Dosis wissen und ob eine Kombination von verschiedenen Keimen besser ist als ein einzelner alleine. Tabelle 1 zeigt die Resultate einiger Probiotika, welche in verschiedenen Studien untersucht wurden.

In den vergangenen 20 Jahren wurden beim Reizdarm einige neue Erkenntnisse gewonnen. Insbesondere wurde bekannt, dass die Darmbakterien und das intestinale Immunsystem eine wichtige Komponente darstellen. Da die Ernährung einen Einfluss hat, eröffnete dies neue Optionen in der Therapie und Prävention beim Reizdarm. Im Weiteren gibt es immer mehr Hinweise, dass einzelne Nahrungskomponenten für Symptome verantwortlich sein können. Aus diesem Grunde scheint es wichtig, die Ernährung beim Reizdarmpatienten in einem neuen Licht zu sehen. Abbildung 1 versucht dies zusammenzufassen.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Die Pathogenese beim Reizdarm ist multifaktoriell.
- Intestinale Bakterien und eine niedergradige Schleimhautentzündung können bei der Pathogenese eine Rolle spielen.
- Bei massiven Blähungen und Durchfall muss man an eine Kohlenhydrat-Malabsorption und eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms denken.
- Eine laktose- oder fruktose- und sorbitolfreie Diät kann bei einigen Patienten eine Verbesserung herbeiführen, vor allem wenn sie dafür intolerant sind.
- Eine faserreiche Diät und Quellmittel können beim Verstopfungstyp hilfreich sein, obwohl die Datenlage nicht überwältigend ist.
- Probiotika zeigten im Labor wie auch beim Menschen viele positive Effekte, da sie die intestinale Bakterienzahl verändern und entzündliche Prozesse im Darm hemmen. Für verschiedene Probiotika, einzeln oder als Kombination, konnten durchaus beschwerdeverbessernde Effekte gezeigt werden.

1. Ist die primäre Verabreichung einer faserreichen Diät sowie von Quellmitteln bei allen Reizdarmpatienten die erste Wahl?
 - a) Gilt partiell beim Verstopfungstyp
 - b) Ist bei allen Reizdarmformen sinnvoll
 - c) Kann heute überhaupt nicht mehr empfohlen werden
2. Probiotika haben beim Reizdarm einen vorwiegend positiven Effekt auf
 - a) Schmerzen
 - b) einzelne Symptome wie Blähungen, Durchfall und Verstopfung
 - c) auf alle Reizdarmsymptome generell
3. Eine gezielte Ernährungsanamnese ist für die Therapie ist beim Reizdarmpatienten
 - a) ohne Relevanz
 - b) von jedem Arzt in Betracht zu ziehen
 - c) nur von geschulten Ernährungsfachleuten adäquat durchzuführen

Lösung:
siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Der Autor ist Mitglied des Medical Advisory Board der Nestlé Healthcare Nutrition und des wissenschaftlichen Beirats des Institut Danone, er hat Unterstützung für Forschung und Fortbildungen erhalten.

Literatur:

1. Olden KW. Diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1701–14.
2. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. In: Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al. (eds). *Rome III: the functional gastrointestinal disorders*. 3rd ed. Degnon, McLean, VA, 2006; 487–555.
3. Chang L, Heitkemper MM. Gender differences in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 1686–701.
4. Sandler R. Epidemiology of irritable bowel syndrome in the United States. *Gastroenterology* 1990; 99: 409–15.
5. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108–31.
6. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000; 119: 654–60.
7. Vanner SJ, Depew WT, Paterson WG, et al. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2912–7.
8. Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997; 112: 2120–37.
9. Lynn RB, Friedman LS. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 1993; 329: 1940–5.
10. Mayer EA. Clinical practice. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 1692–9.
11. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397–414.
12. Spiller R, Campbell E. Post-infectious irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 13–7.
13. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Maki-vuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133: 24–33.
14. Beglinger C. Tegaserod: a novel, selective 5-HT₄ receptor partial agonist for irritable bowel syndrome. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 47–51.
15. Cann PA, Read NW, Brown C, et al. Irritable bowel syndrome: relationship of disorders in the transit of a single solid meal to symptom patterns. *Gut* 1983; 24: 405–11.
16. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, et al. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 40–52.
17. Villani AC, Lemire M, Thabane M, et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1502–13.
18. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364: 22–32.
19. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412–9.



Therapie der
exokrinen
Pankreas-
insuffizienz

bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Kreon

**In guten
Händen**

Fachkurzinformation siehe Seite 42



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

12/06/2012/2006/2011

* relevante Kinderindikation

20. Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano EC, et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1157–60.
21. Grover M, Kanazawa M, Palsson OS, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 998–1008.
22. Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778–83.
23. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541–51.
24. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 913–20.
25. Frisora CL, Cash BD. Review article: the role of antibiotics vs. conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1271–81.
26. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2560–8.
27. Simren M, Mansson A, Langkilde AM, et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001; 63: 108–15.
28. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome – etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 667–72.
29. Saito YA, Locke GR, Weaver AL, et al. Diet and functional gastrointestinal disorders: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2743–48.
30. Dainese R, Galliani EA, De Lazzari F, et al. Discrepancies between reported food intolerance and sensitization tests findings in irritable bowel syndrome patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1892–7.
31. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, et al. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53: 1459–64.
32. Tolliver BA, Herrera JL, Di Palma JA. Evaluation of patients who meet clinical criteria for irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 176–8.
33. Bohmer CJM, Tuynman HA. The clinical relevance of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1013–6.
34. Fernández Bañares F, Esteve-Pardo M, De León R, et al. Sugar malabsorption in functional bowel disease: Clinical implications. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2044–50.
35. Vernia P, Ricciardi MR, Frandina C, et al. Lactose malabsorption and irritable bowel syndrome. Effect of a long-term lactose-free diet. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27: 117–21.
36. Vernia P, Marinaro V, Argnani F, et al. Self-reported milk intolerance in irritable bowel syndrome: what should we believe? *Clin Nutr* 2004; 23: 996–1000.
37. Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Functional bowel disease: Malabsorption and abdominal distress after ingestion of fructose, sorbitol, and fructose-sorbitol mixtures. *Gastroenterology* 1988; 95: 694–700.
38. Nelis GF, Vermeeren MAP, Jansen W. Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 99: 1016–20.
39. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A, et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1391–5.
40. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, et al. Association of adult celiac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001; 358: 1504–8.
41. Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, et al. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001; 121: 1329–38.
42. Shahbazkhani B, Forootan M, Merat S, et al. Celiac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 231–5.
43. Wahnschaffe U, Schulzke JD, Zeitl M, et al. Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with predominant-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 844–50.
44. O'Leary C, Quigley EM. Small bowel bacterial overgrowth, celiac disease, and IBS: what are the real associations? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 720–2.
45. Niec AM, Frankum B, Talley NJ. Are adverse food reactions linked to irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2184–90.
46. Park MI, Camilleri M. Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 595–607.
47. American College of Gastroenterology IBS Task Force. An evidence-based position statement on the management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (Suppl 1): S1–S7.
48. Fernández Bañares F, Rosinach M, Esteve M, et al. Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long term effect of dietary treatment. *Clin Nutr* 2006; 25: 824–31.
49. Goldstein R, Braveman D, Stankiewicz H. Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 587–91.
50. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: Guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 1631–9.
51. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: Randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 765–71.
52. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2008; 337: a2313.
53. Parisi G, Bottona E, Carrara M, et al. Treatment effects of partially hydrolyzed guar gum on symptoms and quality of life of patients with irritable bowel syndrome. A multicenter randomized open trial. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1107–12.
54. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b3154.
55. Zuckerman MJ. The role of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome: Therapeutic recommendations. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 104–8.
56. Paineau D, Payen F, Panseur S, et al. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *Br J Nutr* 2008; 99: 311–8.
57. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365–78.
58. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13: 35–7.
59. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; 59: 325–32.
60. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2650–61.
61. Marteau P, Cuillerier E, Meance S, et al. Bifidobacterium animalis strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 587–93.
62. Bouvier M, Méance S, Bouley C, et al. Effects of consumption of a milk fermented by a probiotic Bifidobacterium animalis (strain DN-173-010) on colonic transit times in healthy humans. *Biosci Microflora* 2001; 20: 43–8.
63. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173-010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 29: 104–14.
64. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 475–86.
65. Guyonnet D, Woodcock A, Stefani B, et al. Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. A randomized, open-label, controlled, pilot study. *J Dig Dis* 2009; 10: 61–70.
66. Guyonnet D, Schlumberger A, Mhamdi L, et al. Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 improves gastrointestinal well-being and digestive symptoms in women reporting minor digestive symptoms: a randomised, double-blind, parallel, controlled study. *Br J Nutr* 2009; 102: 1654–62.
67. Iannitti T, Palmieri B. Therapeutic use of probiotic formulations in clinical practice. *Clin Nutr* 2010; 29: 701–25.

Prof. Dr. med. Rémy Meier

Studium der Humanmedizin an der Universität Zürich. Seit 1993 Leitender Arzt für Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung an der Medizinischen Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal. Seit mehr als 20 Jahren aktives Mitglied in verschiedenen nationalen und internationalen Ernährungsgesellschaften.

Besonderes Interesse besteht für die Ernährung bei gastrointestinalen Erkrankungen.





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 18

Das wirksame Prinzip bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom
und Hepatozellulärem Karzinom



**Nexavar®**
Sorafenib Filmtabletten

Pathophysiologie der portalen Hypertension als Voraussetzung innovativer Therapien

T. Reiberger

Kurzfassung: Der Großteil der Komplikationen bei Patienten mit einer Leberzirrhose, wie Ösophagusvarizenblutungen, Aszites mit spontan bakterieller Peritonitis (SBP) oder porto-systemische Enzephalopathie (PSE), ist auf eine portale Hypertension zurückzuführen. Daher hat sich die Hepatologie in den vergangenen Jahren neben der Therapie der zugrunde liegenden Lebererkrankung zunehmend auch der Pathophysiologie und Therapie der portalen Hypertension gewidmet. So sind heute bereits einige Mechanismen, die in der Entstehung der portalen Hypertension eine Rolle spielen, bekannt und können mit wirksamen Medikamenten behandelt werden. Im Gegensatz dazu existieren für einige zugrunde liegende Abläufe, wie zum Beispiel die Ausbildung von Kollateralkreisläufen in Abhängigkeit von angiogenetischen Wachstumsfaktoren oder die intrahepatische endotheliale Dysfunktion, noch keine klinisch-evidenzbasierten Therapien. In dieser Zusammen-

fassung werden die evidenzbasierten Grundlagen für die bisher vorhandenen medikamentösen Therapieoptionen sowie pathophysiologische Ansätze für innovative Therapiekonzepte präsentiert.

Schlüsselwörter: Leberzirrhose, portale Hypertension, Aszites, Pathophysiologie, Therapie

Abstract: Pathophysiology of Portal Hypertension as the Basis for Innovative Therapies. Most complications of patients with liver cirrhosis are related to portal hypertension (eg, variceal bleeding, hepatic encephalopathy, or ascites). Besides the treatment of the underlying liver disease, preventive and therapeutic strategies to decrease portal pressure represent important goals in the management of cirrhotic patients. The understanding of the pathophysiology of portal hypertension is necessary

for both the adequate use of available pharmacological treatments and the development of novel and effective interventions to improve the therapeutic armamentarium for patients with liver cirrhosis and portal hypertension. Angiogenesis and the consecutive development of porto-systemic collateral vessels and endothelial dysfunction are recognized as important therapeutic targets, but evidence-based therapies interfering with these important pathophysiological processes have not yet found their way into clinical practice. This review aims to summarize the pathophysiological basis of current pharmacologic treatments and to present potential therapeutic strategies for future management of patients with liver cirrhosis and portal hypertension. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (2): 28–33.**

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, ascites, pathophysiology, therapy

■ Einleitung

Der Großteil der Komplikationen im Rahmen einer Leberzirrhose, wie Ösophagusvarizenblutungen, Aszites mit spontan bakterieller Peritonitis (SBP) oder porto-systemische Enzephalopathie (PSE), tritt bei Patienten mit portaler Hypertension auf [1]. Daher hat sich die Hepatologie in den vergangenen Jahren neben der Therapie der zugrunde liegenden Lebererkrankung zunehmend auch der Pathophysiologie und Therapie der portalen Hypertension verschrieben. So sind heute bereits einige Mechanismen, die in der Entstehung der portalen Hypertension eine Rolle spielen, bekannt und können auch mit wirksamen Medikamenten behandelt werden [2]. Andererseits gibt es noch andere pathophysiologische Prozesse, wie zum Beispiel die Ausbildung von Kollateralkreisläufen in Abhängigkeit von angiogenetischen Wachstumsfaktoren [3] oder die intrahepatische endotheliale Dysfunktion [4], die einer klinisch-evidenzbasierten Therapie bisher nicht zugänglich sind. In dieser Zusammenfassung werden die evidenzbasierten Grundlagen für die bisher vorhandenen medikamentösen Therapieoptionen [5] sowie pathophysiologische Ansätze für innovative Therapiekonzepte präsentiert.

Das Ohm'sche Gesetz und die portale Hypertension (Abb. 1)

Ätiologisch kann man prä-, intra- und posthepatische Ursachen einer portalen Hypertension unterscheiden. Unter den prähepatischen Ätiologien stellen die Pfortaderthrombose und unter den posthepatischen Ätiologien das Budd-Chiari-Syndrom die jeweils häufigste Ursache dar. Bei den intrahepatischen Ursachen unterscheidet man weiters die präsinusoidale, sinusoidale und postsinusoidale portale Hypertension. Nachdem die sinusoidale portale Hypertension, verursacht durch eine alkoholische oder virusinduzierte Leberzirrhose [6], mit Abstand die häufigste Ätiologie darstellt, wird dieser Artikel in weiterer Folge die sinusoidale portale Hypertension pathophysiologisch näher beleuchten.

Nach Ohm ($\Delta P = Q \times R$) ist der Pfortaderdruck direkt proportional zu Änderungen des splanchnischen Blutflusses und des

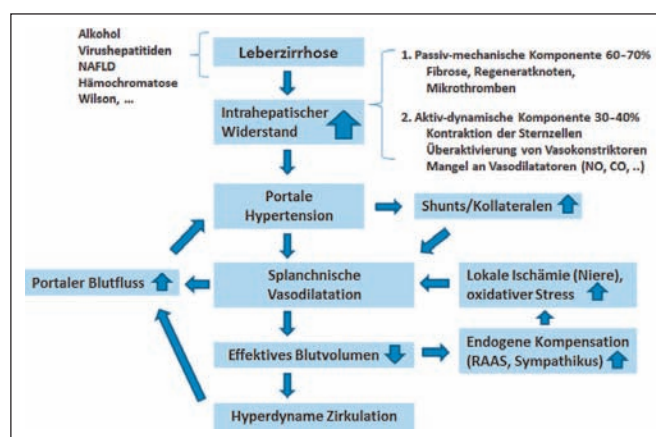


Abbildung 1: Pathophysiologie der portalen Hypertension.

Eingelangt am 6. Juni 2011; angenommen nach Revision am 22. August 2011; Pre-Publishing Online am 20. Oktober 2011

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

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

intrahepatischen Gefäßwiderstandes (oder auch des Widerstandes in den Kollateralkreisläufen) [7].

Im Rahmen der Entwicklung einer Leberzirrhose kommt es initial zu einer Reduktion der Summe der Gefäßquerschnitte in der Leber und somit zu einem erhöhten intrahepatischen Widerstand gegen den portalen Blutfluss. Der Anstieg des Blutflusses in das Splanchnikusgebiet ist ein sekundäres Phänomen, das aber maßgeblich für die Entstehung des portal-hypertensiven Syndroms verantwortlich ist.

Für den erhöhten intrahepatischen Widerstand sind einerseits passiv-mechanische Faktoren (Regeneratknoten, fibrotische Ablagerung um die Sinusoide), andererseits auch aktiv-dynamische Faktoren (Kontraktion der Myofibroblasten, Überschuss an vasokonstriktorisches Mediatoren, erhöhter Sympathikotonus und Mangel an vasodilatatorischen Mediatoren wie NO) verantwortlich. Konsekutiv kommt es zu einem Stau des Blutes in das Pfortadersystem („Back-flow“-Komponente). In weiterer Folge kommt es zur einer Gefäßerweiterung im Splanchnikusgebiet, die mit einem vermehrten splanchnischen Blutfluss („In-flow“-Komponente) einhergeht. Pathophysiologisch spielt hier eine überschießende Stickstoffmonoxid-(NO-) Ausschüttung über das Enzym eNOS (endotheliale Stickstoffsynthetase) eine wesentliche Rolle [8].

Auf Basis dieser Erkenntnisse wurden auch die bisher in der klinischen Praxis eingesetzten Medikamente entwickelt. Derzeit gelten nicht-kardioselektive Betablocker (NSBB), wie Propranolol oder Nadolol [9, 10], die über eine Blockade der β_2 -

Rezeptoren zu einer splanchnischen Vasokonstriktion führen, als Standardtherapie in der medikamentösen Blutungsprophylaxe bei Patienten mit portaler Hypertension und Ösophagusvarizen. Zusätzlich werden auch NO-Donatoren wie Isosorbimondinitrat (ISMN), die zu einer Senkung des intrahepatischen Widerstands führen, bei Patienten mit portaler Hypertension zur Sekundärprophylaxe einer Varizenblutung eingesetzt [11]. Neuere Daten deuten darauf hin, dass eine zusätzlich α -adrenerge Blockade, wie z. B. durch Carvedilol, den intrahepatischen Widerstand und somit den Pfortaderdruck stärker senken kann als eine Therapie mit den üblicherweise eingesetzten NSBB der ersten Generation [12, 13].

Das portal-hypertensive Syndrom (Tab. 1)

Die portale Hypertension ist eine Systemerkrankung (portal-hypertensives Syndrom) bei Patienten mit Leberzirrhose, die hämodynamisch durch einen pathologischen Druckgradienten zwischen Pfortader und unterer Hohlvene definiert und mit der Ausbildung von porto-systemischen Kollateralkreisläufen assoziiert ist. Das portal-hypertensive Syndrom bei Patienten mit Leberzirrhose betrifft als „hämodynamische Gefäßerkrankung“ viele Organsysteme.

Klinische Diagnostik und Monitoring der portalen Hypertension

Der Goldstandard zur Diagnostik einer portalen Hypertension ist eine Pfortaderdruckmessung mittels Lebervenenendruckgra-

Tabelle 1: Das portal-hypertensive Syndrom

Betroffenes System	Klinische Manifestation	Mechanismen / Komplikationen
Splanchnikusgebiet	Ösophagus-/Fundus-Varizen Portalhypertensive Gastropathie	– Varizenblutung – Anämie – Splanchnische Hyperämie
Systemische Zirkulation	Hyperkinetisches Syndrom	– Tachykardie – Erhöhtes Herzminutenvolumen – Hypotension (erniedrigter peripherer Widerstand) – Hypervolämie bei „effektiver“ Hypovolämie
Peritoneum	Aszites	– Hypoalbuminämie – Hyponatriämie – Hepatorenales Syndrom II
Niere	Hepatorenales Syndrom	– Renale Vasokonstriktion – Hypotension – Hyponatriämie
Lunge	Porto-pulmonale Hypertension	– Erhöhte intrapulmonaler Widerstand – Vaskuläres „Remodelling“ – Endotheldysfunktion
Lunge	Hepato-pulmonales Syndrom	– Arterio-venöse Shunts – Hypoxämie
Herz	Zirrhische Kardiomyopathie	– Erhöhtes Herzminutenvolumen – QT-Verlängerungen – Systolische Dysfunktion – Diastolische Relaxationsstörung
Blut	Hypersplenismus	– Splenomegalie – Thrombopenie – Thrombopoetin-Mangel – Anämie
ZNS	Hepatische Enzephalopathie	– Porto-systemisches „Shunting“ – Erhöhte Ammoniakspiegel – Endotoxinämie
Haut	Palmarerythem, Spider-Naevi	– Periphere Vasodilatation – Angiogenese – Hyperkinetisches Syndrom

dienten („hepatic venous pressure gradient“ [HVPG]) [14]. Mittels HVPG-Messung kann einerseits das Ausmaß einer portalen Hypertension festgestellt und andererseits auch die Effizienz einer drucksenkenden Therapie mit NSBB überprüft werden [15].

Die Normalwerte für den Pfortaderdruckgradienten liegen zwischen 1 und 5 mmHg, ab 6–9 mmHg spricht man von einer präklinischen portalen Hypertension. Eine klinisch signifikante portale Hypertension (CSPH) ist durch einen Pfortaderdruckgradienten ≥ 10 mmHg definiert (Tab. 1).

Trotz der Invasivität der HVPG-Messung [16] wird sie aufgrund von fehlenden nicht-invasiven Surrogatparametern in den europäischen Guidelines zum Therapiemonitoring bei Einsatz von NSBB empfohlen [17]. Zwar ist eine CSPH auch klinisch durch das Auftreten von typischen Komplikationen wie Ösophagus- oder Fundusvarizen, Aszites oder einer hepatischen Enzephalopathie zu diagnostizieren. Mittels HVPG-Messung kann man jedoch prognostisch wichtige Informationen von Patienten mit portaler Hypertension erhalten. Dadurch können Patienten mit Blutungsrisiko (HVPG ≥ 12 mmHg), und unter diesen auch noch die Hochrisikopatienten (HVPG ≥ 20 mmHg), identifiziert werden, die von zusätzlichen invasiven Therapieoptionen (z. B. einem TIPS) oder einer Lebertransplantation profitieren würden.

Wie in Tabelle 2 aufgelistet, steigt das Varizenblutungsrisiko ab einem HVPG von ≥ 12 mmHg an, sodass auch ab diesen Pfortaderdruckwerten eine Therapie mit NSBB empfohlen wird. Nach adäquater Aufdosierung des NSBB (z. B. Propranolol 2–3 $\times$ 40 mg/d oder Carvedilol 1 $\times$ 12,5 mg/d) sollte nach 4–5 Wochen mittels HVPG-Messung das Ansprechen (in Analogie zu einer Blutdruckeinstellung) kontrolliert werden. Ein hämodynamisches Ansprechen ist definiert als ein Absinken des HVPG < 12 mmHg oder aber auch als ein relativer Abfall des HVPG um ≥ 20 % im Vergleich zur Ausgangs- (Baseline-) Messung. Kann eine derartige Drucksenkung (NSBB-Response) nicht erreicht werden, sollte zur Reduktion des Risikos einer Ösophagusvarizenblutung ein alternatives Verfahren, wie z. B. die endoskopische Gummibandligatur (EBL) [18],

zur Anwendung kommen, die jedoch aus pathophysiologischer Sicht keinen kausalen, sondern einen symptomatischen Therapieansatz darstellt.

■ Innovative Therapieansätze

Neben den bisher etablierten pharmakologischen (NSBB, ISMN) und endoskopischen (EBL, Cyanoakrylatklebung) Therapien werden neue, durch das verbesserte Verständnis der Pathophysiologie der portalen Hypertension getriggerte Therapieansätze verfolgt. Einige dieser Therapiekonzepte wurden bisher nur in experimentellen Studien getestet, während von einigen Substanzen bereits Daten von Humanstudien vorliegen. Nachfolgend werden einige dieser innovativen Therapieansätze präsentiert.

Erhöhung der intrahepatischen NO-Bioverfügbarkeit

Ein attraktives therapeutisches Ziel zur Senkung des Pfortaderdrucks stellt die selektive Bereitstellung von vasodilatatorisch wirksamen Mediatoren in der hepatischen Mikrozirkulation dar, ohne dabei systemische Nebenwirkungen zu verursachen, die bei Patienten mit Leberzirrhose den meist schon niedrigen peripheren Widerstand (reduzierter Gefäßtonus) weiter senken würden. Als vielversprechende Substanz wurde in dieser Indikation ein leberspezifischer NO-Donor, NCX-1000, ein Gallensäuremolekül, das leberspezifisch die NO-Bioverfügbarkeit erhöht, getestet. Nachdem in Tierversuchen durch NCX-1000 der Pfortaderdruck signifikant gesenkt werden konnte [19], wurde eine prospektive Studie am Menschen durchgeführt [20]. Die positiven Ergebnisse der Tierstudien waren jedoch in dieser Humanstudie nicht reproduzierbar: Der Pfortaderdruck konnte nicht signifikant gesenkt werden, es kam allerdings zu systemischen Nebenwirkungen (Abfall des systolischen Blutdrucks), sodass die Autoren dieser Studie vermuten, dass eine leberspezifische NO-Freisetzung mit dieser Substanz nicht erreicht werden kann [20]. In einer anderen Tierstudie wurde die Wirkung von Nebivolol, einem neuen Betablocker mit NO-Donor-Eigenschaften auf den Pfortaderdruck und den splanchnischen Blutfluss, untersucht [21]. Nebivolol führte jedoch über eine Erhöhung des portalen Blutflusses (splanchnische Vasodilatation) nicht zu einer Senkung des Pfortaderdrucks. Im Gegenteil: Es kam sogar zu einem signifikanten Druckanstieg im Pfortadergebiet, sodass diese Substanz bei Patienten mit Leberzirrhose nicht empfohlen werden kann [21]. Somit stehen derzeit keine leberspezifischen NO-Donatoren zur Verfügung, die zur Therapie der portalen Hypertension eingesetzt werden könnten.

Blockade der intrahepatischen Vasokonstriktion durch AT₁-Rezeptorblocker

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist bei Patienten mit portaler Hypertension aufgrund von systemischer (wie auch renaler) Vasodilatation und relativer Hypovolämie kompensatorisch aktiviert. Daher erscheint es pathophysiologisch sinnvoll, in dieses System einzugreifen, so werden z. B. auch Aldosteronantagonisten bei Patienten mit Leberzirrhose als Diuretika bevorzugt. Das aktivierte RAAS führt über 2 Mechanismen zu einer intrahepatischen Widerstandserhöhung und zwar einerseits durch eine AT-II induzierte Vasokonstriktion

Tabelle 2: Definitionen und „Staging“ bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension

HVPG	Klinisch	Komplikationen/ Konsequenzen
2–5 mmHg	Normaler Pfortaderdruck	–
6–9 mmHg	Portale Hypertension	Selten
≥ 10 mmHg	Klinisch signifikante portale Hypertension	Auftreten von Ösophagusvarizen und Aszites, Ausbildung von Kollateralkreisläufen, PSE
≥ 12 mmHg	Klinisch signifikante portale Hypertension	Blutungsrisiko von Ösophagus- und Fundusvarizen steigt an
≥ 20 mmHg	„High-risk“ portale Hypertension	Häufiger endoskopisch und pharmakologisch nicht beherrschbare Blutungen, TIPS-Implantation evaluieren

PSE: porto-systemische Enzephalopathie;

TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

tion (aktiv-dynamische Komponente), andererseits spielt das lokale RAAS eine wichtige Rolle in der Fibrogenese (passiv-mechanische Komponente) [22, 23]. Initial wurden AT₁-Rezeptorantagonisten in kleineren Humanstudien untersucht, wo jedoch nur minimale Effekte auf den Pfortaderdruck zu beobachten waren, aber schwere systemische Nebenwirkungen wie arterielle Hypotension und Niereninsuffizienz auftraten [24, 25]. Daher sollten AT₁-Rezeptorantagonisten nicht bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites eingesetzt werden, bei denen das RAAS einen wichtigen Kompensationsmechanismus darstellt. Nachdem die zusätzliche antifibrotische Wirkung von AT₁-Rezeptorantagonisten jedoch einen interessanten Therapieansatz darstellt, wurde Candesartan bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (Child A) auf seine drucksenkende und antifibrotische Wirkung getestet [25]: In dieser selektionierten Patientengruppe mit niedriger Plasma-Renin-Aktivität zeigten sich nach 12 Monaten Candesartan-Therapie vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich Pfortaderdrucksenkung (70 % der Patienten zeigten einen HVP-Abfall, 25 % davon sogar einen hämodynamischen Response: > 20 % Drucksenkung im Vergleich zur Baseline). Zusätzlich konnte mit Candesartan auch eine Reduktion der Hyaluronsäurekonzentration (ein Fibrogenese-Marker) im Serum der Therapiegruppe (nicht jedoch in der Placebogruppe) erreicht werden [25]. Insgesamt bleibt die Rolle von Substanzen, die in das RAAS-System eingreifen, in der Therapie von Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension noch unklar [26].

Reduktion der bakteriellen Translokation und damit der Endotoxämie

Durch verschiedenste Mechanismen kommt es bei der portalen Hypertension zu einer erhöhten Darmpermeabilität und zu einer bakteriellen Translokation. Die damit einhergehende Endotoxämie (v. a. LPS) kann direkt oder indirekt (durch Freisetzung von proinflammatorischen Entzündungsmediatoren) eine endotheliale Dysfunktion verursachen [27]. Somit werden bei Patienten mit portaler Hypertension zunehmend auch Therapieansätze, die zu einer Verminderung der bakteriellen Translokation beitragen und somit die splanchnische und intrahepatische Endothelzellschädigung reduzieren können, verfolgt. Eine mögliche Strategie hierzu könnte der Einsatz von nicht-resorbierbaren Antibiotika sein, die durch Darmdekontamination die bakterielle Translokation verhindern können. Rifaximin wird bereits erfolgreich bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie eingesetzt [28]. Klinische Daten über eine mögliche Pfortaderdrucksenkung liegen derzeit aber nur aus einer kleineren Studie vor [29]. Insgesamt scheinen die Reduktion von bakterieller Translokation und die Verminderung der Endotoxämie ein vielversprechender Therapieansatz zu sein, der in zukünftigen klinischen Studien weiter untersucht werden wird.

Es existieren Expertenmeinungen, die den nicht-selektiven Betablockern auch eine mögliche Reduktion der bakteriellen Translokation zuschreiben [30]. So haben einzelne Analysen gezeigt, dass NSBB bei Patienten mit portaler Hypertension auch die nicht-blutungsassoziierte Mortalität senken können und dass auch Patienten, die unter NSBB keinen signifikanten Abfall im Pfortaderdruck (HVP) zeigen, von einer NSBB-Therapie profitieren können [31]. Eine mögliche pathophysiologische Erklärung dafür wäre, dass NSBB über die Reduktion

des splanchnischen Blutflusses die Transitzeit des Blutes in der Darmmukosa verkürzen und somit einer bakteriellen Translokation vorbeugen. Die intestinale Permeabilität kann durch den Einsatz von NSBB – teilweise unabhängig von der pfortaderdrucksenkenden Wirkung – offensichtlich effektiv reduziert werden [32]. Diese experimentellen Hypothesen bedürfen aber einer weiteren klinischen Bestätigung, bevor der Einsatz von NSBB auch bei hämodynamischen Non-Respondern generell empfohlen werden kann.

Die zentrale Rolle der Angiogenese

Der Umbau der intra- und prähepatischen Gefäßarchitektur ist großteils durch angiogenetische Prozesse bedingt [33]. Einerseits kommt es durch Angiogenese zur Progression der Fibrose bis zur Leberzirrhose und auch zum HCC, andererseits führt vaskuläres „Remodelling“ durch Angiogenese auch zu einem erhöhten intrahepatischen Widerstand und zu einer Verminderung der sinusoidalen Blutversorgung. Eine zentrale Rolle spielt die Angiogenese auch bei der Ausbildung von Kollateralkreisläufen [3] um die Leber (wie z. B. Ösophagusvarizen), bei der Entstehung der hyperdynamen Zirkulation und bei der Entwicklung der mesenterialen/intestinalen Hyperämie (gesteigerter Blutfluss durch neugebildete splanchnische Blutgefäße) [34]. Daher stellen antiangiogenetische Therapieansätze interessante Möglichkeiten dar, die Entwicklung der portalen Hypertension und deren Komplikationen (Varizenblutung, hepatische Enzephalopathie) zu hemmen.

Die Angiogenese zählt wahrscheinlich zu den am besten untersuchten pathophysiologischen Mechanismen bei Leberzirrhose und portaler Hypertension [33]. Zusätzlich stehen zahlreiche antiangiogenetisch wirksame und bereits klinisch (meist in onkologischen Indikationen) eingesetzte Substanzen zur Verfügung. Die wichtigsten Mediatoren der Angiogenese bei portaler Hypertension dürften der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) [3, 34], der primär (aber nicht nur) aus Thrombozyten stammende Wachstumsfaktor (PDGF) [35] und der plazentare Wachstumsfaktor (PlGF) [36] sein.

Die kombinierte Blockade der oben genannten Signalwege (meist durch so genannte Tyrosinkinase-Hemmer wie Sorafenib [37] oder Sunitinib [38]) hat in mehreren experimentellen Therapiestudien deutlich positive Effekte gezeigt: So konnten die Ausbildung von Gefäßkollateralen gehemmt, der splanchnische Blutfluss deutlich reduziert und auch der Pfortaderdruck signifikant gesenkt werden [37–39].

Nachdem der Tyrosinkinasehemmer Sorafenib bereits zur Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) eingesetzt wird [40], einer Entität, die meist Patienten mit Leberzirrhose und einer portalen Hypertension betrifft, sind erste, vielversprechende klinische Daten bereits vorhanden [41]. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob die derzeit verfügbaren nebenwirkungsreichen und teuren antiangiogenetischen Therapieansätze Einzug in die klinische Praxis der Therapie der portalen Hypertension halten werden.

Endotheliale Dysfunktion

So wie bei anderen systemischen Erkrankungen, wie z. B. der Atherosklerose, kommt es zu Veränderungen an den Blutgefäßen, die v. a. die Funktion des Endothels beeinträchtigen (en-

dotheliale Dysfunktion) [27]. Pathogenetisch zwar multifaktoriell bedingt, spielt hier eine inflammatorische Komponente (proinflammatorische Zytokine) eine wichtige Rolle. Die ausgeprägtesten Folgen der endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension betreffen v. a. die Mikrozirkulation der Lebersinusoid und die splanchnischen Arterien und Arteriolen [27]. So kommt es intrahepatisch zu einem Überschuss an vasokonstriktorisches Substanzen (wie Endothelin oder Thromboxan) und gleichzeitig zu einem verminderten Ansprechen auf vasodilatorische Reize (wie z. B. Prostazyklin, Acetylcholin oder NO). Prähepatisch – als so genanntes NO-Paradoxon – finden sich wiederum erhöhte Spiegel von vasodilatorischen Mediatoren (v. a. NO), die zu einer splanchnischen Vasodilatation führen [8].

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Statine den intrahepatischen Widerstand erniedrigen und zu einer besseren Adaptation auf einen gesteigerten portalen Blutfluss (z. B. postprandial) führen [42, 43]. Zusätzlich wird die NO-Bioverfügbarkeit (teilweise sogar leberspezifisch) gesteigert [42, 43]. Neben diesen vielversprechenden Daten aus Tierstudien gibt es auch bereits klinische Daten aus einer randomisierten Studie [44], die eine signifikante Pfortaderdrucksenkung mit Simvastatin zeigen konnten. Der HVPBG konnte bei 40 % der Patienten signifikant gesenkt werden und dieser Effekt war sogar bei Patienten zu beobachten, die bereits eine laufende NSBB-Therapie einnahmen (additive Wirkung) [44]. Simvastatin könnte somit bei Patienten mit portaler Hypertension eine neue Therapieoption darstellen, wobei größere Studien mit harten Endpunkten (Varizenblutung, Dekompensation, Mortalität) noch ausständig sind.

Bei ausgeprägter portaler Hypertension mit hyperdynamer Zirkulation besteht auch im systemischen Kreislauf eine endotheliale Dysfunktion, die durch eine periphere Vasodilatation und ein vermindertes Ansprechen auf Vasokonstriktoren gekennzeichnet ist [2]. Die Effektivität von Katecholaminen und anderen Vasokonstriktoren ist bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child C) oft vermindert, kann aber durch den Einsatz von Antioxidantien verbessert werden, die eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion bewirken [45].

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Viele pathophysiologische Mechanismen, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung der portalen Hypertension beteiligt sind, können bereits als therapeutische Ansatzpunkte genutzt werden. So können nicht-selektive Betablocker (wie Propranolol oder Carvedilol) die hyperdynamische Zirkulation vermindern und den Pfortaderdruck und damit die Inzidenz von Varizenblutungen senken. NO-Donatoren (wie ISMN) können im Rahmen der Sekundärprophylaxe über eine Reduktion des intrahepatischen Widerstands den Pfortaderdruck noch weiter reduzieren. Das therapeutische Eingreifen in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System scheint eine attraktive Therapieoption zu sein, aber nachdem seine Aktivierung auch einen Kompensationsmechanismus bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose darstellt, besteht die Möglichkeit schwerer Nebenwirkungen.

Die Reduktion der intestinalen Permeabilität und der bakteriellen Translokation stellen weitere vielversprechende Therapieansätze dar, die teilweise (aus anderen Indikationen, wie z. B. Rifaximin) bereits bei Patienten mit portaler Hypertension eingesetzt werden. Experimentelle und klinische Daten von antiangiogenetisch wirksamen Substanzen (wie z. B. Sorafenib) sind vielversprechend, wobei größere Humanstudien noch nicht vorliegen. Bei selektionierten Patienten mit portaler Hypertension (z. B. mit NASH und/oder Hyperlipidämie), die eine endotheliale Dysfunktion aufweisen, könnte man heute bereits den Einsatz von Statinen erwägen.

1. Welche Messmethodik gilt als diagnostischer Goldstandard zur Evaluierung von Patienten mit portaler Hypertension?

- Lebersonographie mit Doppleruntersuchung des Pfortaderflusses
- Lebervenenendruckmessung (HVPBG)
- Ratio Milzdurchmesser zu Thrombozytenzahl (platelet-spleen-ratio)
- Endoskopie

2. Welche Medikamente werden aktuell zur pharmakologischen Therapie bei Patienten mit portaler Hypertension eingesetzt?

- ACE-Hemmer
- Nicht-kardioselektive Betablocker
- Kalziumantagonisten
- Diuretika
- Nitrate

3. Welche Botenstoffe sind NICHT in die Pathophysiologie der portalen Hypertension involviert?

- VEGF (vascular endothelial growth factor)
- PIGF (placental growth factor)
- EGF (epidermal growth factor)
- PDGF (platelet-derived growth factor)

4. Der erhöhte intrahepatische Gefäßwiderstand ist ein Hauptfaktor in der Entstehung der portalen Hypertension. Welche Aussagen stimmen?

- 20–40 % des intrahepatischen Gefäßwiderstands sind mechanisch bedingt.
- 60–70 % des intrahepatischen Gefäßwiderstands sind mechanisch bedingt.
- 30–40 % des intrahepatischen Gefäßwiderstands sind funktionell-dynamisch bedingt.
- 60–70 % des intrahepatischen Gefäßwiderstands sind funktionell-dynamisch bedingt.
- Verminderte intrahepatische NO-Spiegel bzw. verminderte intrahepatische eNOS-Aktivität steigern den funktionell-dynamischen Gefäßwiderstand.

5. Welche Therapieansätze/Medikamente könnten zukünftig in der Therapie der portalen Hypertension eine Rolle spielen?

- Selektive, intestinale bakterielle Dekontamination
- Direkte Thrombinantagonisten
- Antioxidantien
- Ribavirin
- Statine

Lösung:
siehe Impressum

Literatur:

- Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 32: 141–56.
- Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006; 43: S121–S131.
- Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, et al. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology* 2004; 126: 886–94.
- Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatology* 2007; 46: 927–34.
- Peck-Radosavljevic M, Trauner M, Schreiber F. Austrian consensus on the definition and treatment of portal hypertension and its complications. *Endoscopy* 2005; 37: 667–73.
- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838–51.
- Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, et al. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int* 2005; 25: 1079–90.
- Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002; 35: 478–91.
- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Sem Liver Dis* 1999; 19: 475–505.
- Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, et al. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet* 1990; 336: 153–6.
- Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003; 361: 952–4.
- Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009; 50: 825–33.
- Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, et al. Carvedilol for prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with hemodynamic nonresponse to propranolol. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1): 329–30.
- Bosch J, Abrales JG, Berzigotti A. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nature reviews. Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 573–82.
- D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, et al. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131: 1611–24.
- Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004; 39: 280–2.
- de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762–8.
- Lo GH, Chen WC, Chen MH, et al. Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 333–8.
- Fiorucci S, Antonelli E, Brancialeone V, et al. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, ameliorates portal hypertension and lowers nor-epinephrine-induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver. *J Hepatol* 2003; 39: 932–9.
- Berzigotti A, Bellot P, De Gottardi A, et al. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of UDCA, does not decrease portal pressure in patients with cirrhosis: results of a randomized, double-blind, dose-escalating study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1094–101.
- Reiberger T, Payer BA, Angermayr B, et al. Nebivolol deteriorates portal hemodynamics in cirrhotic rats by increasing splanchnic blood flow. *J Hepatol* 2011; 54 (Suppl 1): S248–S249.
- Jonsson JR, Clouston AD, Ando Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the progression of rat hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2001; 121: 148–55.
- Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001; 34: 745–50.
- Gonzalez-Abrales J, Albillos A, Banares R, et al. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 121: 382–8.
- Venon WD, Baronio M, Leone N, et al. Effects of long-term irbesartan in reducing portal pressure in cirrhotic patients: comparison with propranolol in a randomised controlled study. *J Hepatol* 2003; 38: 455–60.
- Tandon P, Abrales JG, Berzigotti A, et al. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2010; 53: 273–82.
- Cahill PA, Redmond EM, Sitzmann JV. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Ther* 2001; 89: 273–93.
- Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *New Engl J Med* 2010; 362: 1071–81.
- Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 992–9.
- Villanueva C, Aracil C, Colomo A, et al. Nonselective beta-blockers and hepatic venous pressure gradient monitoring: what lies behind nonresponse. *Gastroenterology* 2008; 134: 1626–7.
- Thalheimer U, Bosch J, Patch D, et al. Improved survival with nonselective beta blockers. *Hepatology* 2008; 48: 2091–2.
- Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, et al. Treatment with beta-blockers decreases intestinal permeability in cirrhotic patients with varices. *J Hepatol* 2011; 54 (Suppl 1): S79.
- Fernandez M, Semela D, Bruix J, et al. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; 50: 604–20.
- Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, et al. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2005; 43: 98–103.
- Semela D, Das A, Langer D, et al. Platelet-derived growth factor signaling through ephrin-b2 regulates hepatic vascular structure and function. *Gastroenterology* 2008; 135: 671–9.
- Van Steenkiste C, Geerts A, Vanheule E, et al. Role of placental growth factor in mesenteric neoangiogenesis in a mouse model of portal hypertension. *Gastroenterology* 2009; 137: 2112–24.
- Reiberger T, Angermayr B, Schwabl P, et al. Sorafenib attenuates the portal hypertensive syndrome in partial portal vein ligated rats. *J Hepatol* 2009; 51: 865–73.
- Tugues S, Fernandez-Varo G, Munoz-Luque J, et al. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis, and portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology* 2007; 46: 1919–26.
- Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, et al. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology* 2007; 46: 1208–17.
- Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist* 2009; 14: 70–6.
- Coriat R, Gouya H, Mir O, et al. Reversible decrease of portal venous flow in cirrhotic patients: a positive side effect of sorafenib. *PLoS One* 2011; 6: e16978.
- Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W, et al. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology* 2007; 46: 242–53.
- Zafra C, Abrales JG, Turnes J, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 749–55.
- Abrales JG, Albillos A, Banares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 136: 1651–8.
- Ferlitsch A, Pleiner J, Mittermayer F, et al. Vasoconstrictor hyporeactivity can be reversed by antioxidants in patients with advanced alcoholic cirrhosis of the liver and ascites. *Crit Care Med* 2005; 33: 2028–33.

Dr. med. Thomas Reiberger

Geboren 1982. 2001–2005 Medizinstudium an der Medizinischen Universität Wien. Während des Studiums Lehrtätigkeiten am Institut für Anatomie und am Institut für Histologie und Embryologie in Wien. Nach dem Studium Forschungstätigkeit am Institut für Pathophysiologie von 2005–2006. Ab 2006 Facharzt Ausbildung an der Universitätsklinik für Innere Medizin III (Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie). Rotationen an den Universitätskliniken für Kardiologie, Nephrologie und Hämatologie, sowie Ausbildung in internistischer Intensivmedizin. Aufbau einer Spezialambulanz für Virushepatitiden und Lebererkrankungen bei HIV-Patienten. Mitbegründung eines Labors für experimentelle portale Hypertension. Mitarbeit im klinischen Labor für hepatische Hämodynamik.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Leberzirrhose, portale Hypertension (experimentell und klinisch) und Virushepatitis.



IPMT vom kombinierten Typ mit maligner Entartung

W. Schima



Eine 75-jährige Patientin wurde mit Oberbauchschmerzen und Gewichtsverlust stationär aufgenommen. Bei einer auswärtigen kontrastverstärkten CT und MRCP war 2010 eine chronische Pankreatitis diagnostiziert worden. Es wurde nun unter dem Verdacht einer Exazerbation neuerlich eine Multidetektor-CT (MDCT) durchgeführt, die einen großen soliden Tumor im Pankreaskopf zeigte, mit Umwachsung und Kompression der A. und V. mes. superior (Abb. 1, Video 1). Der Pankreasgang war deutlich aufgetrieben und es fanden sich multiple, die Drüse diffus durchsetzende zystische Raumforderungen, typisch für einen intraduktalen papillären muzinösen Tumor (IPMT), der sowohl den Pankreashauptgang als auch die Seitenäste involviert (Abb. 1). Die Biopsie des Tumors ergab ein invasives Karzinom. Aufgrund der ausgedehnten Gefäßinvasion (Video 1) war von einem primär inoperablen Stadium auszugehen.

Nach Durchsicht der auswärtig erstellten Bilder vor 18 Monaten zeigte sich bereits damals ein IPMT mit multiplen zysti-

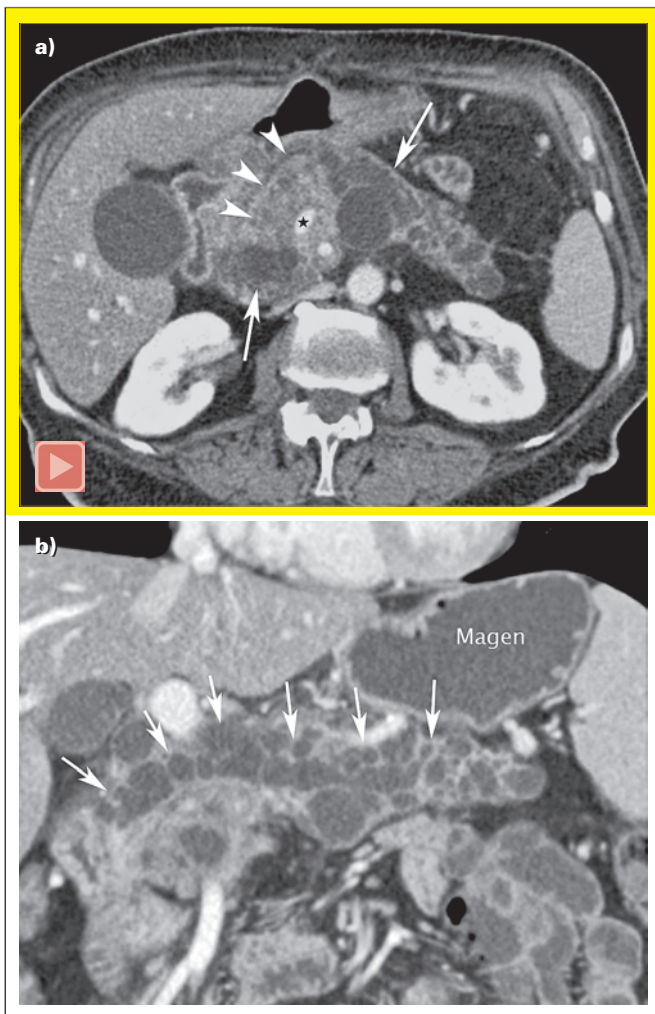


Abbildung 1: (a) Die MDCT zeigt eine ausgeprägte Ausweitung des Pankreasgangs (Pfeile) mit einer soliden Raumforderung im Caput (Pfeilspitzen), welche die V. mes. sup. komprimiert (Stern). (b) Die 3D-Rekonstruktion (CPR) der CT zeigt, dass die gesamte Drüse betroffen ist (Pfeile).

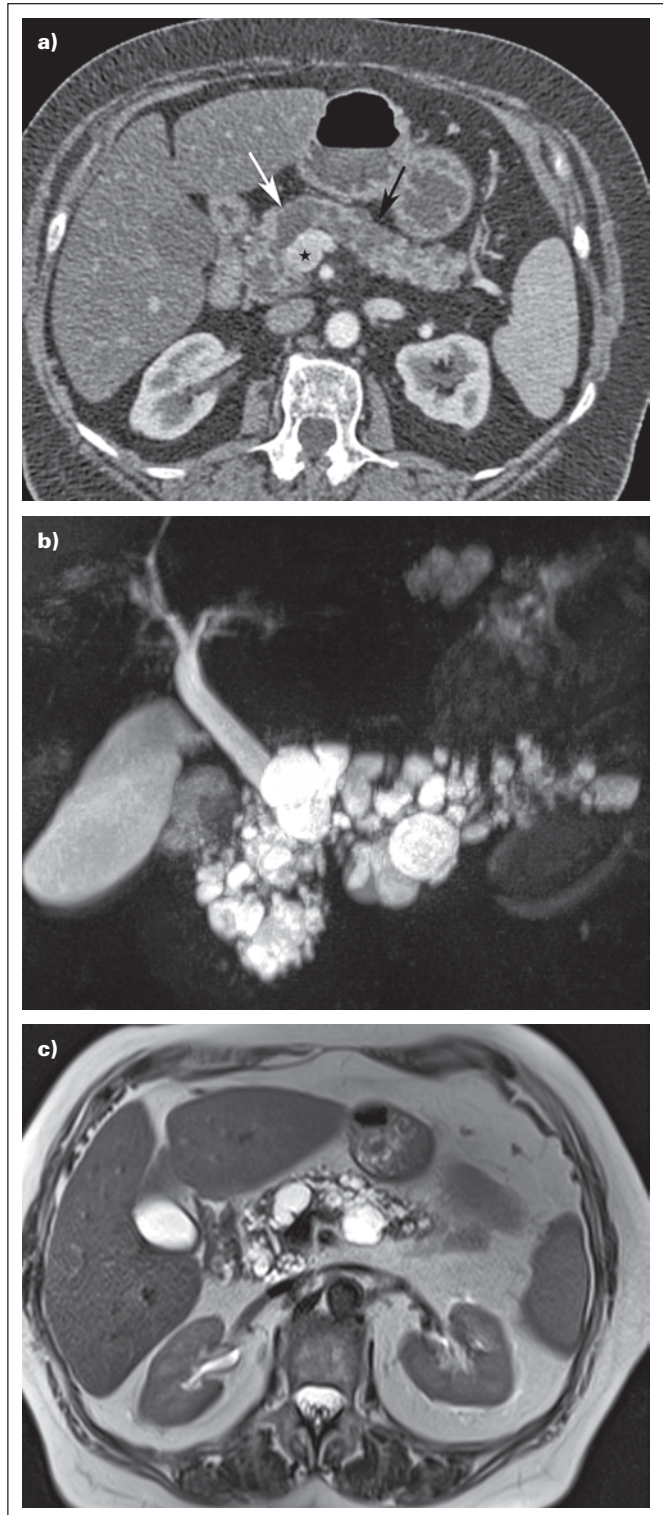


Abbildung 2: (a) Die CT-Untersuchung 18 Monate davor zeigt die Auftreibung des Pankreasgangs mit zystischen Ausweitungen der Seitenäste. Es finden sich keine Zeichen einer chronischen Pankreatitis, wie Parenchymverkalkungen oder Konkreme. Die V. mes. sup. (Stern) ist zu diesem Zeitpunkt noch normal weit. (b) Die MRCP zum gleichen Zeitpunkt stellt ebenfalls die multiplen zystischen Ausweitungen der Seitenäste um den Pankreashauptgang herum dar. (c) Die MRT in axialer Schichtung (T2-gewichtete TSE-Sequenz) zeigt anschaulich die Dilatation des Pankreasgangs und der Seitenäste. Es findet sich kein solider Tumor.

schen Läsionen, allerdings noch ohne eindeutige Zeichen einer malignen Entartung (Abb. 2).

Die Differenzialdiagnose zwischen chronischer Pankreatitis und IPMT (Hauptgang-, Seitenast- oder kombinierter Typ) kann mitunter schwierig sein. Allerdings sollte das Fehlen von CT- oder MRT-Veränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis (Parenchymverkalkungen, Konkremete, Strikturen, etc.) aufmerksam machen und eine vorschnelle, nur aufgrund des Vorliegens von Zysten gestellte Diagnose einer chronischen Pankreatitis mit „Pseudozysten“ verhindern. Ein IPMT, der den Hauptgang betrifft (Hauptgangtyp, kombinierter Typ), ist eine Präkanzerose. Im Frühstadium ist der Tumor selbst radiologisch meist nicht zu sehen, da er tapetenartig im Gangsystem wächst und nur durch die Muzinproduktion, die zu einer Ausweitung von Hauptgang oder Seitenästen führt, sichtbar wird.

Es sollte unbedingt eine zytologisch-histologische Diagnose mittels ERCP oder endosonographisch gezielter Biopsie gestellt werden, um eine Operation noch im resektablen Stadium planen zu können.

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/10576.pdf oder mittels Eingabe von 10576 in ein Suchfeld auf www.kup.at

Unser neuer Service: die Filme sind auch im Online-PDF



<http://www.kup.at/download/gastroenterologie.html>
Benutzername: gastroenterologie – Passwort: gastroenterologie

direkt zum Download verfügbar.



HUMIRA® ... und das Leben geht weiter



HUMIRA®
adalimumab
DAUERHAFT STARK, VOLLSTÄNDIG HUMAN†

Für Sie gelesen

H. Baminger

■ Management of Pancreatic Exocrine Insufficiency: Australasian Pancreatic Club Recommendations

Toouli J, et al. *Med J Aust* 2010; 193: 461–7.

Zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI) kann es infolge verschiedener Erkrankungen, wie z. B. Pankreaskarzinom, chronischer Pankreatitis oder zystischer Fibrose, kommen.

EPI tritt auf, wenn die als Reaktion auf eine Nahrungsaufnahme segregierten Enzymmengen aus dem Duodenum für einen normalen Verdauungsprozess nicht ausreichend sind. Für die Pankreasenzyminsuffizienz gibt es 3 Hauptursachen [1]:

- Reduzierte Enzymsynthesekapazität aufgrund eines Verlusts/einer Verletzung von Pankreasparenchym
- Reduzierte Enzymproduktion durch postprandiale Asynchronität
- Beeinträchtigte Enzymzufuhr zum Duodenum durch Obstruktionen des Pankreasgangs

Die wichtigste klinische Konsequenz ist die Maldigestion und Malabsorption von Fetten, resultierend in einer Steatorrhö.

Die exokrine Pankreasfunktion ist aufgrund der mangelnden Zugänglichkeit des Organs und seiner Sekrete schwer zu bestimmen. Wichtig sind die Unterscheidung zwischen pankreas- und nicht pankreasbedingten Ursachen für Maldigestion und Malabsorption sowie die Bewertung der Therapie. Die Funktion kann entweder direkt (über eine Duodenalintubation) oder üblicherweise indirekt (mittels 3-tägigem Fäkaltest und Spiegelmessung von Elastase-1 [Spiegel < 200 µg/g Stuhl = milde EPI; 100 µg/g Stuhl = schwere EPI] und Serumtrypsinogen) getestet werden.

Das primäre Behandlungsziel bei EPI ist die Eliminierung von Maldigestion und Malabsorption und die Erhaltung einer adäquaten Ernährung. Die pankreatische Enzyme Replacement Therapy (PERT) ist der Hauptpfeiler der EPI-Behandlung. Das Therapieziel ist das Erreichen einer ausreichenden Enzymtätigkeit im Duodenallumen während der Nahrungsaufnahme, um die Nährstoffaufnahme wiederherzustellen. Die Verabreichung von Pankreasextrakt erfolgt in magensaftresistenten Mikropellets. Aufgrund eines nicht-linearen Zusammenhangs zwischen benötigter Enzymmenge und dem Auftreten von Maldigestion und Malabsorption ist ein Beginn bei der niedrigsten empfohlenen Dosis (bei Erwachsenen 25.000 Lipase-

Einheiten pro Mahlzeit) und danach eine Erhöhung bis zur niedrigsten effektiven Dosis (bis zu einem Maximum von 80.000 Einheiten pro Mahlzeit) anzuraten. Die maximale Tagesdosis sollte 10.000 Lipase-Einheiten pro kg Körpergewicht nicht überschreiten. Die Einnahme der Enzyme während der Nahrungsaufnahme ist anzuraten, da eine Einnahme davor zu einer verfrühten Wirkung und jene danach zu einer verspäteten Wirkung führen kann und somit nur die gleichzeitige Einnahme zu einer optimalen Vermischung mit dem Speisebrei führt [2].

Die adjuvante Verabreichung von Säureblockern bei Patienten, welche trotz hochdosierter Enzymtherapie nach wie vor EPI-Symptome zeigen, ist empfehlenswert [3].

Die Beiziehung eines Diätspezialisten bei der EPI-Behandlung wird empfohlen. Eine diätetische Fetteinschränkung wird für Patienten mit EPI nicht angeraten. Fettarme Ernährung führt zu einer verringerten Aufnahme von fettlöslichen Vitaminen, welche bei EPI-Patienten ohnehin bereits reduziert vorhanden sind. Normale oder gar fettreiche Diäten wurden in Kombination mit PERT bereits erfolgreich angewendet [4].

Mittelkettige Triglyzeride haben keinen klaren Vorteil gegenüber langkettigen bezüglich des Nährwerts, können aber bei Patienten, welche Probleme beim Erhalten oder Erreichen eines entsprechenden Körpergewichts haben, versucht werden, da die mittelkettigen Triglyzeride über einen höheren energetischen Wert verfügen.

Die Nahrungsaufnahme sollte bei EPI-Patienten öfters in kleinen Portionen erfolgen und Alkohol sollte vermieden werden.

Die angeführten Empfehlungen zur Behandlung von EPI wurden vom Australasian Pancreatic Club verfasst und sind auf deren Website unter www.pancreas.org.au vollständig verfügbar.

Literatur:

1. Keller J, Luyer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005; 54 (Suppl 6): 1–28.
2. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 993–1000.
3. Proesmans M, De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 760–3.
4. Safdi M, Bekal PK, Martin S, et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 156–62.

1206084-(00)-30042012

Für Sie zusammengefasst

N. Hasenöhr

■ Hepatitis C: Bessere Heilungschancen mit neuen Therapieregimes

Bisher war die Kombination eines pegylierten Interferons (PEG-IFN) mit Ribavirin (RBV; die Kombination abgekürzt als P/R) die Standardtherapie bei chronischer Hepatitis C. Damit ließ sich insgesamt – jedoch nach HCV-Genotyp unterschiedlich – bei nicht vorbehandelten Patienten eine Heilungsrate von ca. 50 % erzielen. Bei Patienten, die auf eine vorherige IFN-basierte Therapie nicht angesprochen haben, sowie bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder HIV-Koinfektion ist das Standardregime weniger wirksam. Nun hat jedoch auch auf dem Gebiet der HCV-Therapie die Ära der „Direct-Acting Antivirals“ (DAA) begonnen, wie in einem rezenten Review beschrieben wird [1].

Proteasehemmer nun zugelassen

Bei den ersten DAA, die nun auf den Markt gekommen sind, handelt es sich um Hemmer der NS3/A4-Protease des HCV, eines Enzyms, das wichtig für die posttranslationale Verarbeitung des viralen Polyproteins ist. Beide Proteasehemmer, Boceprevir und Telaprevir (beide Substanzen sind nur für den HCV-Genotyp 1 zugelassen), haben allerdings eine niedrige Resistenzschwelle und können daher nicht als Monotherapie gegeben werden. Vielmehr zeigte sich die größte Wirksamkeit, wenn diese Substanzen als Dreifachkombination mit PEG-IFN und RBV verabreicht wurden. Dabei zeigten sich bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 sowohl höhere Heilungsraten als auch die Möglichkeit, bei manchen Patienten die Therapiedauer zu verkürzen.

Therapienaive Patienten

Die SPRINT-2-Studie mit Boceprevir plus P/R vs. Placebo plus P/R zeigte bei therapienaiven Patienten SVR-Raten („Sustained Virological Response“) von 63–68 % vs. 38 % unter Placebo ($p < 0,001$) [2]. Je früher das virologische Ansprechen erfolgte, desto besser waren die Heilungschancen. Allerdings zeigten sich gewisse ethnische Unterschiede. Bei nicht-schwarzen Patienten war es ohne Wirkungsverlust möglich, die Therapiedauer bei gutem Ansprechen von 48 auf 28 Wochen zu verkürzen („Response-Guided Therapy“; SVR-Raten 67 % vs. 68 %).

Auch in der ADVANCE-Studie mit Telaprevir plus P/R vs. Placebo plus P/R zeigten sich unter dem Proteasehemmer SVR-Raten von 69–75 % vs. nur 44 % unter Placebo ($p < 0,001$) [3]. Patienten, die Telaprevir 12 Wochen lang erhielten, zeigten höhere SVR-Raten als jene, die es nur 8 Wochen lang bekamen. In einer zweiten Studie, ILLUMINATE, zeigte sich wiederum, dass es bei Patienten, die ein schnelles und andauerndes virologisches Ansprechen (eRVR) zeigten, möglich ist, die Therapiedauer ohne Wirkungsverlust von 48 auf 24 Wochen zu verkürzen [4].

Vorbehandelte Patienten

In der RESPOND-2-Studie mit Boceprevir fanden sich insgesamt SVR-Raten von 59–66 % unter Boceprevir/P/R vs. 21 %

unter Placebo/P/R (für vorherige Relapser 61–67 % vs. 22 %, für vorherige Non-Responder 40–52 % vs. 7 %) [5]. Hier waren die SVR-Raten für Patienten, die 48 Wochen lang behandelt wurden, höher (aber nicht signifikant höher) als für Patienten, die nach Response therapiert wurden.

Auch in der REALIZE-Studie mit Telaprevir/P/R vs. Placebo/P/R fanden sich insgesamt SVR-Raten von 64–66 % vs. 17 % (bei früheren Relapsen 83–88 % vs. 24 %, bei früheren Teilrespondern 54–59 % vs. 15 % und bei früheren Non-Respondern 29–33 % vs. 5 %) [6].

Unterschiede beim PEG-IFN

Es gibt nur eine einzige Studie, in der sowohl IFN- α 2a als auch IFN- α 2b (jeweils plus RBV) eingesetzt wurden, und zwar jeweils entweder in Kombination mit Telaprevir oder mit Placebo [7]. Dem Studiendesign zufolge konnten Patienten, die zwischen Woche 4 und Woche 20 keine nachweisbare HCV-RNA aufwiesen, die Therapie nach 24 Wochen beenden. In den Gruppen, die mit IFN- α 2a behandelt wurden, war dies bei 74 %, unter IFN- α 2b bei 62 % der Fall. Auch die SVR-Raten waren unter IFN- α 2a numerisch, aber nicht statistisch signifikant besser als unter IFN- α 2b.

Nebenwirkungen

Boceprevir ist mit einer erhöhten Inzidenz von Anämie und Dysgeusie (Geschmacksstörungen) verbunden, Telaprevir mit einer erhöhten Inzidenz von Exanthemen und Anämie.

Fazit

Insgesamt sind die Verbesserungen durch die Dreifachkombinationen vor allem auf eine wesentliche Reduktion der Relapseraten zurückzuführen, aber auch auf eine verbesserte virologische Kontrolle und verbesserte Ansprechraten am Ende der Behandlung. Noch nicht ganz geklärt ist die Frage, ob alle Patienten – auch jene, die sehr schnell auf die initiale alleinige Gabe von P/R, wie dies in einigen Boceprevir-Studien gemacht wurde, ansprechen – wirklich eine Dreierkombination brauchen.

Literatur:

1. Ferenci P, Reddy KR. Impact of HCV protease-inhibitor-based triple therapy for chronic HCV genotype 1 infection. *Antivir Ther* 2011; 16: 1187–201.
2. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
3. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.
4. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014–24.
5. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207–17.
6. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.
7. Marcellin P, Forns X, Gooser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 459–68.

■ Kommentar

Peter Ferenci, Wien

Neuigkeiten werden sehr schnell inaktuell:

Stand der Therapie der chronischen Hepatitis C 2012

Hepatologen und ihre Patienten mit chronischer Hepatitis C haben jahrelang auf die neuen, wirkungsvollen antiviralen Medikamente gewartet. Jetzt sind sie verfügbar (Boceprevir [Victrelis®]; Telaprevir [Incivo®] in Kombination mit pegyliertem Interferon + Ribavirin) und die Kosten werden von der Krankenkasse übernommen. Beide Medikamente haben die Heilungschancen von Patienten mit Genotyp 1 verbessert. Trotzdem: Statt in Jubel zu verfallen, sind wir gar nicht glücklich mit diesen Medikamenten und warten auf neue Entwicklungen. Das Hauptproblem ist, dass jene Patienten, die dringend eine Therapie benötigen (Patienten mit Leberzirrhose und solche nach Lebertransplantation), diese Therapie nicht oder nur sehr schlecht vertragen. In Österreich haben wir bereits 2 Todesfälle bei Patienten mit Leberzirrhose unter der Tripletherapie beobachtet, beide durch septische Komplikationen durch die Nebenwirkungen von pegyliertem Interferon. Ähnliche Beobachtungen wurden bei einem großen Patientenkollektiv

in Frankreich gemacht. Andererseits haben Patienten mit milder, nicht fortgeschrittener chronischer Hepatitis keinen unmittelbaren Therapiebedarf bzw. können mit der „alten“ Standardtherapie (pegyliertes Interferon + Ribavirin) genauso erfolgreich behandelt werden (junge Patienten, mit dem C/C-IL28B-Genotyp und niedriger Viruslast). Für Patienten mit Genotyp 2–6 gibt es derzeit überhaupt keine Alternative zu pegyliertem Interferon + Ribavirin. Die optimale Therapiegruppe für eine Tripletherapie sind Relapser auf eine Vortherapie mit pegyliertem Interferon + Ribavirin.

Vom 18.–22. April 2012 fand der Europäische Leberkongress in Barcelona statt, wo sich ein kompletter Paradigmenwechsel abzeichnete. Das Ziel ist eine interferonfreie Therapie mit 12 Wochen Dauer und Heilungsraten von > 90 %. Solche Medikamentenregimes wurden von den Firmen Gilead, Bristol-Myers-Squibb und Abbott vorgestellt, mit den ersten Zulassungen wird für 2013 gerechnet. Somit gilt die neue Tripletherapie bereits als überholt. Wir vertrösten die Patienten bereits mit den Aussichten auf eine kurze, nebenwirkungsarme und sehr effektive Therapie und empfehlen ihnen, mit der Therapie zuzuwarten. Die Geschwindigkeit des Fortschritts ist unerwartet rasant und was 2011 toll war, wird 2012 bereits zum „alten Hut“.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 39:

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

Für Sie zusammengefasst

H. Baminger

■ Global Investigation of therapeutic DEcisions in HCC and Of its treatment with sorafeNib (GIDEON): impact of liver dysfunction on sorafenib treatment in Europe

Mathurin P, Castells L, Bodoky G, et al. Poster: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 18–22, 2012, Barcelona, Spain; # 1021.

■ Real-world management of HCC with sorafenib and TACE in Europe from GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in HCC and Of its treatment with sorafeNib)

Stål P, Hubert A, Daniele B, et al. Poster: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 18–22, 2012, Barcelona, Spain; # 1034.

Einleitung

GIDEON ist die größte, laufende, globale, prospektive nicht-interventionelle Studie unter praktischen klinischen Bedingungen bei Patienten mit einem nicht-resezierbaren Leberzellkarzinom (HCC), welche Sorafenib erhalten.

Durch GIDEON erhält man Daten aus der täglichen klinischen Praxis im Hinblick auf verschiedene Settings und Patientengruppen, welche mit Sorafenib behandelt werden. Dies ist von besonderem Wert in Populationen mit limitiertem Datenmaterial, z. B. bei Patienten mit Leberdysfunktion (Child-Pugh [CP] B) oder bei Patienten mit HCC im intermediären Stadium, bei denen die transarterielle Chemoembolisation (TACE) die Standardbehandlung darstellt.

Methode

Die Details zum Studiendesign wurden bereits von Lencioni et al. [1] publiziert. Entsprechend dem Protokoll war die zweite Zwischenanalyse geplant, wenn > 1500 Patienten eine Behandlung über ≥ 4 Monate erhalten hatten. Die „safety population“ inkludierte Patienten, welche ≥ 1 Dosis Sorafenib erhalten hatten und ≥ 1 Bewertung seit Beginn der Behandlung unterzogen wurden. Bei der Aufnahme in die Studie wurden die demographischen Daten der Patienten, ihre Anamnese, Krankheiten und deren Behandlung erfasst. Bei allen Follow-up-Untersuchungen wurden Sorafenib-Dosierung, Begleitmedikation, Performancestatus, Leberfunktion, Nebenwirkungen sowie die Wirksamkeit erfasst.

Von insgesamt 1571 Patienten wurden 588 in Europa behandelt, welche ein Durchschnittsalter von 67 Jahren aufwiesen (19–94 Jahre), 83 % davon waren Männer. Bei 10 % von ihnen konnte kein CP-Status erhoben werden und nur 2 % hatten einen CP-C-Status, der Fokus liegt hier auf CP-A und CP-B. Bei Beginn der Sorafenib-Behandlung waren 53 % der Patienten im Stadium C der „Barcelona Clinic Liver Cancer“- (BCLC-) Klassifikation. Die meisten Patienten erhielten eine Startdo-

sierung von 800 mg Sorafenib, die tägliche Dosierung lag im Median bei 746 mg.

Ergebnisse

Einfluss einer Leberdysfunktion auf die Sorafenib-Behandlung

Die mediane tägliche Dosis war bei CP-A und CP-B gleich, die Behandlungsdauer war in der CP-A-Gruppe allerdings länger (über beide Gruppen ø 14 Wochen). In dieser zweiten Zwischenanalyse sind keine unerwarteten Nebenwirkungen aufgetreten. Das Sicherheitsprofil von Sorafenib in der Real-life-Anwendung entspricht jenem in der SHARP-Zulassungsstudie [2]. Der Vergleich Sorafenib-assoziiierter Nebenwirkungen zwischen der CP-A- und der CP-B-Gruppe zeigte in der CP-B-Gruppe keine höhere Inzidenz. Jedoch war die Inzidenz von Nebenwirkungen, welche einen Abbruch der Sorafenib-Behandlung verursachten, schweren Nebenwirkungen und schweren Sorafenib-assoziierten Nebenwirkungen in der CP-B-Kohorte höher.

Sorafenib und TACE

Vor der Einführung von Sorafenib war TACE die am meisten verbreitete lokoregionale Behandlung. Von 257 Patienten, welche vor der Sorafenib-Behandlung eine lokoregionale Behandlung erhalten hatten, hatten 186 TACE (Anzahl der Zyklen: 1–8, Median: 2) bekommen (32 % der „safety population“). Nur 4 % der Patienten erhielten eine begleitende TACE-Behandlung. Diese Patienten waren bei Therapiebeginn meist im BCLC-Stadium B und etwas jünger. Wie die Daten zeigen, wurden viele der Sorafenib-Patienten zuvor mit TACE behandelt, während nur eine geringe Anzahl an Patienten eine begleitende TACE-Behandlung erhielt. Im Vergleich zeigten sich bei Patienten mit TACE-Behandlung (zuvor und begleitend) Sorafenib-assoziierte Nebenwirkungen öfter als bei solchen ohne TACE-Behandlung. Jedoch waren höhergradige Nebenwirkungen über alle Gruppen ähnlich verbreitet. Eine längere begleitende TACE-Behandlung könnte bei Patienten zum vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen geführt haben.

Zusammenfassung

Die zweite Zwischenanalyse erlaubt einen wertvollen Einblick in die Sorafenib-Dosierungsstrategie in Europa und die Sicherheit bei Leberzellkarzinompatienten im CP-B-Status in der klinischen Praxis. Obwohl die Wirksamkeitsdaten interessante Ergebnisse zeigen, handelt es sich bei den präsentierten Daten um eine Zwischenauswertung und sie sollten daher vorsichtig interpretiert werden, insbesondere hinsichtlich der Ergebnisse bei Patienten, welche mit Sorafenib und TACE behandelt werden, da die Patientenzahl hier nur sehr niedrig ist.

Literatur:

1. Lencioni R, Marrero J, Venook A, et al. Design and rationale for the non-interventional Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib (GIDEON) study. Int J Clin Pract 2010; 64: 1034–41.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378–90.

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. [Immunosuppressive 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



Lösung von S. 16: 1c; 2b; 3b; 4c

Lösung von S. 25: 1a; 2b; 3b

Lösung von S. 32: 1b; 2be; 3c; 4bce; 5ace

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, Industriest. 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 benutzt 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.

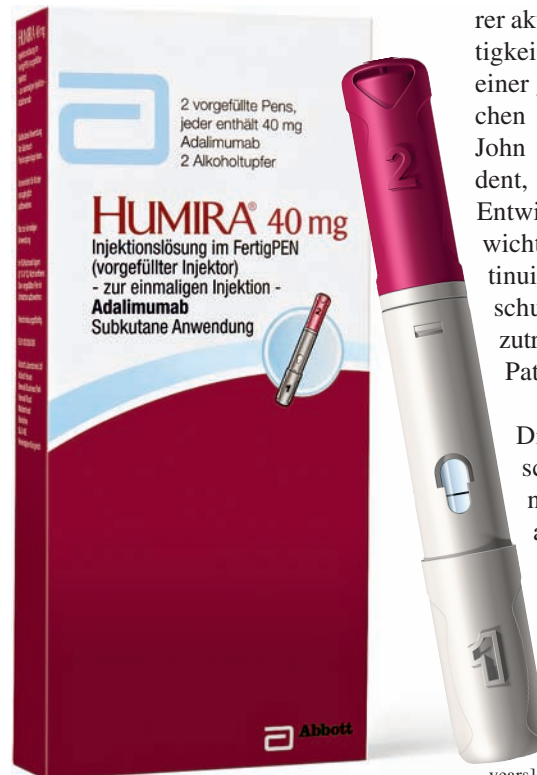
Abbotts Humira® (Adalimumab) ist in Europa zur Behandlung von Colitis ulcerosa zugelassen

Humira® wird die erste und einzige selbst injizierbare Biologikatherapie zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei Erwachsenen

Die Europäische Kommission hat Humira® am 4. April 2012 zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU) bei erwachsenen Patienten zugelassen, die unzureichend auf konventionelle Therapien ansprechen. Mit dieser Zulassung ist Humira® die erste und einzige selbst injizierbare Biologikatherapie für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei Erwachsenen. Diese Zulassung kennzeichnet die siebente Indikation von Humira® in der EU seit der Erstzulassung des Produkts 2003.

CU ist eine chronisch-entzündliche Darm-erkrankung, die Geschwüre im Kolon verursacht und zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann [1]. Laut Schätzungen sind bis zu 1,2 Millionen Menschen in der EU betroffen [2].

„Diese Zulassung stellt für Menschen mit CU eine wichtige, neue therapeutische Option dar“, sagte Marco Greco, Vorsit-



zender der Europäischen Vereinigung der Morbus-Crohn- und Colitis-ulcerosa-Gesellschaften. „Die Verfügbarkeit einer weiteren Option zur Behandlung dieser Krankheit gibt neue Hoffnung, dass einige Patienten bei ihrer Krankheit eine Remission erreichen können.“

„Die Zulassung von Humira® zur Behandlung von mittelschwerer bis schwe-

rer aktiver CU zeigt weiters die Vielseitigkeit von Humira® bei der Behandlung einer großen Bandbreite von entzündlichen Autoimmunerkrankungen“, sagte John Leonard, MD, Senior-Vizepräsident, Pharmazeutische Forschung und Entwicklung, Abbott. „Dies stellt einen wichtigen Meilenstein in Abbotts kontinuierlichem Engagement dar, die Forschung voranzutreiben und dazu beizutragen, die Behandlungsstandards für Patienten zu verbessern.“

Die Zulassung basierte auf 2 klinischen Studien der Phase III, an denen > 800 Patienten in 21 Ländern auf der ganzen Welt teilnahmen.

Literatur:

1. Huber W, Herrmann G, Schuster T, et al. [Life-threatening complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a systematic analysis of admissions to an ICU during 18 years]. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 668–74.
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012; 142: 46.e42–54.e42.

Weitere Informationen:

Abbott Ges.m.b.H.
Dr. Matthias Paar
A-1230 Wien
Perfektastraße 84A
E-Mail: matthias.paar@abbott.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 25:

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 und gelb (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), – Schwachman-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 11/2011.

Sammeln Sie Ihr elektronisches Archiv – Ausgabe für Ausgabe!

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

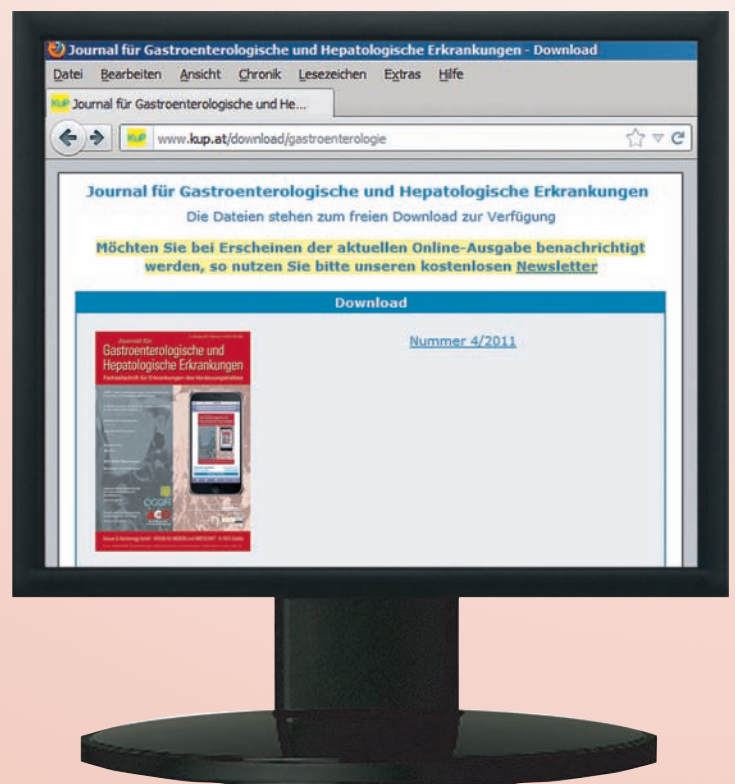
**Für Ihr
Bücherregal:
Die Printversion**



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

NEU

**Für Ihr
elektronisches Archiv:
Das e-Journal**



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

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-Medienreferentin:

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler

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 Kandioler
Univ.-Klinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
E-Mail:
daniela.kandioler@meduniwien.ac.at

HOMEPAGE:

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

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Themenschwerpunkt dieser Ausgabe der *Interdisziplinären Onkologie* ist die Peritonealkarzinose. Für dieses durchaus häufige Krankheitsbild bei Krebspatienten gibt es kaum standardisierte Therapiekonzepte.

Die AG „Peritoneale Malignome“ der ACO-ASSO unter der Leitung von **OA Dr. Friedrich Kober** wurde gegründet, um diesen „weißen Fleck“ in der Landkarte der chirurgischen Onkologie strukturiert zu bearbeiten.

Der umfassende Überblick, aufbereitet vom Gasteditor Dr. Friedrich Kober, zeigt die Komplexität und die Dimension dieses Themas auf.

In weiterer Folge sollen auch die Peritonealen Malignome Eingang in das Standardwerk für chirurgische Onkologie, das ACO-ASSO-Manual finden (Neuaufgabe 2011, erhältlich über www.aco-asso.at).

Ich wünsche Ihnen eine informative und interessante Lektüre!

Daniela Kandioler

Daniela Kandioler



Editorial

D. Kandioler	3
--------------	---

News aus dem Vorstand der ACCO-ASSO

D. Kandioler	4
--------------	---

THEMENSCHWERPUNKT PERITONEALTUMOREN

Gasteditorial

20 Jahre und (k)ein bisschen weise?

F. Kober	5
----------	---

Muzinöse Appendixumoren und Pseudomyxoma peritonei: Ein aktueller Überblick

E. Reiter	7
-----------	---

Peritoneale Neoplasmen: Scoringsysteme und ihre Aussagekraft

C. Koppitsch, M. Sebek	12
------------------------	----

Aktueller Stellenwert der zytoreduktiven Chirurgie kombiniert mit hyperthermer intraoperativer Chemoperfusion im multimodalen Therapiekonzept peritonealer Neoplasmen: Eine Literaturübersicht

T. Bachleitner-Hofmann	17
------------------------	----

Effektive Therapie bei peritonealen Neoplasmen mit niedrigem Peritoneal Cancer Index: Die Schwierigkeit der Diagnosesicherung

E. Pasqual, S. Bertozzi, S. Bacchetti, A. P. Londero	26
--	----

Welcher Patient mit einem peritonealen Neoplasma ist für ein multimodales Therapiekonzept mit zytoreduktiver Chirurgie und intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion geeignet?

F. Kober, M. Karik	30
--------------------	----

Die Ergebnisse der Behandlung sekundärer peritonealer Neoplasmen am Zentrum Peritonealkarzinose des Kaiserin-Elisabeth-Spitals im internationalen Vergleich: Der Versuch eines Benchmarkings

F. Kober, M. Hermann	34
----------------------	----

Die radikale chirurgische Zytoreduktion plus HIPEC als Teil der multimodalen Therapie beim Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Eigene Fälle und Literaturüberblick

A. Perathoner, M. Zitt	39
------------------------	----

Zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit intraoperativer, intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion als Therapiekonzept bei peritoneal metastasierten Ovarialkarzinomen: Eine Literaturanalyse der vergangenen 10 Jahre

M. Sebek, F. Kober	44
--------------------	----

Die Notwendigkeit für ein „Austrian Peritoneal Cancer Network“-Register

D. Öfner	47
----------	----

RUBRIKEN

Vorstellung

ACO-ASSO-PeritonealCancerNetwork: Von der Idee zum Konzept, vom Konzept zur Wirklichkeit

F. Kober	49
----------	----

Der andere Blickwinkel

Betreuung von Patienten mit Peritonealkarzinose aus anderer Sicht

B. Harrer	51
-----------	----

Symposiumberichte

	53
--	----

Ausschreibungen Preise

	54
--	----

Impressum

	54
--	----

Inhalt



www.kup.at/acoasso

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

Das e-JOURNAL – immer dabei!

Finden Sie die komplette aktuelle Ausgabe
in einer Datei zum Download und Abspeichern:

www.kup.at/download/gastroenterologie

(Passwort, Benutzername: gastroenterologie)

oder bestellen Sie Ihr Online-Abo:

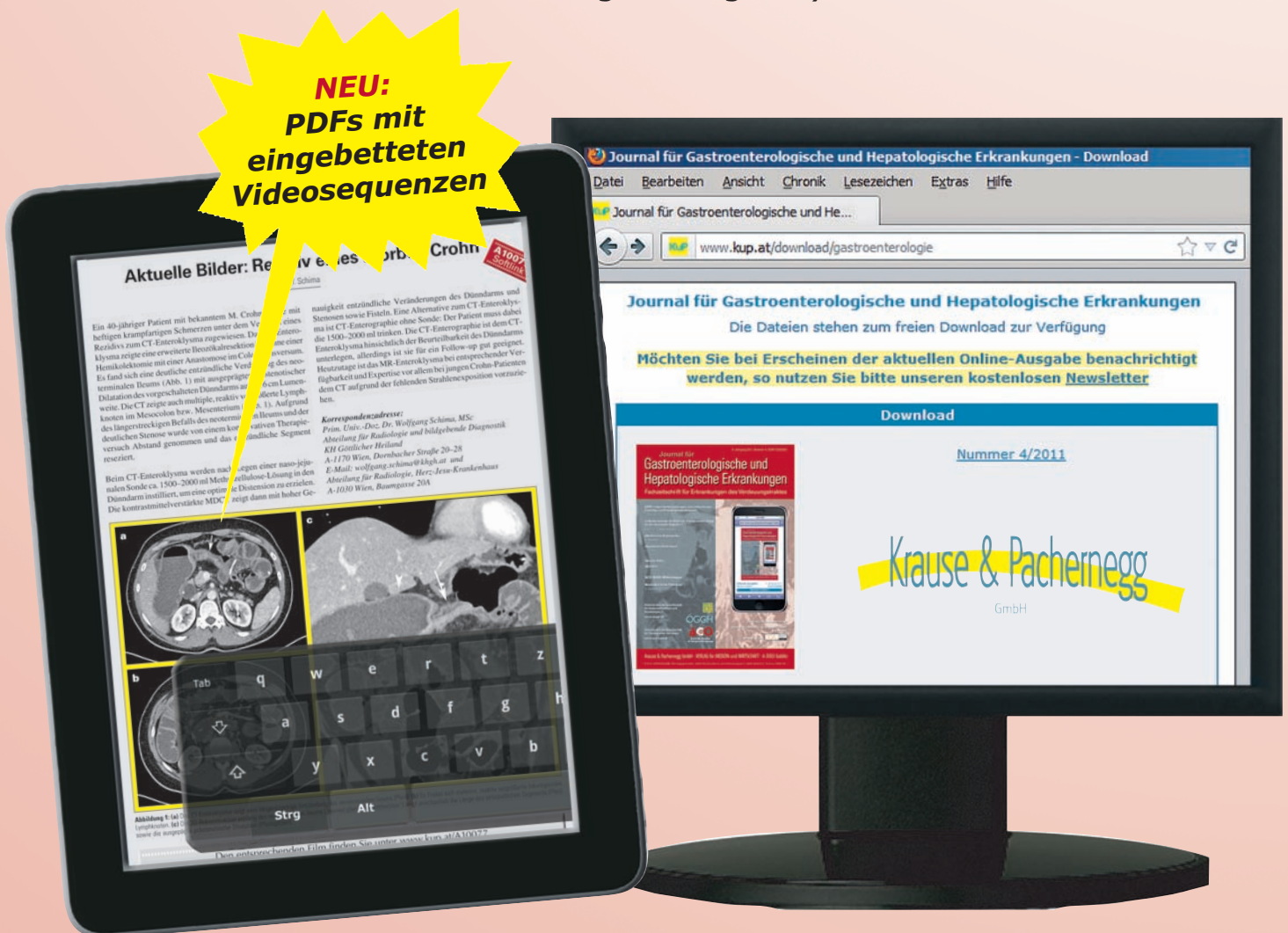
<http://www.kup.at/gratis-abo.html>

Achtung Aktion:

Abonnement e-Journal derzeit bis auf Widerruf kostenlos!

(Die Lieferung umfasst die jeweilige aktuelle Ausgabe der gewählten Journale. Außerhalb dieses beschriebenen Angebots sind keine Lieferungen möglich.)

NEU:
PDFs mit
eingebetteten
Videosequenzen



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

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, Zimbaggasse 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

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-Nebennierenrindenschale 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, Zimbaggasse 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

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, Simecon, 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

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, hochfloride Kolitis, 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 Passionsfruchtroma, 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

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), Natriumdodecylsulfat, gereinigtes Wasser. **Ursafalk-orale Suspension:** Benzoesäure (E-210), gereinigtes Wasser, Xylitol, Glycerol, Mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, Propylenglycol, Natriumcitrat, Natriumcycloamat, Citronensäure, Natriumchlorid, Zitronenaroma. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbaggasse 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

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, Zimbaggasse 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 500 mg-Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette 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-Filmtabletten 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, Glycerin, Povidon, mikrokristalline Cellulose, Croscamellose Natrium, Siliciumdioxid, Calciumstearat, Hypromellose, Eudragit E und L, Talkum, Macrogol 6000, Titandioxid (E 171), Eisenoxidgelb (E 172). **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbaggasse 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

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, Zimbaggasse 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

Bezeichnung des Arzneimittels: Aprednison 1 mg-Tabletten; Aprednison 5 mg-Tabletten; Aprednison 25 mg-Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Aprednison 1 mg-Tabletten: Eine Tablette enthält 1 mg Prednison. Sonstige Bestandteile: 86,5 mg Lactose-Monohydrat. Aprednison 5 mg-Tabletten: Eine Tablette enthält 5 mg Prednison. Sonstige Bestandteile: 40 mg Lactose-Monohydrat. Aprednison 25 mg-Tabletten: Eine Tablette enthält 25 mg Prednison. Sonstige Bestandteile: 30 mg Lactose-Monohydrat. Die vollständige Auflistung siehe Liste der sonstigen Bestandteile. **Anwendungsgebiete:** Aprednison 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 viszerale 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 Arthritis – 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 Antisynthetasesyndrom, 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 infekti-allergische Erkrankungen wie akute Urtikaria, anaphylaktoide Reaktionen, Arzneimittlexantheme – 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, multiplen 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, Iridozyklitis, 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 Prednison 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:** Aprednison 1 mg: Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Hypromellose, Carboxymethylstärke-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Talkum, Maisstärke, Lactose-Monohydrat. Aprednison 5 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Hypromellose, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium, Talk. Aprednison 25 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium, Siliciumdioxid, Talk, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose. **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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

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 entsprechend 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 an spricht (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 % sowie die akute rheumatische Karditis. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen Dexamethason oder einen der sonstigen Bestandteile von Fortecortin – systemische Mykosen. Bei länger dauernder Glukokortikoid-Anwendung, die über die Notfalltherapie hinausgeht, gelten die Gegenanzeigen einer systemischen Kortikoid-Therapie: – gastrointestinale Ulcera – höhergradige Osteoporosen – schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis) – Virose (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 Weitwinkलगlaukom. 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

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. – Hirnödeme (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); – Virose (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. **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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

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 (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) – 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:** – Periartikuläre 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) – periartikulärer 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 längerdauernder 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) – Virose (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/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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

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 – Hirnödeme, ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe, Hirnabszess, bakterielle Meningitis – Abstoßungskrisen nach Nierentransplantation – parenteraler Anfangsbehandlung ausgeprägter akuter schwerer Hautkrankheiten (Pemphigus vulgaris, Erythrodermie; gilt nicht für Solu-Dacortin 1 g) – akuter Blutkrankheiten: autoimmunhämolytische 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

Durotiv 20 (40) mg magensaftresistente Tabletten. Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 20 (40) mg Esomeprazol (als Magnesiumtrihydrat). **Hilfsstoffe:** 28 (40) mg Saccharose, Glycerolmonostearat, Hydroxypropylcellulose, Hypromellose, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1) Dispersion 30%, mikrokristalline Cellulose, synthetisches Paraffin, Macrogol, Polysorbat 80, Crospovidon, Natriumstearylumfumarat, Zuckerkügelchen (Saccharose und Maisstärke), Talkum, Titandioxid (E 171), Triethylcitrat, Eisenoxid, rot-braun (E172). 20 mg: Eisenoxid, gelb (E172). **Anwendungsgebiete:** Esomeprazol Tabletten sind indiziert – bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD); Behandlung von erosiver Refluxösophagitis; Langzeitmanagement von Patienten mit geheilter Ösophagitis zur Verhinderung des Wiederauftretens der Erkrankung; Symptomatische Behandlung von gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) – zur Eradikation von *Helicobacter pylori* in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikatherapie und zur Heilung von mit *Helicobacter pylori* verbundenem Ulcus duodeni; Vorbeugung des Wiederauftretens von peptischem Ulcus bei Patienten mit *Helicobacter pylori* verbundenem Ulcus – bei Patienten, die eine NSAID Langzeit-Therapie benötigen; Heilung von Ulcus ventriculi im Zusammenhang mit NSAID Therapie; Zur Vorbeugung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni im Zusammenhang mit NSAID Therapie bei Risikopatienten – zur weiterführenden Behandlung, nach erfolgter i.v. Behandlung zum Schutz vor dem Wiederauftreten von peptischen Ulcus-Blutungen – zur Behandlung von Zollinger Ellison Syndrom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Esomeprazol, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile. Esomeprazol darf, ebenso wie andere Protonenpumpeninhibitoren, nicht mit Nelfinavir angewendet werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Protonenpumpenhemmer, ATC-Code: A02B C05. **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 20 mg, 40 mg: Blisterpackungen zu 7, 14, 30 Stück. **Kassenstatus:** Green Box. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** 03. Jänner 2012. 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.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze/Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN). **ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Einzeldosis-Fertigspritze à 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab/Jede Einzeldosis à 0,8 ml des vorgefüllten Pens enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. **ANWENDUNGSGEBIETE:** **Rheumatoide Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben. Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren, die nur unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. **Psoriasis Arthritis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Ankylosierende Spondylitis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. **Morbus Crohn:** Humira ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben und/oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Psoriasis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Cyclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt. **Colitis ulcerosa:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen, mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV). **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** Abbott Laboratories Ltd., Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich. **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** Abbott Ges.m.b.H., 1230 Wien. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Selektive Immunsuppressiva. ATC-Code: L04AB04. Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

STAND DER INFORMATION: 04/2012



Fortecortin[®]

Das Dexamethason

Solu-Dacortin[®]

Das Prednisolon

Aprednison[®]

Das orale Prednisolon

Fachkurzinformation siehe Seite 49, 50

Die 3 Säulen einer Cortison-Therapie